



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 711**

51 Int. Cl.:
A61K 31/445 (2006.01)
C07D 451/04 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99959624 .0**
96 Fecha de presentación : **23.12.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1140085**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.10.2001**

54 Título: **Azabicicloalcanos como moduladores de CCR5.**

30 Prioridad: **23.12.1998 GB 9828420**
10.09.1999 GB 9921375

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.07.2011

73 Titular/es: **PHIVCO-1 L.L.C.**
Corporation Trust Center
1209 Orange Street
Wilmington, Delaware 19801, US

72 Inventor/es: **Armour, Duncan Robert;**
Price, David Anthony;
Stammen, Blanda Luzia C.;
Wood, Anthony;
Perros, Manoussos y
Edwards, Martin Paul

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 362 711 T3

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

Azabicycloalcanos como moduladores de CCR5.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos químicos. Estos compuestos encuentran un uso particular, aunque no exclusivo, como compuestos farmacéuticos, especialmente como moduladores de CCR5.

5 La presente invención también se refiere a formulaciones o formas de dosificación que incluyen estos compuestos, al uso de estos compuestos en la fabricación de formulaciones farmacéuticas o formas de dosificación y a procedimientos de tratamiento, especialmente el tratamiento de enfermedades y afecciones anti-inflamatorias y el tratamiento y prevención de infecciones producidas por VIH-1 y por retrovirus relacionados genéticamente.

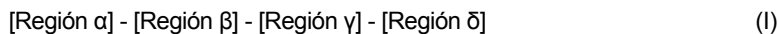
10 Los compuestos de la presente invención pueden ser moduladores, especialmente antagonistas, de la actividad de los receptores CCR5 de quimiocinas, particularmente los que existen en las superficies de ciertas células dentro del cuerpo humano. Los moduladores del receptor CCR5 pueden ser útiles en el tratamiento y prevención de diversas enfermedades y afecciones inflamatorias y en el tratamiento y prevención de la infección por VIH-1 y retrovirus relacionados genéticamente.

15 El nombre "quimiocina" es una contracción de "citocinas quimiotácticas". Las quimiocinas comprenden una gran familia de proteínas que tienen en común características estructurales importantes y que tienen la capacidad de atraer a los leucocitos. Como factores quimiotácticos de leucocitos, las quimiocinas juegan un papel indispensable en la atracción de los leucocitos a diversos tejidos del cuerpo, un proceso que es esencial tanto para la inflamación como para la respuesta del cuerpo a una infección. Como las quimiocinas y sus receptores son centrales para la patofisiología de enfermedades inflamatorias e infecciosas, los agentes que son activos en modular, preferentemente antagonizando, la actividad de las quimiocinas y sus receptores, son útiles en el tratamiento terapéutico de tales enfermedades inflamatorias e infecciosas.

20 El receptor CCR5 de quimiocinas tiene importancia particular en el contexto de tratar enfermedades inflamatorias e infecciosas. CCR5 es un receptor para las quimiocinas, especialmente para las proteínas inflamatorias de macrófagos (MIP) denominadas MIP-1 α y MIP-1 β y para una proteína que se regula tras la activación y que se expresa y secreta en células T normales (RANTES). Más adelante se explica con mayor detalle adicionalmente la relación entre moduladores, especialmente antagonistas de la actividad CCR5 y la utilidad terapéutica en el tratamiento de la inflamación e infección por VIH y la forma en la que puede demostrarse tal relación.

25 En la técnica está en curso una investigación sustancial de clases diferentes de moduladores de la actividad de los receptores de quimiocinas, especialmente la del receptor CCR5 de quimiocinas. Una revelación representativa es Mills y col., documento WO 98/25617, que hace referencia a arilpiperazinas sustituidas como moduladores de la actividad del receptor de quimiocinas. Sin embargo, las composiciones descritas en dicho documento no son las mismas ni sugieren las de la presente invención. Son otras descripciones los documentos WO 98/025605; WO 98/025604; WO 98/002151; WO 98/004554; y WO 97/024325.

30 La presente invención se refiere a compuestos que puede considerarse convenientemente que tienen cuatro regiones variables independientemente, que se leen desde el lado izquierdo al lado derecho de dichos compuestos: Región α , Región β , Región γ y Región δ , de Fórmula (I):



y sales farmacéuticamente aceptables y derivados profármacos de los mismos como se definen en las reivindicaciones adjuntas.

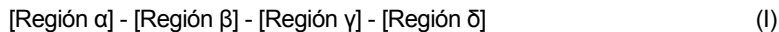
35 Los compuestos según se ejemplifican por la Fórmula (I) pueden contener uno o más centros estereogénicos y la presente invención incluye los compuestos enumerados tanto en sus formas separadas como en sus formas no separadas. Las formas separadas pueden obtenerse por medios convencionales, por ejemplo, por síntesis asimétrica, usando cromatografía líquida de alta resolución empleando una fase estacionaria quiral, o por resolución química mediante la formación de sales o derivados adecuados. Se entenderá que las formas ópticamente activas separadas de las composiciones de la presente invención, así como las mezclas racémicas de las mismas, usualmente variarán con respecto a sus propiedades biológicas a causa de la conformación dependiente de la quiralidad del sitio activo de una enzima, receptor, etc.

40 La descripción que sigue proporciona detalles de los restos particulares que comprenden cada una de dichas Regiones. Para presentar dichos detalles en orden y de una forma que ahorre espacio, cada grupo principal de cada Región se indica con un solo guión ("-") y cada subdivisión sucesiva dentro de cada uno de dichos grupos se indica a su vez con dos, tres, etc. guiones, según se requiera.

45 En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones, una referencia a un intervalo o clase de grupos, por ejemplo, alquilo

(C₁-C₃), debe entenderse como una descripción y referencia explícita de cada miembro de este intervalo o clase, incluyendo los isómeros.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I):



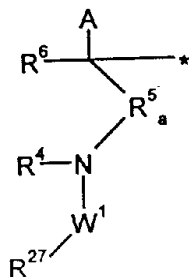
5 en la que [Región α] a [Región δ] son como se definen en las reivindicaciones adjuntas.

Un aspecto importante de la presente invención es la limitación a Región γ .

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que incluyen como un ingrediente activo un compuesto de Fórmula (I). El uso de un compuesto de Fórmula (I) en la fabricación de una formulación o forma de dosificación y se proporcionan también procedimientos de tratamiento.

10 La [Región α] está en el extremo a mano izquierda del modulador de receptor CCR5 de la presente invención. La región designada como Región α puede comprender un resto seleccionado de diferentes clases de componentes sustituyentes, todos los cuales pueden ser y son preferentemente isósteras entre sí.

La [Región α] tiene Fórmula (2.0.0)

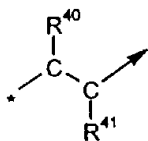


(2.0.0)

15 en la que las diferentes variables son como se definen en las reivindicaciones anteriores.

La [Región β] se puede considerar que está al extremo a mano izquierda de la molécula de la presente invención como se representa y comprende un elemento de formación de puentes entre la Región α descrita anteriormente y la Región γ descrita anteriormente.

El elemento de formación de puentes alquilo de la Región β comprende un resto de la Fórmula parcial (3.0.0):

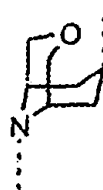


(3.0.0)

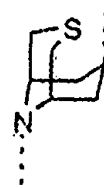
20 donde el símbolo "*" representa el punto de unión del resto de elemento de formación de puentes alquilo de la Fórmula parcial (3.0.0) a la Región α del compuesto modulador de Fórmula (I); y el símbolo "→" representa el punto de unión del resto de formación de puentes alquilo de la Fórmula parcial (3.0.0) a la Región γ del compuesto modulador de Fórmula (I). Los sustituyentes R⁴⁰ y R⁴¹ son ambos hidrógeno.



(4.2.17)



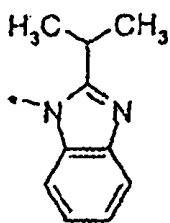
(4.2.26)



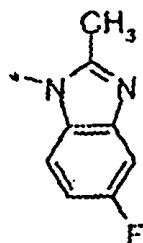
(4.2.27)

La [Región δ] constituye el extremo a mano derecha de los compuestos de Fórmula (I) y está unida directamente a la Región γ y descrita anteriormente. La Región δ comprende tres grupos diferentes: heterociclos bicíclicos; amidas sustituidas y heterociclos monocíclicos, todos los cuales se describen en detalle más adelante.

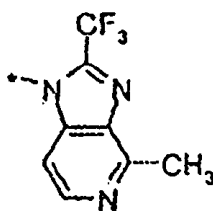
- 5 La [Región δ] es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:



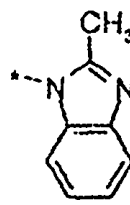
(5.0.35)



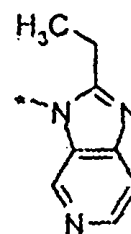
(5.0.36)



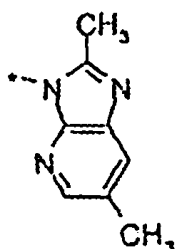
(5.0.37)



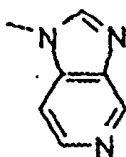
(5.0.38)



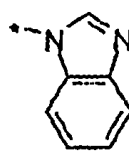
(5.0.39)



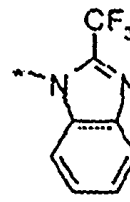
(5.0.40)



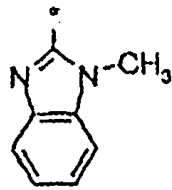
(5.0.41)



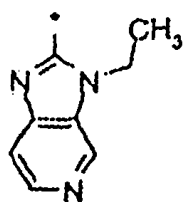
(5.0.42)



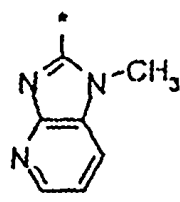
(5.0.43)



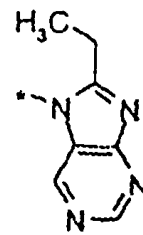
(5.0.44)



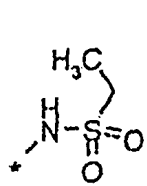
(5.0.45)



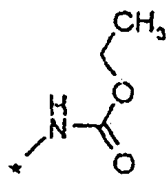
(5.0.46)



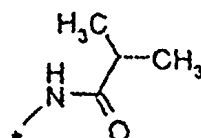
(5.0.47)



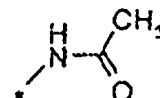
(5.1.15)



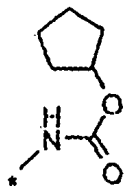
(5.1.16)



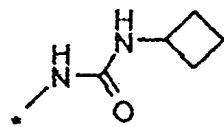
(5.1.17)



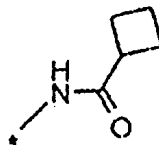
(5.1.18)



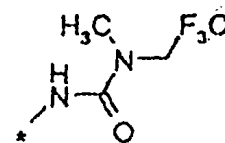
(5.1.19)



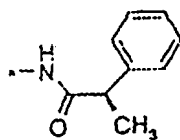
(5.1.20)



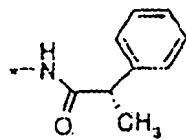
(5.1.21)



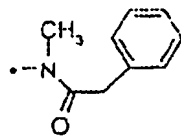
(5.1.22)



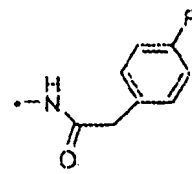
(5.2.1)



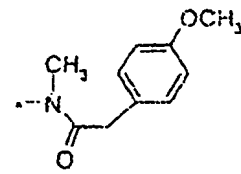
(5.2.2)



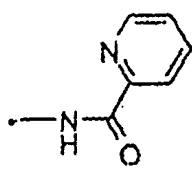
(5.2.3)



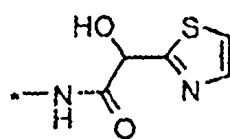
(5.2.4)



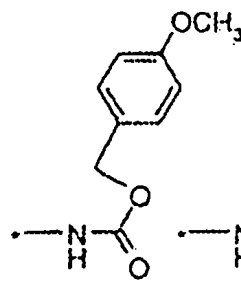
(5.2.5)



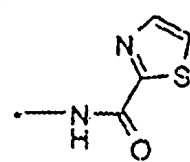
(5.2.6)



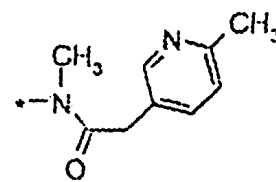
(5.2.7)



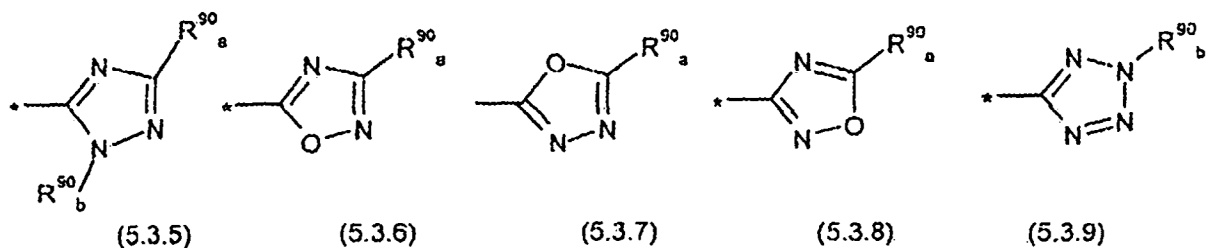
(5.2.8)



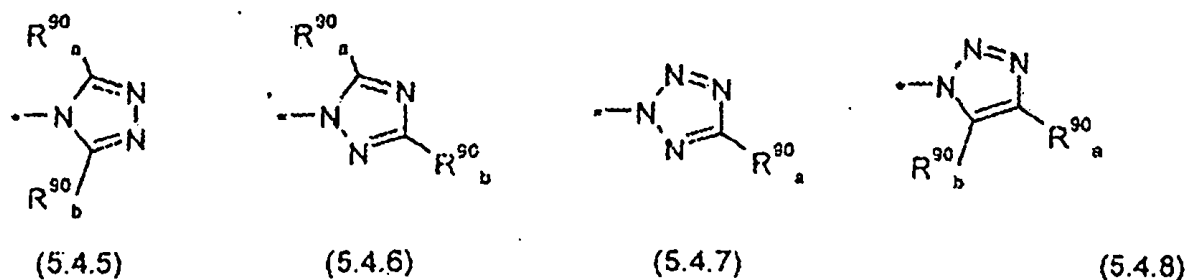
(5.2.9)



(5.2.10)



en las que R^{90}_a y R^{90}_b son como se definen en las reivindicaciones adjuntas.



en las que R^{90}_a y R^{90}_b son como se definen en las reivindicaciones adjuntas.

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en forma de ácidos, ésteres u otros derivados químicos. También está dentro del alcance de la presente invención utilizar esos compuestos en forma de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de diversos ácidos y bases, orgánicos e inorgánicos, de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", según se usa en el presente documento, pretende significar un ingrediente activo que comprende un compuesto de Fórmula (I) utilizado en forma de una sal del mismo,
- 10 especialmente cuando dicha forma de sal confiere a dicho ingrediente activo propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con la forma libre de dicho ingrediente activo u otra forma de sal descrita previamente.

Una forma de sal farmacéuticamente aceptable de dicho ingrediente activo también puede conferir inicialmente una propiedad farmacocinética deseable a dicho ingrediente activo que no poseía previamente, e incluso puede afectar positivamente a la farmacodinámica de dicho ingrediente activo con respecto a su actividad terapéutica en el cuerpo.

- 15 Las propiedades farmacocinéticas de dicho ingrediente activo que pueden verse afectadas favorablemente incluyen, por ejemplo, la forma en la que dicho ingrediente activo se transporta a través de las membranas celulares, que a su vez puede afectar directa y positivamente a la absorción, distribución, biotransformación o excreción de dicho ingrediente activo. Mientras que la vía de administración de la composición farmacéutica es importante y diversos factores anatómicos, fisiológicos y patológicos pueden afectar críticamente a la biodisponibilidad, la solubilidad de dicho ingrediente
- 20 activo usualmente es dependiente del carácter de la forma de sal particular del mismo que se utiliza. Además, una solución acuosa puede proporcionar la absorción más rápida de un ingrediente activo en el cuerpo de un paciente que se está tratando, mientras que las soluciones y suspensiones de lípidos, así como las formas de dosificación sólidas, pueden producir una absorción menos rápida. La ingestión oral de dicho ingrediente activo es la vía de administración de mayor preferencia por razones de seguridad, conveniencia y economía, pero la absorción de tal forma de dosificación oral puede
- 25 verse afectada adversamente por características físicas tales como polaridad, emesis causada por irritación de la mucosa gastrointestinal, destrucción por enzimas digestivas y pH bajo, absorción irregular o propulsión en presencia de alimentos u otros fármacos, y metabolismo por enzimas de la mucosa, la flora intestinal o el hígado. La formulación de dicho ingrediente activo en diferentes formas de sales farmacéuticamente aceptables puede ser eficaz para solucionar o aliviar uno o más de los problemas enumerados anteriormente encontrados con la absorción de formas de dosificación oral.
- 30 Las sales farmacéuticamente aceptables bien conocidas incluyen, pero no se limitan a, acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bencenosulfonato, besilato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, gluconato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, isetonato, lactato, lactobionato, maleato, mandelato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, fosfato sódico, estearato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiocianato, tiomalato, tosilato y undecanoato.
- 35

Las sales de bases de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a sales de amonio; sales de metales alcalinos tales como sodio y potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; sales con bases orgánicas tales como dicitclohexilamina, meglumina, N-metil-D-glucamina, tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina) y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, etc. Los compuestos de la presente invención que comprenden grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo (C_1-C_4), por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, *iso*-propilo y *terc*-butilo; sulfato de dialquilo (C_1-C_4), por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo ($C_{10}-C_{18}$), por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de arilalquilo (C_1-C_4), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Tales sales permiten la preparación tanto de compuestos solubles en agua como de compuestos solubles en aceite de la presente invención.

Entre las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente, las que se prefieren incluyen, pero sin limitación, acetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato sódico, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, p-toluenosulfonato y trometamina.

Dentro del alcance de la presente invención se incluyen formas de sales múltiples donde un compuesto de la presente invención contiene más de un grupo capaz de formar tales sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de formas de sales múltiples típicas incluyen, pero no se limitan a bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse solos pero generalmente se administrarán en mezcla con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticos adecuados seleccionados con respecto a la vía de administración deseada y la práctica farmacéutica estándar.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse por vía oral o sublingual en forma de comprimidos, cápsulas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata o controlada.

Tales comprimidos pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicina, disgregantes tales como almidón (preferentemente almidón de maíz, patata o tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, y coadyuvantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, pueden incluirse agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como agentes de carga en cápsulas de gelatina. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Para las suspensiones acuosas y/o elixires, los compuestos de fórmula (I) pueden combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o tintes, con agentes emulsionantes y/o de suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenoglicol y glicerina, y combinaciones de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden inyectarse por vía parenteral, por ejemplo, intravenosa, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrasternal, intracraneal, intramuscular o subcutáneamente, o pueden administrarse por técnicas de infusión. Se usan de la mejor manera en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa como para hacer la solución isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas deberían tamponarse adecuadamente (preferentemente a un pH de 3 a 9) si es necesario. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se realiza fácilmente por técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas para los especialistas en la técnica.

Para la administración oral y parenteral a pacientes humanos, el nivel de dosificación diario de los compuestos de fórmula (I) usualmente será de 1 microgramo/kg a 25 mg/kg (en una sola dosis o en dosis divididas).

Así pues los comprimidos o cápsulas del compuesto de fórmula (I) pueden contener de 0,05 mg a 1,0 g de compuesto activo para la administración individualmente o de dos o más de una vez, según sea apropiado. En cualquier caso, el médico determinará la dosis real que sea más adecuada para cualquier paciente individual y ella variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular. Las dosis anteriores son ejemplos del caso promedio. Por supuesto, puede haber casos individuales en los que se requieran intervalos de dosificación mayores o menores, y tales casos están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden administrarse intranasalmente o por inhalación y se suministran convenientemente en forma de un inhalador de polvo seco o en una presentación de pulverización de aerosol desde un recipiente a presión o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como el 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a), dióxido

de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionándole una válvula para suministrar una cantidad dosificada. El recipiente presurizado o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo usando una mezcla de etanol y el propulsor como disolvente, que puede contener además un lubricante, por ejemplo, trioleato de sorbitano. Pueden formularse cápsulas y cartuchos (fabricados, por ejemplo, a partir de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador para contener una mezcla en polvo de un compuesto de fórmula (I) y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las formulaciones de aerosol o en polvo seco se disponen preferentemente de tal forma que cada dosis medida o "bocanada" contenga de 20 µg a 20 mg de un compuesto de fórmula (I) para administrar al paciente. La dosis diaria total con un aerosol estará en el intervalo de 20 µg a 20 mg, que puede administrarse en una sola dosis o, más usualmente, en dosis divididas a lo largo de todo el día.

Como alternativa, los compuestos de la fórmula (I) pueden administrarse en forma de un supositorio o pesario, o pueden aplicarse tópicamente en forma de una loción, solución, crema, pomada o polvo fino. Los compuestos de la fórmula (I) también pueden administrarse por vía transdérmica por el uso de un parche cutáneo. También pueden administrarse por la vía ocular, particularmente para el tratamiento de trastornos neurológicos del ojo.

Para uso oftálmico, los compuestos pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril, isotónica, con el pH ajustado o, preferentemente, como soluciones en solución salina estéril, isotónica, con el pH ajustado, opcionalmente en combinación con un conservante tal como cloruro de benzalconio. Como alternativa, pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

Para la aplicación tópica a la piel, los compuestos de fórmula (I) pueden formularse en forma de una pomada adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenoglicol, compuesto de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, pueden formularse en forma de una loción o crema adecuada, suspendida o disuelta en, por ejemplo, una mezcla de uno o más de los siguientes: aceite mineral, monoestearato de sorbitano, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Los compuestos de Fórmula (I) se describen aquí como compuestos que poseen una actividad biológica tal que son capaces de modular la actividad del receptor CCR5 de quimiocinas y los procesos patógenos consiguientes o asociados mediados subsiguientemente por el receptor CCR5 y sus ligandos. La expresión "modular la actividad del receptor CCR5 de quimiocinas" como se usa en el presente documento se desea para hacer referencia a la manipulación de los procesos fisiológicos básicos y de los medios que implican receptores CCR5 de quimiocinas y sus ligandos. Dentro del alcance de este significado deseado están incluidos todos los tipos y subtipos de receptores CCR5, en cualesquiera tejidos de un paciente particular en que se hallen y en o sobre cualesquiera componentes de las células que componen esos tejidos en que ellos se puedan localizar. Más comúnmente, los receptores CCR5 están situados sobre las membranas celulares de tipos celulares particulares tales como monocitos. Los receptores CCR5 participan y definen, junto con diversos ligandos endógenos a los que se unen de forma natural, rutas de señalización que controlan funciones celulares y tisulares importantes por medio de la influencia que ejercen sobre el movimiento de agentes tales como las quimiocinas, al interior y al exterior de esas células y tejidos.

El funcionamiento básico de los receptores CCR5 y sus ligandos puede modularse de varias formas y el alcance de la presente invención no se limita a este respecto a ninguna ruta o proceso particular existente o hipotético. Así pues, dentro del significado deseado de modulación de la actividad del receptor CCR5 de quimiocinas está incluido el uso de moduladores obtenidos por síntesis introducidos en un paciente que se está tratando, tales como los compuestos de Fórmula (I) descrita en el presente documento. Estos agentes exógenos pueden modular la actividad del receptor CCR5 por mecanismos bien conocidos tales como la unión competitiva en la que se desplazan los ligandos naturales y se interrumpen sus funciones intrínsecas. Sin embargo, la presente invención no se limita a ninguno de tales mecanismos o modos de acción específicos. Así pues, "modulación", como se usa en el presente documento, pretende incluir preferentemente antagonismo, pero también agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial. De forma correspondiente, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto objeto que provocará la respuesta biológica o médica que se está buscando de un tejido, sistema, animal o ser humano.

El término "paciente" en esta memoria descriptiva se refiere particularmente a los seres humanos. Sin embargo los compuestos, procedimientos y composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de animales.

Dentro del alcance de la presente invención se incluyen adicionalmente metabolitos o residuos de los compuestos de Fórmula (I) que poseen actividad biológica tal que son capaces de modular la actividad del receptor de quimiocinas CCR5 y los procesos patógenos consiguientes o asociados mediados posteriormente por el receptor CCR5 y sus ligandos. Una vez sintetizados, las actividades moduladoras del receptor CCR5 de quimiocinas y las especificidades de los compuestos

de Fórmula (I) de acuerdo con la presente invención pueden determinarse usando ensayos *in vitro* e *in vivo* que se describen con más detalle posteriormente.

La actividad biológica deseable de los compuestos de Fórmula (I) también puede mejorarse añadiendo a éstos funcionalidades apropiadas que mejoran las propiedades biológicas existentes del compuesto, mejoran la selectividad del compuesto para las actividades biológicas existentes, o añaden a las actividades biológicas existentes otras actividades biológicas deseables. Tales modificaciones se conocen en la técnica e incluyen las que aumentan la penetración biológica en un sistema biológico dado, por ejemplo, la sangre, el sistema linfático y el sistema nervioso central; las que aumentan la disponibilidad oral; las que aumentan la solubilidad para permitir la administración por inyección; las que alteran el metabolismo; y las que alteran la velocidad de excreción del compuesto de Fórmula (I).

La dosificación y la proporción de dosis de los compuestos de Fórmula (I) eficaces para tratar o evitar enfermedades y afecciones en un paciente que están mediadas o asociadas con la modulación de la actividad del receptor CCR5 de quimiocinas tal como se describe en el presente documento, así como para afectar favorablemente al resultado de esto en dicho paciente, de acuerdo con los procedimientos de tratamiento de la presente invención que comprenden administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), dependerán de una diversidad de factores tales como la naturaleza del ingrediente activo, el tamaño del paciente, el objetivo del tratamiento, la naturaleza de la patología que se está tratando, la composición farmacéutica específica usada, los tratamientos conjuntos a los que puede someterse el paciente y las observaciones y conclusiones del médico correspondiente.

Sin embargo, en general, la dosis terapéutica eficaz de un compuesto de Fórmula (I) que se administrará a un paciente estará comprendida entre aproximadamente 10 µg (0,01 mg)/kg y aproximadamente 60,0 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente entre aproximadamente 100 µg (0,1 mg)/kg y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, más preferentemente entre aproximadamente 1,0 mg/kg y aproximadamente 6,0 mg/kg de peso corporal por día y aun más preferentemente entre aproximadamente 2,0 mg/kg y aproximadamente 4,0 mg/kg de peso corporal por día del ingrediente activo de Fórmula (I).

Dentro del alcance de la presente invención se incluyen realizaciones que comprenden la coadministración de y composiciones que contienen, además de un compuesto de la presente invención como ingrediente activo, otros agentes terapéuticos e ingredientes activos. Tales regímenes de fármacos múltiples, a menudo denominados terapia de combinación, pueden usarse en el tratamiento y prevención de cualquiera de las enfermedades o afecciones mediadas o asociadas con la modulación del receptor CCR5 de quimiocinas, particularmente la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, VIH. El uso de tales combinaciones de agentes terapéuticos es especialmente pertinente con respecto al tratamiento y prevención de la infección y multiplicación en un paciente con necesidad del tratamiento o en alguien con riesgo de llegar a ser tal paciente, del virus de la inmunodeficiencia humana, VIH, y de retrovirus patógenos relacionados. La capacidad de tales patógenos retrovirales de desarrollarse dentro de un período de tiempo relativamente corto en cepas resistentes a cualquier monoterapia que se haya administrado a dicho paciente se conoce bien en la bibliografía técnica.

Además del requisito de eficacia terapéutica que puede necesitar el uso de agentes activos además de los compuestos moduladores del receptor CCR5 de quimiocinas de Fórmula (I), puede haber bases lógicas adicionales que obliguen o recomienden en gran medida el uso de combinaciones de fármacos que incluyen ingredientes activos que representan terapia coadyuvante, es decir, que complementan y suplementan la función realizada por los compuestos moduladores del receptor CCR5 de quimiocinas de la presente invención. Tales agentes terapéuticos suplementarios usados para el propósito de tratamiento auxiliar incluyen fármacos que, en lugar de tratar directamente o evitar una enfermedad o afección mediada o asociada con la modulación de receptores CCR5 de quimiocinas, tratan enfermedades o afecciones que resultan directamente o que acompañan indirectamente a la enfermedad o afección modulada por el receptor CCR5 de quimiocinas básica o subyacente. Por ejemplo, cuando la enfermedad o afección modulada por el receptor CCR5 de quimiocinas básica es la infección y multiplicación de VIH, puede ser necesario o al menos deseable tratar infecciones oportunistas, neoplasmas y otras afecciones que aparecen como resultado del estado inmunocomprometido del paciente que se está tratando. Con los compuestos de Fórmula (I) pueden usarse otros agentes activos, por ejemplo, para proporcionar una estimulación inmune o para tratar el dolor y la inflamación que acompañan a la infección por VIH inicial y fundamental.

Así pues, los procedimientos de tratamiento y las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden emplear los compuestos de Fórmula (I) en forma de monoterapia, pero dichos procedimientos y composiciones también pueden usarse en forma de una terapia múltiple en la que se coadministran uno o más compuestos de Fórmula (I) en combinación con uno o más agentes terapéuticos conocidos tales como los descritos con más detalle en este documento.

La presente invención también proporciona usos de tratamiento en los que dichas composiciones farmacéuticas se administran a un paciente. Tales usos se refieren al tratamiento o prevención de una enfermedad o afección mediante la modulación de la actividad del receptor CCR5 de quimiocinas y los procesos patógenos consiguientes o asociados mediados posteriormente por el receptor CCR5 y los ligandos activos con los que interacciona o se une. El CCR5 y los

otros receptores de citocinas quimiotácticas, es decir, de quimiocinas, juegan un papel clave en el control de varios procesos que tienen lugar en los cuerpos de los animales. Los receptores de quimiocinas, de los que actualmente se sabe que existen más de cuarenta especies diferentes divididas en cuatro familias, son proteínas que tienen varias características estructurales en común, que actúan a través de la señalización química. En la familia α de las quimiocinas, un aminoácido (X) separa los dos primeros restos de cisteína, mientras que en las quimiocinas β los dos primeros residuos de cisteína son adyacentes entre sí (C-C). Por consiguiente, estas dos familias se identifican como quimiocinas CXC y CC, respectivamente. Las quimiocinas se unen a receptores de la superficie de las células específicas que pertenecen a la familia de proteínas con siete dominios transmembrana acopladas a proteínas G, denominadas "receptores de quimiocinas", que se nombran de acuerdo con la clase de quimiocinas a la que se unen, seguida de "R" y un número. Así pues, "CCR5" es un receptor de quimiocina C-C. Véase Horuk, *Trends Pharm. Sci.*, 15, 159-165 (1994) para detalles adicionales. Así pues, CCR5 pertenece a la familia de receptores de quimiocinas β , que actualmente se sabe que contiene ocho miembros, CCR1 a CCR8.

El tipo CC de receptores de quimiocinas interacciona con diversas proteínas de señalización, incluyendo las proteínas quimioatrayentes de monocitos, MCP-1, -2, -3, -4 y -5; eotaxina-1; proteínas inflamatorias de macrófagos MIP-1 α y MIP-1 β ; y las reguladas tras la activación, que se expresan y secretan en células T normales, RANTES. Se sabe que el tipo CCR5 de receptor de quimiocinas en particular interacciona con MIP-1 α , MIP-1 β y RANTES en monocitos, células T activadas, células dendríticas y células asesinas naturales. Estas quimiocinas β no actúan sobre los neutrófilos sino que más bien atraen monocitos, eosinófilos, basófilos y linfocitos con grados variables de selectividad.

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) que son útiles en tratar o evitar la infección de VIH y a procedimientos de tratamiento y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos como el ingrediente activo. Se entenderá que el término "VIH" como se usa en el presente documento se refiere al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que es el agente etiológico del SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), una enfermedad da como resultado destrucción progresiva del sistema inmune y degeneración del sistema nervioso central y periférico. Actualmente se usan varios inhibidores de la replicación de VIH como agentes terapéuticos o profilácticos contra el SIDA, y muchos otros están actualmente bajo investigación.

Además del CD4 de la superficie celular, recientemente se ha mostrado que para poder entrar en las células diana, los virus de la inmunodeficiencia humana requieren un receptor de quimiocinas, CCR5 y CXCR-4 entre otros, así como el receptor primario del virus CD4. El cofactor principal para la entrada mediada por las glicoproteínas de la envoltura de cepas de VIH-1 que presentan tropismo primario para los macrófagos es CCR5, que como ya se ha mencionado, es un receptor para las quimiocinas β RANTES, MIP-1 α y MIP-1 β . Véase Deng, y col., *Nature*, 381, 661-666 (1996) para una descripción adicional de la entrada de VIH mediada por CCR5.

El VIH se une a la molécula CD4 presente sobre las células a través de una región de su proteína de la envoltura, gp120, y gp120 es parte de un complejo de múltiples subunidades, más probablemente un trímero de gp160, es decir, gp120 + gp41. Se cree que el sitio de unión de CD4 en la gp120 de VIH interacciona con la molécula de CD4 presente en la superficie celular, activando cambios conformacionales a través del trímero, que permiten que se una a otro receptor de la superficie celular, tal como CCR5. Esto a su vez permite a gp41 inducir la condensación con la membrana celular y la entrada del núcleo viral en la célula. Además, se ha mostrado que las proteínas de la envoltura de VIH y VIS, que presentan tropismo para macrófagos inducen una señal a través de CCR5 sobre células CD4+, que puede mejorar la replicación del virus. Véase Weissman, y col., *Nature*, 389, 981-985 (1997) para una descripción de este fenómeno. Adicionalmente, se ha demostrado que un complejo de gp120 y CD4 soluble interacciona específicamente con CCR5 e inhibe la unión de los ligandos de CCR5 naturales, como se describe en Wu, y col., *Nature*, 384, 179-183 (1996); y Trkola, y col., *Nature*, 384, 184-187 (1996). Se ha demostrado adicionalmente que las quimiocinas β y las moléculas relacionadas, por ejemplo, (AOP)-RANTES, evitan la condensación de VIH a la membrana celular y la infección posterior, tanto *in vitro*, como se describe en Dragic, y col., *Nature*, 381, 667-673 (1996), como en modelos animales. Finalmente, la ausencia de CCR5 parece conferir protección de la infección por VIH-1, como se describe en el documento *Nature*, 382, 668-669 (1996). En particular, se ha mostrado que una mutación heredada de desplazamiento de fase en el gen CCR5, Δ 32, anula la expresión funcional del gen *in vitro*, y los homocigotos individuales para la mutación aparentemente no son susceptibles a la infección por VIH, mientras que al mismo tiempo no parecen estar inmunocomprometidos por esta variante. Además, los individuos heterocigotos que se han infectado con VIH progresan más lentamente hasta un SIDA clínico totalmente establecido. Además de validar el papel del CCR5 en el ciclo infeccioso de VIH, las observaciones anteriores sugieren que CCR5 es dispensable en el organismo adulto.

Aunque la mayoría de los aislados de VIH-1 estudiados hasta la fecha utilizan CCR5 o CXCR-4, también se han descrito al menos otros nueve receptores de quimiocinas, o moléculas relacionadas estructuralmente, como que soportan la condensación a membrana mediada por la envoltura de VIH-1 o entrada viral *in vitro*. Éstos incluyen CCR2b, CCR3, BOB/GPR15, Bonzo/STRL33/TYMSTR, GPR1, CCR8, US28, V28/CX3CR1, LTB-4 y APJ. Hay una buena evidencia de que CCR3 puede usarse eficazmente por una fracción significativa de aislados de VIH-1 *in vitro*, siempre que esta proteína esté sobreexpresada en células transfectadas. Sin embargo, una evidencia coherente indica que fármacos anti-

VIH dirigidos a receptores de quimiocinas pueden no estar comprometidos por esta variabilidad. De hecho, se ha mostrado que las quimiocinas RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β y SDF-1 suprimen la replicación de aislados de VIH primarios. Un derivado de RANTES, (AOP)-RANTES, es un antagonista subnanomolar de la función de CCR5 en monocitos. Se ha informado que los anticuerpos monoclonales contra CCR5 bloquean la infección de las células por VIH *in vitro*. Se ha informado que una pequeña molécula antagonista de CXCR4, identificada como AMD3100, inhibe la infección de cultivos susceptibles por virus VIH adaptados al laboratorio y primarios dependientes de CXCR4, mientras que otra pequeña molécula denominada TAK 779 bloquea la entrada de cepas que presentan tropismo para CCR5 (Baba, y col., *PNAS*, 96 (10), 5698-5703 (1999); además, la mayoría de las cepas primarias procedentes de fases tempranas y tardías de la enfermedad utilizan CCR5 exclusivamente o además de otros receptores de quimiocinas, lo que indica que la infección dependiente de CCR5 puede jugar un papel esencial en la iniciación y mantenimiento de la infección de VIH productiva en un huésped. Por consiguiente, puede esperarse razonablemente que un agente que bloquea los CCR5 en pacientes, incluyendo mamíferos, y especialmente en humanos que poseen receptores de quimiocinas normales, prevenga la infección en individuos sanos y ralentice o detenga la progresión viral en pacientes infectados.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) que inhiben la entrada del virus de la inmunodeficiencia humana en células diana y que, por lo tanto, son valiosos en la prevención y/o tratamiento de la infección por VIH, así como en la prevención y/o tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida resultante (SIDA). Puede producirse la evidencia sea probatoria del hecho de que los compuestos de Fórmula (I) descritos en el presente documento inhiben la entrada viral a través del bloqueo selectivo de la condensación dependiente de CCR5. Por consiguiente, la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de Fórmula (I) como ingrediente activo, así como al correspondiente procedimiento de uso de los compuestos de Fórmula (I) como agentes individuales, o conjuntamente con otros agentes para la prevención y tratamiento de la infección por VIH y del SIDA resultante.

La utilidad de los compuestos de Fórmula (I) de la presente invención como inhibidores de la infección por VIH puede demostrarse por una o más metodologías conocidas en la técnica, tales como los ensayos de microcultivos de VIH descritos en Dimitrov y col., *J. Clin. Microbiol.* **28**, 734-737 (1990)) y el ensayo de reportero de VIH pseudotipificado descrito en Connor y col., *Virology* **206** (2) 935-44 (1995). En particular, se muestra que los compuestos específicos de Fórmula (I) revelados en el presente documento como realizaciones preferidas inhiben la producción de p24 después de la replicación de cepas de VIH adaptadas al laboratorio y primarias en linfocitos sanguíneos primarios (PBL) e inhiben líneas de células clonales conocidas por soportar replicación de virus que presentan tropismo para CCR5 y CXCR-4, por ejemplo, PM-1 y MOLT4-clon 8. También se destaca que sólo se inhiben las cepas virales que se sabe que usan CCR5, mientras que se demuestra que la replicación de virus que presentan tropismo para CXCR-4 no se ve afectada, lo que indica que los compuestos de Fórmula (I) revelados en este documento son capaces de evitar la entrada viral a través del bloqueo selectivo de la condensación dependiente de CCR5. Además, se muestra que los compuestos de Fórmula (I) inhiben la entrada de virus comunicadores de VIH quiméricos pseudotipificados con la envoltura de una cepa dependiente de CCR5 (ADA). Finalmente, se muestra que los compuestos de Fórmula (I) inhiben la infección de células primarias por VIH aislados a partir de sangre de un paciente infectado. Se proporciona confirmación adicional de este mecanismo anti-VIH por los experimentos indicados más adelante.

La capacidad de los compuestos de Fórmula (I) para modular la actividad del receptor de quimiocinas se demuestra por la metodología conocida en la técnica, tal como el ensayo de la unión de CCR5 siguiendo procedimientos revelados en Combadiere y col., *J. Leukoc. Biol.* **60**, 147-52 (1996); y/o ensayos de movilización de calcio intracelular como se describen por los mismos autores. Las líneas de células que expresan el receptor de interés incluyen las que expresan naturalmente el receptor, tales como linfocitos de sangre periférica (PBL) estimulados por PM-1 o IL-2, o una célula modificada por ingeniería genética para que exprese un receptor recombinante, tal como CHO, 300.19, L1.2 o HEK-293. En particular, se muestra que los compuestos de Fórmula (I) revelados en el presente documento tienen actividad en evitar la unión de todos los ligandos conocidos de quimiocinas a CCR5 en los ensayos de unión mencionados anteriormente. Además, se muestra que los compuestos de Fórmula (I) revelados en el presente documento impiden la movilización del calcio intracelular en respuesta a agonistas endógenos, lo que es consistente con su funcionamiento como antagonistas de CCR5. Para el tratamiento de la infección por VIH y la prevención y/o tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) resultante, los compuestos de Fórmula (I) que han demostrado ser antagonistas se prefieren a los compuestos de Fórmula (I) que han demostrado ser agonistas.

La presente invención en una de sus realizaciones preferidas se refiere al uso de los compuestos de Fórmula (I) revelados en el presente documento para la prevención o tratamiento de la infección producida por un retrovirus, en particular, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y para el tratamiento y/o retraso del inicio de las afecciones patológicas consiguientes, incluyendo pero no limitadas al SIDA. Las expresiones "tratar o evitar SIDA" y "tratar o evitar infección por VIH", como se usan en el presente documento pretenden significar el tratamiento de un amplio intervalo de estados de infección por VIH: SIDA, ARC (complejo relacionado con el SIDA), tanto sintomáticos como asintomáticos, y la exposición real o potencial a VIH. Sin embargo, no se desea que las expresiones citadas se limiten a los tratamientos mencionados, sino más bien se contempla que incluyan todos los usos beneficiosos relacionados con las afecciones atribuibles a un

agente causante del SIDA. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) son útiles en tratar infección por VIH después de la última exposición sospechada a VIH, por ejemplo, por transfusión de sangre, trasplante de órganos, intercambio de fluidos corporales, relaciones sexuales, mordeduras, pinchazo con una aguja, o exposición a la sangre de un paciente. Además, un compuesto de Fórmula (I) puede usarse para la prevención de la infección por VIH y la prevención del SIDA, tal como en la profilaxis pre- o post-coital o en la prevención de la transmisión materna del virus VIH a un feto o niño, en el momento del nacimiento, durante el período de lactancia, o de cualquier otra manera tal como se ha descrito anteriormente.

En una realización preferida de la presente invención, un compuesto de Fórmula (I) puede usarse en un procedimiento de inhibir la unión del virus de la inmunodeficiencia humana a un receptor de quimiocinas tal como CCR5, que comprende poner en contacto la célula diana con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) que es eficaz para inhibir la unión del virus al receptor de quimiocinas. El sujeto tratado por estos procedimientos preferidos de la presente invención es un mamífero, preferentemente un ser humano, hombre o mujer, en el que se desea y se considera que es eficaz la modulación de la actividad del receptor de quimiocinas. Como ya se ha indicado, el término "modulación" como se usa en el presente documento pretende incluir preferentemente el antagonismo, pero también el agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento pretende significar la cantidad de un compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento que provocará la respuesta biológica o médica que está buscándose de un tejido, sistema o animal, especialmente el ser humano.

En otra realización preferida de la presente invención, puede usarse un compuesto de Fórmula (I) para evaluar supuestos mutantes de retrovirus, especialmente de VIH, considerados resistentes a agentes terapéuticos contra el VIH, incluyendo los compuestos de Fórmula (I) revelados en el presente documento. Los virus mutantes pueden aislarse a partir de cultivos *in vitro* por procedimientos conocidos en la técnica, pero también pueden aislarse a partir de modelos de infección de animales *in vivo* que se han revelado en la técnica. Más significativamente, los virus mutantes pueden aislarse a partir de muestras de pacientes que sufren tratamiento, óptimo o sub-óptimo, que comprende la administración de un compuesto de Fórmula (I) o cualquier combinación del mismo con otros agentes terapéuticos conocidos o por descubrir. Tales virus mutantes o sus componentes, particularmente sus proteínas de la envoltura, pueden usarse para varios fines ventajosos, incluyendo pero no limitados a los siguientes: (i) la evaluación y/o desarrollo de moduladores de quimiocinas novedosos u otros agentes novedosos que tengan actividad mejorada contra tales virus mutantes; y (ii) el desarrollo de diagnósticos capaces de ayudar a los médicos u otros trabajadores clínicos en la elección de un régimen terapéutico y/o en la predicción de resultados para un paciente.

En una realización adicional preferida de la presente invención, los compuestos de Fórmula (I) revelados en el presente documento se usan como herramientas para determinar la afinidad por co-receptores de retrovirus, incluyendo VIH y VIS, o sus componentes, especialmente sus proteínas de la envoltura. Estos datos de afinidad pueden usarse para varios fines ventajosos, incluyendo pero no limitados a fenotipar una población viral dada, por ejemplo antes de la administración de una terapia anti-retroviral. Los datos de afinidad también pueden usarse para predecir la progresión y el resultado de la infección por la población de virus implicada.

En otra realización preferida de la presente invención, se usa un compuesto de Fórmula (I) en la preparación y ejecución de ensayos de selección de compuestos que modulan la actividad de las quimiocinas, especialmente los receptores CCR5. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) revelados en el presente documento son útiles para aislar mutantes de receptores, que después pueden transformarse en herramientas de selección para el descubrimiento de compuestos incluso más potentes, siguiendo procedimientos bien conocidos en la técnica. Además, los compuestos de Fórmula (I) son útiles para establecer o caracterizar los sitios de unión de otros ligandos, incluyendo compuestos distintos de los de Fórmula (I) y las proteínas de la envoltura viral, a receptores de quimiocinas, por ejemplo, por inhibición competitiva. Los compuestos de Fórmula (I) también son útiles para la evaluación de supuestos moduladores específicos de diversos receptores de quimiocinas. Como se apreciará por el especialista, la evaluación minuciosa de agonistas y antagonistas específicos de los receptores de quimiocina descritos anteriormente se ha obstaculizado por la ausencia de compuestos no peptídico, es decir, compuestos metabólicamente resistentes con alta afinidad de unión por estos receptores. Así pues, los compuestos de Fórmula (I) son útiles como productos que pueden explotarse comercialmente para éstos y otros fines beneficiosos.

Dentro del alcance de la presente invención están incluidas combinaciones de los compuestos de Fórmula (I) con uno o más agentes terapéuticos útiles en la prevención o tratamiento del SIDA. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden administrarse eficazmente, en períodos de pre-exposición y/o en períodos de post-exposición a VIH, en combinación con cantidades terapéuticamente efectivas de antivirales del SIDA conocidos, inmunomoduladores, productos anti-infecciosos, o vacunas familiares para los expertos en la técnica. Se entenderá que el alcance de tales combinaciones que incluyen los compuestos de Fórmula (I) no se limita a la lista mencionada anteriormente, sino que también incluye cualquier combinación con otro agente farmacéuticamente activo que sea útil para la prevención o tratamiento del VIH y del SIDA.

Las combinaciones preferidas de la presente invención incluyen tratamientos simultáneos o secuenciales con un compuesto de Fórmula (I) y uno o más inhibidores de proteasa de VIH y/o inhibidores de la transcriptasa reversa de VIH, preferentemente seleccionados a partir de la clase de inhibidores de transcriptasa reversa no nucleosídicos (NNRTI), incluyendo, pero no limitados a nevirapina, delavirdina y efavirenz; de entre los inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos, incluyendo pero no limitados a, zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir y adefovir dipivoxil; y de entre los inhibidores de proteasa, incluyendo pero sin limitación indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir y amprenavir. Otros agentes útiles en las combinaciones de realizaciones preferidas descritas anteriormente de la presente invención incluyen fármacos de investigación actuales y por descubrir de cualquiera de las clases anteriores de inhibidores, incluyendo, pero no limitados a, FTC, PMPA, fozivudina tidoxil, talviralina, S-1153, MKC-442, MSC-204, MHS-372, DMP450, PNU-140690, ABT-378 y KNI-764. También se incluyen dentro del alcance de las realizaciones preferidas de la presente invención, combinaciones de un compuesto de Fórmula (I) junto con un agente terapéutico suplementario usado como tratamiento auxiliar, en el que dicho agente terapéutico suplementario comprende uno o más miembros seleccionados independientemente del grupo constituido por inhibidores de la proliferación, por ejemplo, hidroxiurea; inmunomoduladores, por ejemplo, sargramostim, y diversas formas de interferón o derivados de interferones; inhibidores de condensación, por ejemplo, AMD3100, T-20, PRO-542, AD-349, BB-10010 y otros agonistas/antagonistas de receptores de quimiocinas; inhibidores de la integrasa, por ejemplo, AR177; inhibidores de RNasaH; inhibidores de la transcripción viral y la replicación de ARN; y otros agentes que inhiben la infección viral o mejoran la afección o el resultado de los individuos infectados con VIH por mecanismos diferentes.

Los usos médicos preferidos de compuestos de la presente invención para la prevención de la infección con VIH, o el tratamiento de sujetos avirémicos y asintomáticos potencial o efectivamente infectados con VIH, incluyen pero no se limitan a la administración de un miembro seleccionado independientemente a partir del grupo compuesto por: (i) un compuesto dentro del alcance de Fórmula (I) como se describe en el presente documento; (ii) un NNRTI además de un compuesto de (i); (iii) dos NRTI además de un compuesto de (i); (iv) un NRTI además de la combinación de (ii); y (v) un compuesto seleccionado a partir de la clase de inhibidores de proteasa usados en lugar de un NRTI en las combinaciones (iii) y (iv).

Los procedimientos preferidos de la presente invención para terapia de individuos infectados con VIH con viremia detectable o con recuentos de CD4 anormalmente bajos incluyen adicionalmente como un miembro a seleccionarse: (vi) el tratamiento de acuerdo con (i) anterior además de los regímenes iniciales recomendados estándar para la terapia de infecciones establecidas por VIH, por ejemplo, como se describe en Bartlett, J. G., "1998 Medical management of VIH infection", editores Johns Hopkins University, ISBN 0-9244-2809-0. Tales regímenes estándar incluyen pero no se limitan a un agente de la clase de inhibidores de proteasas en combinación con dos NRTI; y (vii) regímenes iniciales recomendados estándar para la terapia de infecciones de VIH establecidas, por ejemplo, como se describe en Bartlett, J. G., "1998 Medical management of VIH infection", editores Johns Hopkins University, ISBN 0-9244-2809-0), donde bien el componente inhibidor de proteasa, o bien uno o ambos NRTI se reemplaza(n) por un compuesto dentro del alcance de Fórmula (I) como se describe el presente documento.

Los usos médicos preferidos de la presente invención para terapia de individuos infectados por VIH que no han respondido aceptablemente a la terapia antiviral incluyen adicionalmente como un miembro a seleccionar: (viii) el tratamiento de acuerdo con (i) anterior, además de los regímenes recomendados estándar para la terapia de tales pacientes, por ejemplo, como se describe en Bartlett, J. G., "1998 Medical management of VIH infection", editores Johns Hopkins University, ISBN 0-9244-2809-0); y (ix) regímenes iniciales recomendados estándar para la terapia de pacientes que no han respondido aceptablemente a la terapia antirretroviral, por ejemplo, como se describe en Bartlett, J. G., "1998 Medical management of VIH infection", editores Johns Hopkins University, ISBN 0-9244-2809-0), donde bien uno de los componentes de inhibidores de proteasas, o bien uno o los dos NRTI se reemplaza(n) por un compuesto dentro del alcance de Fórmula (I) como se describe el presente documento.

En las combinaciones de las realizaciones preferidas descritas anteriormente de la presente invención, el compuesto de Fórmula (I) y otros agentes terapéuticos activos pueden administrarse en términos de formas de dosificación bien por separado o bien conjuntamente entre sí, y en términos de su tiempo de administración, bien en serie o bien simultáneamente. Así pues, la administración de un agente componente puede ser antes, conjuntamente con, o después de la administración del/de los otro(s) agente(s) componente(s).

Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse de acuerdo con un régimen de 1 a 4 veces al día, preferentemente de una o dos veces al día. El nivel de dosificación específico y la frecuencia de la dosificación para cualquier paciente particular puede variarse y dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el modo y tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y la terapia a la que se somete el huésped. Sin embargo, en particular, el tratamiento de infecciones producidas por retrovirus, y más particularmente por VIH, puede guiarse genotipando y fenotipando el virus en el curso o antes de la iniciación de la administración del agente terapéutico. De esta forma, es

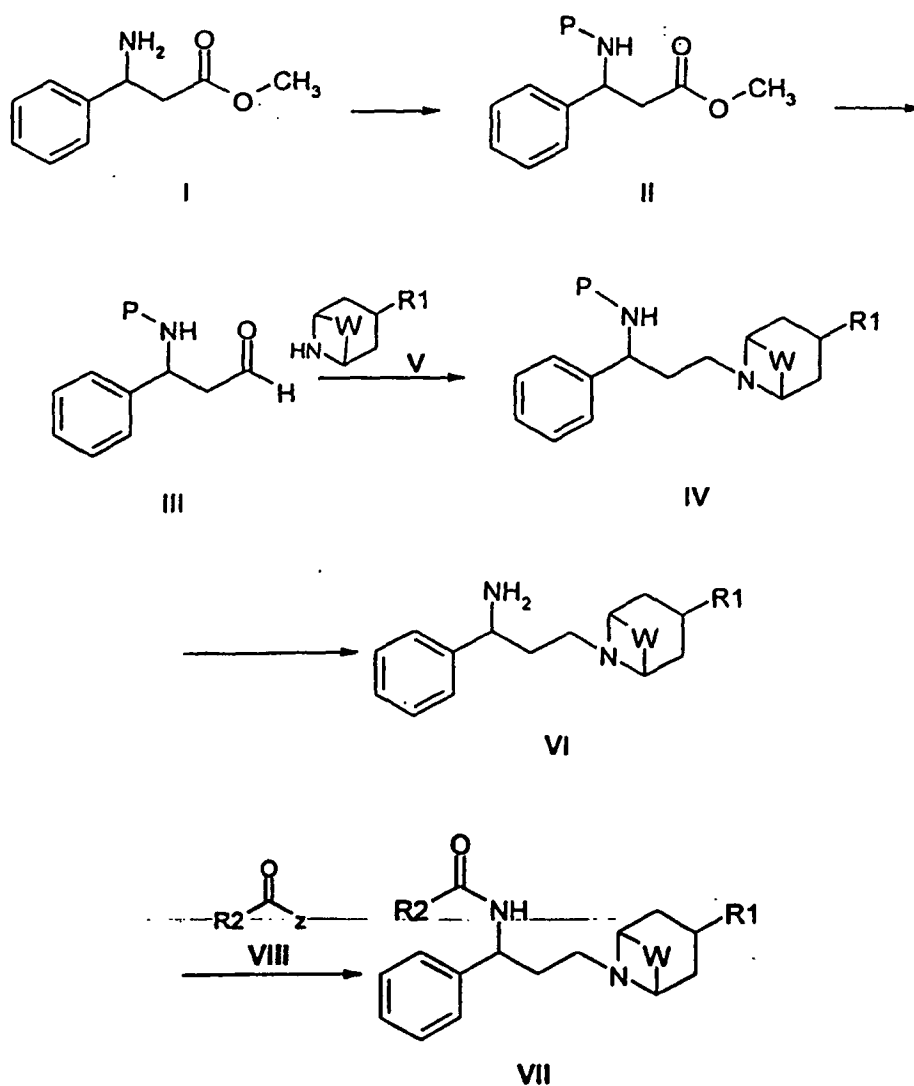
posible optimizar los regímenes de dosificación y la eficacia cuando se administra un compuesto de Fórmula (I) para la prevención o el tratamiento de la infección por un retrovirus, en particular, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Los compuestos de esta invención se pueden usar para el tratamiento de trastornos respiratorios, incluyendo: síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis y sinusitis crónica.

La invención se describe adicionalmente por medio de ejemplos, que no son en ningún sentido limitantes.

Se emplearon las siguientes rutas de síntesis.

Síntesis I



10

La preparación de los compuestos de fórmula II a partir del derivado aminoácido I en el que P es un grupo protector adecuado (preferentemente BOC) puede conseguirse por ejemplo, por reacción con dicarbonato de di-terc-butilo en presencia de una base, tal como hidróxido sódico acuoso en un disolvente adecuado tal como tetrahydrofurano.

15

Los compuestos de fórmula III pueden prepararse por reducción de los compuestos de fórmula II usando un agente reductor adecuado, preferentemente hidruro de diisobutilaluminio en diclorometano a -78°C.

Los compuestos de la fórmula general IV pueden prepararse por la alquilación reductora de una amina apropiada de fórmula V con un aldehído de fórmula III. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un exceso de agente reductor adecuado (por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico) en un sistema disolvente prótico (ácido acético en diclorometano o

1,1,1-tricloroetano), a temperatura ambiente.

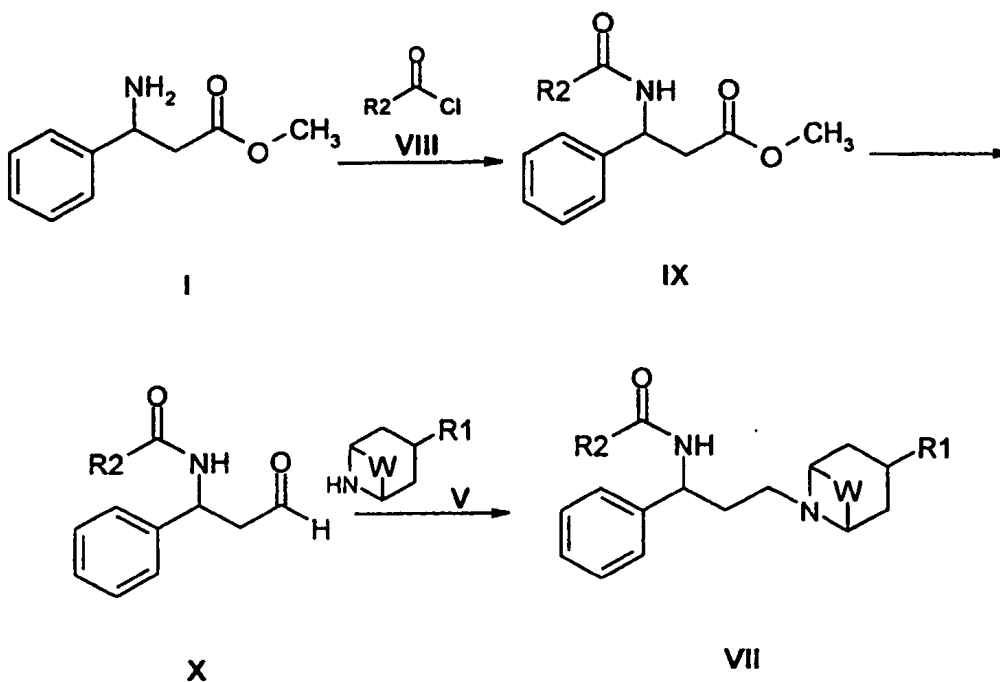
La eliminación posterior del grupo protector de nitrógeno puede conseguirse usando ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente tal como dioxano o diclorometano a temperatura ambiente durante 1 a 60 horas para proporcionar el compuesto de fórmula VI. Los compuestos de fórmula general VII pueden prepararse acoplando la amina de fórmula VI con un ácido (Z = OH) o derivado de ácido (por ejemplo, Z = Cl) de fórmula VIII usando técnicas convencionales de formación de enlaces amida. Por ejemplo, el ácido VIII puede activarse usando una carbodiimida tal como 3-(3-dimetilamino-1-propil)-1-etilcarbodiimida, opcionalmente en presencia de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol. Estas reacciones pueden realizarse en un disolvente adecuado tal como diclorometano, opcionalmente en presencia de una amina terciaria, tal como trietilamina o N-etildiisopropilamina aproximadamente a temperatura ambiente.

- 5
- 10 Como alternativa puede hacerse reaccionar un cloruro de acilo de fórmula VIII con una amina de fórmula VI en presencia de una amina terciaria, tal como trietilamina o N-etildiisopropilamina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas.

En una variación adicional un compuesto de fórmula VII puede formarse en un "procedimiento de un recipiente" mediante desprotección de un compuesto de fórmula IV y acoplamiento de la amina resultante de fórmula VI con el derivado ácido de fórmula VIII, usando los procedimientos descritos previamente.

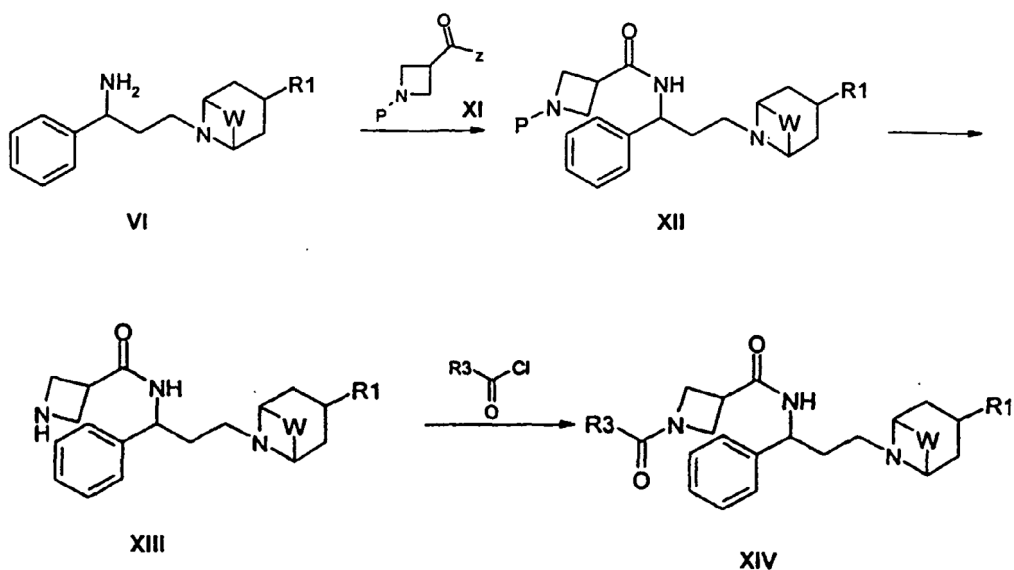
15

Síntesis II



Los compuestos de fórmula IX pueden prepararse acoplando el derivado aminoacídico de fórmula I con un cloruro ácido de fórmula VIII en presencia de una amina terciaria, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano a una temperatura comprendida entre 0°C y temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula X pueden prepararse por reducción de los compuestos de fórmula IX, de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis I. La alquilación reductora de la amina de fórmula V, con el aldehído de fórmula X, de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis I, puede proporcionar los compuestos de fórmula VII.

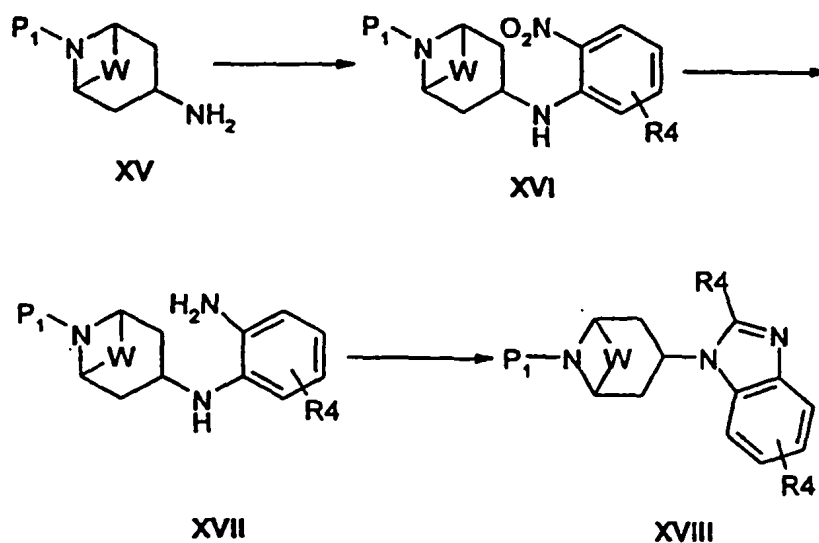
20

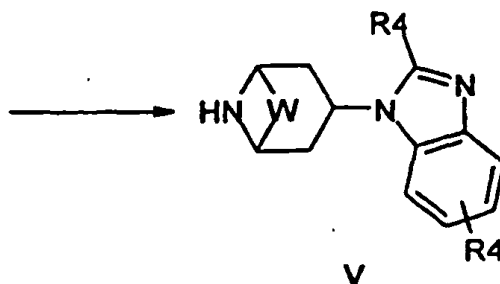
Síntesis III

5 Los compuestos de fórmula general **XII** pueden prepararse acoplado la amina de fórmula **VI** con el derivado aminoacídico protegido de fórmula **XI** (donde Z = Cl o OH y P es preferentemente BOC o bencilo), usando procedimientos descritos previamente en la síntesis I. La eliminación del grupo protector de nitrógeno, usando la metodología estándar proporciona el compuesto de fórmula **XIII**. Típicamente, la eliminación de un grupo protector CBz puede conseguirse en condiciones de hidrogenación catalítica usando un catalizador tal como catalizador de Pearlman, en presencia de un exceso de formiato amónico, en un disolvente adecuado tal como etanol en condiciones de reflujo.

10 Los compuestos de fórmula **XIV** pueden obtenerse mediante acoplamiento de la amina de fórmula **XIII** con un cloruro de acilo apropiado, usando los procedimientos descritos previamente en la síntesis II.

Como alternativa, un compuesto de fórmula **XIV** puede formarse en un "procedimiento de un recipiente", mediante desprotección del grupo de nitrógeno y acoplado el intermedio resultante con un cloruro de acilo como se ha descrito previamente.

Síntesis IV

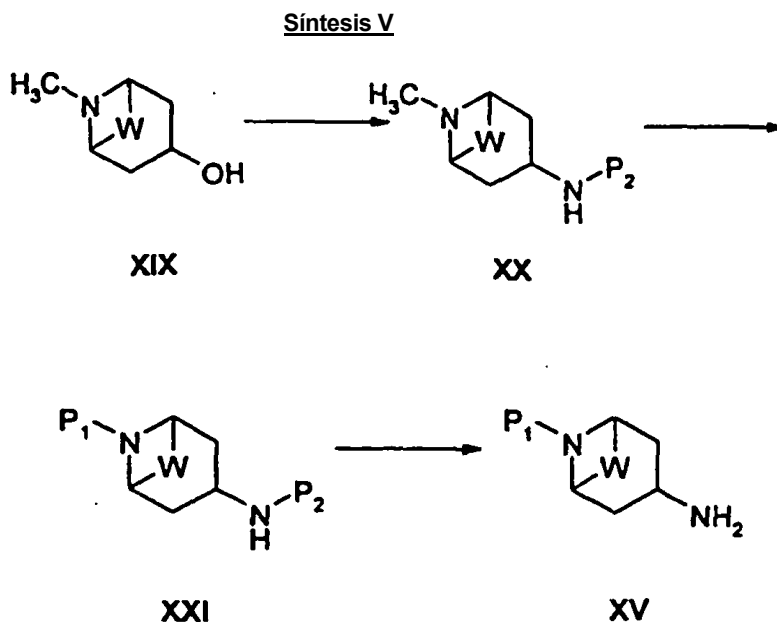


Los compuestos de fórmula **XVI** pueden prepararse por la alquilación de aminas de fórmula **XV** usando un agente alquilante adecuado, preferentemente 2-fluoronitrobenceno, en presencia de un exceso de una base adecuada, típicamente carbonato potásico, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida a entre 100°C y 140°C durante aproximadamente 2 a 18 horas. Los compuestos de fórmula **XVII** pueden prepararse mediante la reducción de los correspondientes compuestos de fórmula **XVI**. Esta reducción puede realizarse en una diversidad de condiciones de reacción, por ejemplo por hidrogenación catalítica (paladio al 10% sobre carbón activo, en un disolvente tal como acetato de etilo, opcionalmente en presencia de un alcohol, tal como metanol, a una presión de H₂ de 1 atm. y a temperatura ambiente) o por reducción catalizada por metales de transición (a la temperatura de reflujo en presencia de un exceso de polvo de hierro en ácido acético, o polvo de hierro y cloruro cálcico en etanol acuoso, o un exceso de cloruro de estaño dihidrato en etanol, durante aproximadamente 2 horas). Los expertos en la técnica apreciarán, que cuando P₁ es un ácido lábil (por ejemplo BOC) las condiciones requeridas para la reducción catalizada por metales de transición también pueden dar como resultado la desprotección simultánea del grupo de nitrógeno.

Los compuestos de fórmula **XVIII** pueden prepararse por la condensación de la amina de fórmula **XVII** y un ortoéster apropiado en condiciones de reflujo, opcionalmente en presencia de una catálisis ácida, (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido p-toluenosulfónico).

La desprotección del grupo protector de nitrógeno (cuando sea necesario) para proporcionar la amina de fórmula **V** puede realizarse usando el procedimiento de Genet y col., (Tet. Lett 36; 8; 1267, 1995) o usando procedimientos como se describen previamente.

20

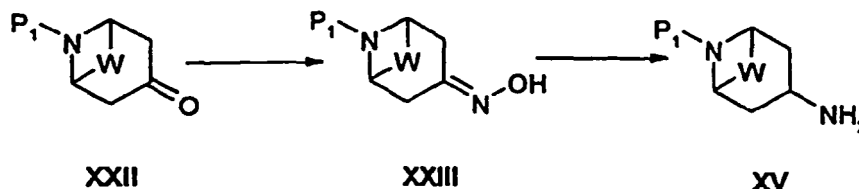


La amina de fórmula **XX** puede prepararse a partir del alcohol de fórmula **XIX** mediante la reacción con una amina protegida, (P₂NH₂), por ejemplo ftalimida, de acuerdo con el procedimiento de Mitsunobu (documento Org. React. 1992; 42; 335). El compuesto de fórmula **XXI** puede prepararse por una desmetilación concertada y protección de la amina de fórmula **XX**. Típicamente esto se consigue usando un gran exceso de cloroformiato de etilo, en un disolvente adecuado tal

25

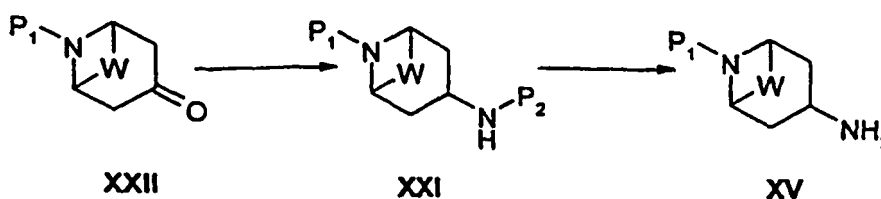
como tolueno, a aproximadamente 90°C. La desprotección del nitrógeno (P_2) del compuesto de fórmula **XXI** usando, por ejemplo, hidrato de hidrazina, en un disolvente adecuado tal como etanol a temperatura de reflujo proporcionó la amina de fórmula **XV**.

5

Síntesis VI

Las oximas de fórmula general **XXIII** pueden prepararse por la condensación de los compuestos de fórmula general **XXII** con clorhidrato de hidroxilamina, en presencia de una base tal como piridina y en un disolvente adecuado, típicamente etanol, a temperatura de reflujo durante aproximadamente 2 horas. La reducción de los compuestos de fórmula **XXIII** puede conseguirse usando sodio en presencia de un alcohol, típicamente pentanol, para proporcionar la amina de fórmula **XV**.

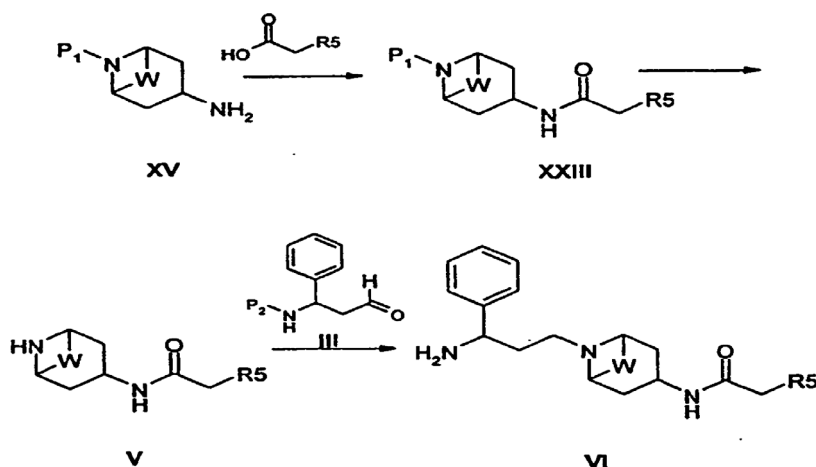
10

Síntesis VII

Como alternativa, la diamina protegida por nitrógeno de fórmula **XXI** puede prepararse por reacción de la cetona de fórmula **XXII** con una amina protegida (preferentemente con bencilo) usando la metodología de aminación reductora, como se ha descrito previamente en la síntesis I. La desprotección de este grupo bencilo usando típicamente condiciones de hidrogenación catalítica usando paladio sobre carbón activo como un catalizador en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo a una presión de H_2 de 1 atm. a entre aproximadamente temperatura ambiente y 50°C, proporciona la amina de fórmula **XV**.

15

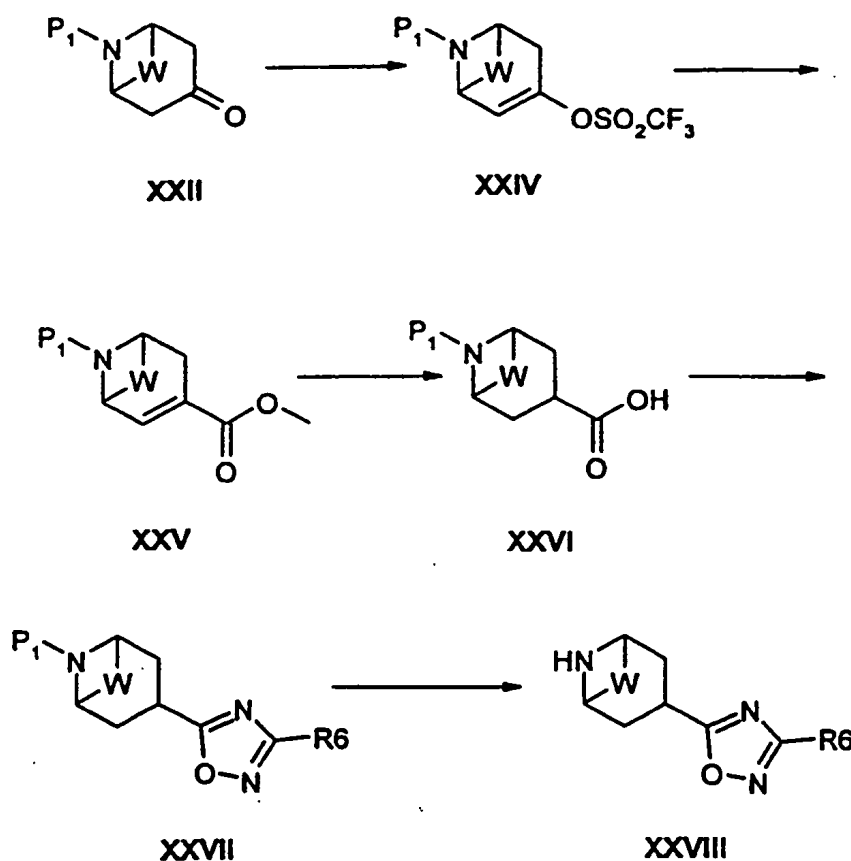
20

Síntesis VIII

Los compuestos de fórmula **XXIII** pueden prepararse acoplado la amina protegida de fórmula **XV** (P_1 es, por ejemplo, BOC o bencilo) con un ácido carboxílico de fórmula ($\text{R}_5\text{CH}_2\text{COOH}$). El acoplamiento puede conseguirse usando técnicas de formación de enlaces amida convencionales, como se describe en la síntesis I. Por ejemplo el ácido puede activarse

- usando una carbodiimida tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, en presencia de 1-hidroxibenzotriazol en un disolvente adecuado tal como diclorometano, en presencia de una amina terciaria tal como diisopropilamina. Los compuestos de fórmula **V** pueden prepararse por desprotección de nitrógeno de los compuestos de fórmula **XXIII**, usando las técnicas descritas previamente anteriormente. Los compuestos de fórmula **VI** pueden prepararse por la aminación reductora de aminas de fórmula **V** con un aldehído apropiado de fórmula **III**. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico) en un sistema disolvente prótico (por ejemplo, ácido acético o diclorometano). La desprotección del nitrógeno usando la metodología estándar como se describe previamente, proporciona los compuestos de fórmula general **VI**.

Síntesis IX



- Los compuestos de fórmula **XXIV** pueden prepararse a partir de los compuestos carbonilo de fórmula **XXII**, por tratamiento inicialmente con una base adecuada tal como diisopropilamina de litio a $-78^\circ C$, e inactivando el anión resultante con un triflato electrófilo adecuado, tal como N-(5-cloro-2-piridil)triflimida, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, de acuerdo con el procedimiento de Comins (Tet. Let. 33; 6299; 1992).
- Los compuestos de fórmula **XXV** pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula **XXIV**, por la funcionalización catalizada por paladio del grupo de triflato de vinilo. Por ejemplo, el tratamiento del compuesto **XXIV** con un catalizador de paladio (preparado in situ a partir de acetato de paladio y trifenilfosfina) en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, en una mezcla de DMF y metanol, en una atmósfera de monóxido de carbono da los compuestos de fórmula **XXV**.
- Los compuestos de fórmula **XXVI** pueden prepararse en un procedimiento de dos etapas en "un recipiente" a partir de los compuestos de fórmula **XXIV**. La reducción del doble enlace en condiciones de hidrogenación, usando típicamente un catalizador tal como níquel Raney® en un alcohol (por ejemplo, metanol), a una presión de H_2 de 413,68 kPa (60 psi) y a temperatura ambiente. La hidrólisis del éster de alquilo intermedio, de acuerdo con la plétora de procedimientos disponibles actualmente produjo compuestos de fórmula **XXVI**. Por ejemplo, el tratamiento con hidróxido sódico en una mezcla de tetrahidrofurano y agua a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula **XXVII** pueden prepararse acoplado el ácido de fórmula **XXVI** con una oxima apropiada, seguido de ciclocondensación in situ. Por ejemplo, el ácido puede activarse usando un agente de fluoración, tal como hexafluorofosfato de N,N,N',N'-bis(tetrametilen)-

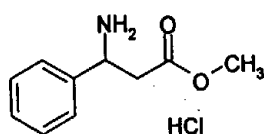
fluoroformamidinio (documento J.A.C.S. 1995; 117 (19); 5401) en presencia de una base tal como N-etildisopropilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano a temperatura ambiente. La ciclocondensación del intermedio resultante puede conseguirse posteriormente calentando en un disolvente apropiado tal como dioxano a temperatura elevada (por ejemplo 130°C) durante aproximadamente 3 horas.

- 5 La desprotección del grupo de nitrógeno (típicamente BOC) de los compuestos de fórmula **XXVII** usando metodología estándar tal como protonólisis usando ácido clorhídrico, de acuerdo con los procedimientos descritos previamente, produce los compuestos de fórmula **XXVIII**.

Las preparaciones 34, 41, 47, 48, 55, 56 y 64 están presentes para una mejor comprensión de la invención aunque se usen para preparar compuestos de la invención.

10 **Preparación 1**

Clorhidrato de 3-amino-3-fenilpropanoato de metilo

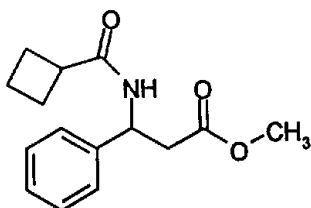


- 15 Se disolvió 3-fenil-β-alanina (13,0 g, 78,8 mmoles) en ácido clorhídrico metanólico (200 ml, 2,25 M). La reacción se calentó a reflujo durante 18 horas, después la mezcla enfriada se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, 16,9 g.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] 3,00-3,19 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,74 (1H, t), 7,48 (5H, s).

Preparación 2

3-[(Ciclobutilcarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de metilo



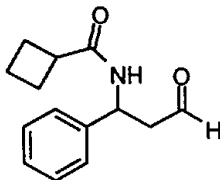
- 25 30 Se añadió gota a gota cloruro de ciclobutanocarbonilo (6,91 ml, 86,7 mmoles) a una solución del compuesto del título de la preparación 1 (16,9 g, 78,8 mmoles) y trietilamina (24,2 ml, 173,4 mmoles) en diclorometano (200 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 56 horas a temperatura ambiente, después de lo cual la mezcla se lavó con agua, después con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, 20,8 g.

- 35 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 2,00-2,10 (2H, m), 2,10-2,35 (4H, m), 2,80-3,00 (2H, m), 3,03 (1H, m), 3,62 (3H, s), 5,42 (1H, m), 6,50 (1H, d), 7,25-7,35 (5H, m).

EMBR: m/z 262 (MH⁺).

Preparación 3N-(3-Oxo-1-fenilpropil)ciclobutanocarboxamida

5



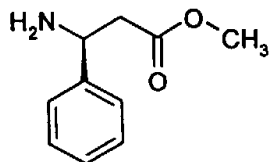
10 Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (42,1 ml de una solución 1,0 M en diclorometano, 42,1 mmoles) a una solución del compuesto del título de la preparación 2 (5,0 g, 19,1 mmoles) en diclorometano (100 ml) a -78°C . La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante una hora, después se añadió metanol (5 ml) pre-enfriado a -78°C . La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se lavó con ácido clorhídrico 2 N, agua, salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, 3,3 g.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,81-2,35 (6H, m), 2,90-3,10 (3H, m), 5,50 (1H, m), 6,00 (1H, d a), 7,23-7,39 (5H, m), 9,75 (1H, m).

EMBR: m/z 232 (MH^+).

Preparación 4(3S)-3-Amino-3-fenilpropanoato de metilo

20



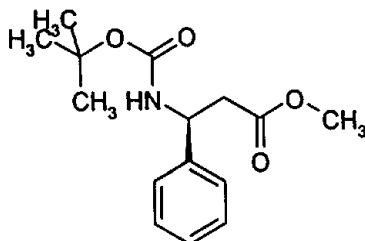
25

Una solución de (3S)-3-amino-3-fenilpropanoato de *tert*-butilo (5,04 g, 22,9 mmoles) en ácido clorhídrico metanólico 2,25 M (100 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se basificó con una solución saturada de carbonato sódico a pH 8 y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (4x), las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, 3,97 g.

30

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,70 (2H, s), 2,66 (2H, d), 3,68 (3H, s), 4,43 (1H, t), 7,25-7,40 (5H, m).

EMBR: m/z 180,3 (MH^+).

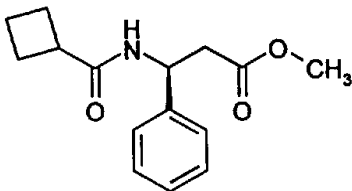
Preparación 5(3S)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de metilo

5

10 El compuesto del título de la preparación 4 (5,38 g, 30 mmoles) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (8,72 g, 40 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) y una solución de hidróxido sódico 2 N (25 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 8,39 g.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,41 (9H, s), 2,84 (2H, m), 3,61 (3H, s), 5,10 (1H, s a), 5,41 (1H, s a), 7,22-7,36 (5H, m).

EMBR: m/z 279,7 (MH^+).

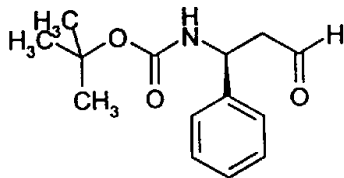
Preparación 6(3s)-3-[(Ciclobutilcarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de metilo

20

25

Obtenido a partir del compuesto del título de la preparación 4 y cloruro de ciclobutanocarbonilo en forma de un sólido pardo con un rendimiento del 82% usando un procedimiento similar al de la preparación 2.

30 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,81-2,06 (2H, m), 2,10-2,40 (5H, m), 2,82-3,08 (2H, m), 3,62 (3H, s), 5,42 (1H, m), 6,42 (1H, d), 7,22-7,38 (5H, m).

Preparación 7(1S)-3-Oxo-1-fenilpropilcarbamato de *tert*-butilo

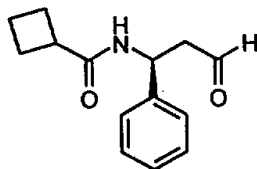
5

10 Se enfrió a -78°C hidruro de diisobutilaluminio (1 M en diclorometano, 60 ml, 60 mmoles) y se añadió gota a gota a una solución del compuesto del título de la preparación 5 (8,39 g, 30 mmoles) en diclorometano (150 ml) a -78°C . La reacción se agitó durante 90 minutos, después se añadió metanol (pre-enfriado a -78°C) (40 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se vertió en ácido clorhídrico 2 M (200 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 6,72 g.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,42 (9H, s), 2,86-3,00 (2H, m), 5,06 (1H, s a), 5,20 (1H, s a), 7,22-7,38 (5H, m), 9,75 (1H, s).

EMBR: m/z 250,1 (MH^+).**Preparación 8***N*-[(1S)-3-Oxo-1-fenilpropil]ciclobutanocarboxamida

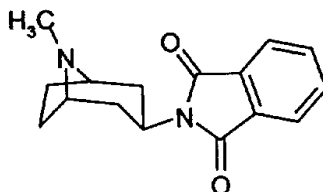
20



25

Obtenida a partir del compuesto del título de la preparación 6 en forma de un aceite pardo con un rendimiento del 82% usando un procedimiento similar al de la preparación 7.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,81-2,35 (6H, m), 2,90-3,10 (3H, m), 5,53 (1H, m), 5,98 (1H, d a), 7,23-7,39 (5H, m), 9,78 (1H, m).

Preparación 9*exo* 2-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1*H*-isoindol-1,3 (2*H*)-diona

Se añadió gota a gota durante un período de 1 hora azodicarboxilato de dietilo (61,36 ml, 0,39 mmoles) a una mezcla de trifetilfosfina (102,2 g, 0,39 mmoles), ftalimida (52,04 g, 0,35 mmoles) y tropina (50 g, 0,35 moles) en tetrahidrofurano (400 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, la solución se extrajo con ácido clorhídrico (2 x 1 N) y los extractos acuosos combinados se basificaron con carbonato potásico. Esta solución acuosa se extrajo después con diclorometano (x3), los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se trituró con éter y se filtró, para proporcionar el compuesto del título (12 g). El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (95:5 a 90:10) para proporcionar compuesto del título adicional (total 30 g).

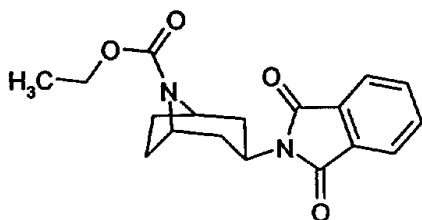
5 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,40 (2H, m), 1,74 (2H, m), 2,12 (2H, m), 2,54 (3H, s), 2,63 (2H, m), 3,32 (2H, m), 4,52 (1H, m), 7,68 (2H, m), 7,80 (2H, m).

EMBR: m/z 271 (MH⁺).

Preparación 10

exo-3-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de metilo

15



20

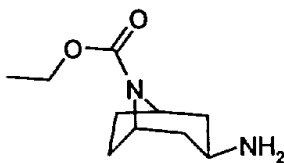
Se añadió cloroformiato de etilo (22 ml, 0,2 moles) en una solución del compuesto del título de la preparación 9 (20 g, 7,4 mmoles) en tolueno (200 ml). La solución se calentó a 90°C durante 6 horas, después la mezcla se enfrió, y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido, 22,3 g.

25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,33 (3H, t), 1,62 (2H, m), 1,85 (2H, m), 2,06 (2H, m), 2,61 (2H, t), 4,21 (2H, m), 4,38 (2H, m), 4,68 (1H, m), 7,68 (2H, m), 7,80 (2H, m).

Preparación 11

exo-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de etilo

30



35 Se añadió hidrato de hidrazina (3,73 g, 74,6 mmoles) a una solución del compuesto del título de la preparación 10 (22,4 g 68,2 mmoles) en etanol (200 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 1,75 horas. Se añadió agua (500 ml) a la mezcla enfriada, esta solución se acidificó usando ácido clorhídrico concentrado (100 ml), el precipitado se extrajo por filtración y el filtrado acuoso se basificó a pH 8 usando carbonato sódico. Esta solución acuosa se extrajo con diclorometano (x3), los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, 12,7 g.

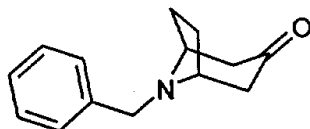
40

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,24 (3H, t), 1,40-1,60 (2H, m), 1,64 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,99 (2H, m), 2,41 (2H, s), 3,20 (1H, m), 4,12 (2H, c), 4,28 (2H, s a).

EMBR: m/z 199 (MH⁺).

Preparación 128-Bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona

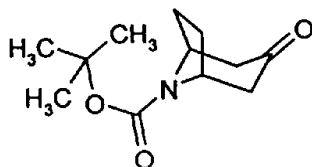
5



Una solución de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (50 g, 378 mmoles) en ácido clorhídrico 0,025 M (160 ml) se enfrió a 0°C durante 16 horas. Se añadieron clorhidrato de bencilamina (65 g, 453 mmoles), ácido cetomalónico (55 g, 377 mmoles) y una solución acuosa de acetato sódico (300 ml, 0,69 M) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se calentó a 50°C durante 90 minutos adicionales y después se enfrió en un baño de hielo mientras se basificaba a pH 12 con una solución 2 N de hidróxido sódico. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El aceite pardo residual se destiló a presión reducida (126°C a 399,98 Pa (3 mm de Hg)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, 37,81 g.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,64 (2H, m), 2,06-2,14 (2H, m), 2,18 (1H, s), 2,23 (1H, s), 2,68 (1H, m), 2,72 (1H, m), 3,48 (2H, s), 3,73 (2H, s), 7,20-7,29 (1H, m), 7,32 (2H, m), 7,42 (2H, d).

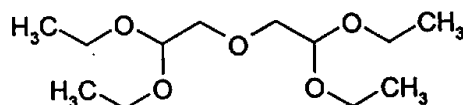
EMBR: m/z 216,3 (MH⁺).

Preparación 1320 3-Oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *tert*-butilo

25

Una mezcla del compuesto del título de la preparación 12 (15,0 g, 69,7 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (18,2 g, 83,4 mmoles) y paladio al 20% p/p sobre carbono (3,0 g) en acetato de etilo (165 ml) se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de 268,89 kPa (39 psi) de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de Arbocel® y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando un gradiente de elución de hexano:éter (100:0 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro que cristalizó tras reposo, 16,2 g.

RMN de ¹H (400 MHz CDCl₃): δ [ppm] 1,48 (9H, s), 1,60-1,68 (2H, m), 2,00-2,11 (2H, m), 2,26-2,34 (2H, m), 2,48-2,82 (2H, m), 4,35-4,58 (2H, m).

35 **Preparación 14**2-(2,2-Dietoxietoxi)-1,1-dietoxietano

40

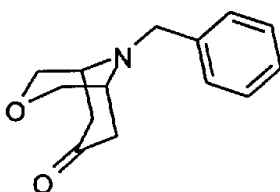
Se añadió gota a gota acetal dietílico del glicolaldehído (45,4 g, 338 mmoles) a una solución agitada de hidruro sódico (14,3 g, dispersión al 60% en aceite mineral, 357 mmoles) en xileno (100 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió acetal dietílico del bromoacetaldehído (100 g, 507 mmoles). La solución resultante se calentó a reflujo durante 20 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y la solución residual se destiló a presión reducida (80°C, 799,97 Pa (6 mm de Hg)), para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 60,8 g.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,22 (12H, t), 3,55 (8H, m), 3,70 (4H, m), 4,60 (2H, t).

EMBR: m/z 269 (MNH_4^+).

Preparación 15

10 9-Bencil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona



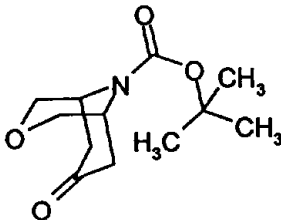
15 Una solución del compuesto del título de la preparación 14 (53,6 g, 214 mmoles) en ácido clorhídrico 0,025 M (90 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron clorhidrato de bencilamina (30,7 g, 213 mmoles), ácido cetomalónico (26 g, 178 mmoles) y una solución de acetato sódico (8 g, 97 mmoles) en agua (180 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se calentó a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo basificándose mientras a pH 12 usando solución 1 N de hidróxido sódico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando acetato de etilo como eluyente, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 41,5 g.

20 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] 0,75 (2H, d), 1,38 (2H, m), 1,70 (2H, d), 2,19 (2H, d), 2,30 (2H, d), 2,45 (2H, s), 5,78 (1H, m), 5,83 (2H, t), 5,95 (2H, d).

25 EMBR: m/z 232,1 (MH^+).

Preparación 16

30 7-oxo-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo



35 Una mezcla del compuesto de la preparación 15 (10 g, 43,2 mmoles), hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (2 g) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (11,32 g, 51,8 mmoles) en acetato de etilo (100 ml) se hidrogenó a 275,79 kPa (40 psi) de hidrógeno durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de Arbocel® y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (98:2 a 94:6) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 9,80 g.

40 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,25 (2H, m), 1,50 (9H, s), 2,50 (2H, m), 3,50 (2H, m), 3,75 (2H, m), 4,38 (1H, m),

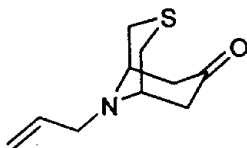
4,45 (1H, m).

EMBR: m/z 264,0 (MNa⁺).

Preparación 17

9-Alil-3-tia-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona

5



10

Una solución de bis(acetal dietílico) de tiodiglicolaldehído (30 g, 112,3 mmoles) (Carbohydr. Res. 1981 90 (2) 309) en ácido clorhídrico 0,025 M (90 ml) se agitó a 100°C durante 1 hora. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron clorhidrato de alilamina (13,65 g, 146 mmoles), ácido cetomalónico (16,4 g, 112,7 mmoles) y acetato sódico (5,1 g, 62 mmoles) en agua (180 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se calentó a 50°C durante 2 horas. La reacción se enfrió en un baño de hielo mientras se basificaba a pH 12 con solución de hidróxido sódico 1 N. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3X). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄) se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un eluyente de diclorometano:metanol (99:1) para proporcionar para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido rosa, 6,41 g.

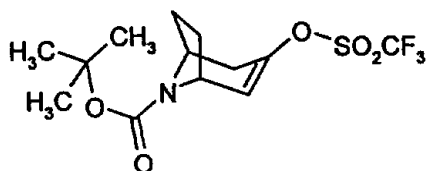
15

20 RMN de ¹H (400 MHz, CD₃Cl₃): δ [ppm] 2,15 (2H, d), 2,30 (2H, d), 2,55 (2H, m), 3,15 (2H, d), 3,30 (2H, d), 3,50 (2H, s), 5,20 (2H, m), 5,65 (1H, m).

Preparación 18

3-[(Trifluorometil)sulfonyloxi]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo

25



30 Se añadió diisopropilamina de litio (2 M en hexanos) (36 ml, 71 mmoles) a una solución agitada del compuesto del título de la preparación 13 (13,41 g, 59 mmoles) en tetrahidrofurano a -78°C y la reacción se agitó durante 2 horas. Se añadió gota a gota una solución de N-(5-cloro-2-piridil)triflimida (25,71 g, 65,45 mmoles) en tetrahidrofurano (60 ml) y la reacción se agitó durante 2 horas a -78°C y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La solución se repartió entre diclorometano y agua, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida.

35

El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre óxido de aluminio activado básico usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (100:0 a 98:2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, 14,1 g.

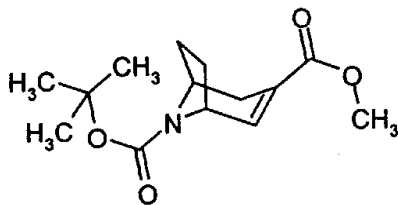
40

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,50 (9H, s), 1,70 (1H, s a), 1,90-2,10 (3H, m a), 2,25 (1H, s a), 3,00 (1H, m), 4,40 (2H, m), 6,10 (1H, s).

EMBR: m/z 357 (MH⁺).

Preparación 198-Azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-3,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butil) 3-metilo

5



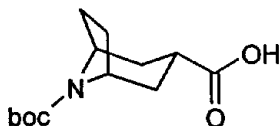
- 10 Una mezcla del compuesto del título de la preparación 18 (14,1 g, 39,4 mmoles), acetato de paladio (270 mg),
trifenilfosfina (620 mg, 2,37 mmoles), trietilamina (11 ml, 78,9 mmoles) y metanol (60 ml) se agitó en N,N-dimetilformamida
(150 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de monóxido de carbono durante 12 horas. La solución se repartió
entre agua y acetato de etilo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Las soluciones orgánicas combinadas se
lavarón con agua, después con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo
15 aceitoso se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un gradiente de elución de
diclorometano:metanol (100:0 a 95:5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite negro, 10,4 g.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,45 (9H, s), 1,6 (1H, m), 1,95 (2H, m), 2,10 (1H, d), 2,15 (1H, m), 2,90 (1H, m a),
3,70 (3H, s), 4,30-4,50 (2H, m a), 7,10 (1H, s).

EMBR: m/z 535,2 (2MH⁺).

20 **Preparación 20**Ácido 8-(*terc*-butoxicarbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-*exo*-carboxílico

25

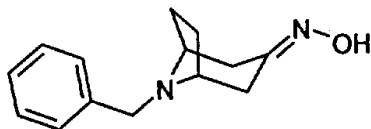


- Una mezcla del compuesto del título de la preparación 19 (10,4 g, 38,9 mmoles) y níquel Raney® (4 g) en metanol (70 ml)
se agitó a 413,68 kPa de hidrógeno durante 7 horas a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de Celite® y el
disolvente se retiró a presión reducida. El sólido blanco obtenido se agitó con hidróxido sódico (1,32 g, 33 mmoles), agua
30 (10 ml) y tetrahidrofurano (70 ml) durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre agua
y diclorometano, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2X). Las soluciones orgánicas
combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida.

El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un eluyente de diclorometano:metanol (98:2)
para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 3,23 g.

- 35 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]: 1,45 (9H, s), 1,65 (2H, m), 1,59 (2H, m), 1,90 (2H, m), 2,00 (2H, m), 2,82 (1H, m),
4,25 (2H, d a).

EMBR: m/z 279,0 (MNa⁺).

Preparación 218-Bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona oxima

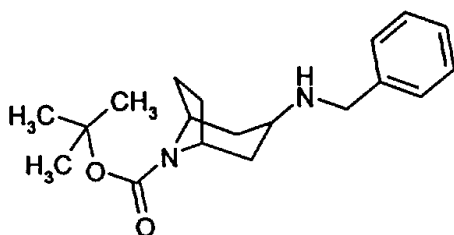
5

Una mezcla del compuesto del título de la preparación 12 (17,72 g, 82 mmoles), clorhidrato de hidroxilamina (5,72 g, 82 mmoles) y piridina (7,2 ml, 89 mmoles) se calentó a reflujo en etanol (500 ml) durante 20 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con solución saturada de carbonato sódico. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano y agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido pardo pálido, 18,10 g.

10

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,45-1,56 (1H, m), 1,60-1,67 (1H, m), 1,96-2,07 (2H, m a), 2,12 (1H, m), 2,21 (1H, m), 2,57 (1H, m), 2,97 (1H, m), 3,32 (2H, m), 3,64 (2H, s), 7,06 (1H, s), 7,21-7,28 (1H, m), 7,32 (2H, m), 7,38 (2H, d).

15 EMBR: m/z 231,2 (MH⁺).

Preparación 223-endo-(Bencilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo

20

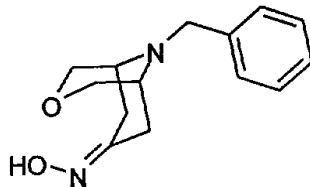
25 Una solución del compuesto del título de la preparación 13 (10,0 g, 44,4 mmoles), bencilamina (4,85 ml, 49,7 mmoles) y triacetoxiborohidruro sódico (14,11 g, 66,6 mmoles) se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente en una mezcla de ácido acético glacial:diclorometano (290 ml) (1:9). Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de carbonado sódico y después con agua. La solución orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un eluyente de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0,25) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 7,00 g.

30

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,42-1,48 (11H, m), 1,52-1,61 (2H, m), 1,85-2,19 (5H, m), 2,95-3,03 (1H, m), 3,74 (2H, s), 4,03-4,23 (2H, m), 7,20-7,26 (1H, m), 7,26-7,32 (4H, m).

Preparación 239-Bencil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona oxima

5



10

Una solución del compuesto del título de la preparación 15 (7 g, 30 mmoles), clorhidrato de hidroxilamina (2,31 g, 33 mmoles) y piridina (3 ml, 37 mmoles) en etanol (300 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa saturada de carbonato sódico. La mezcla se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y diclorometano y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con más diclorometano (2x). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido pardo pálido, 6,6 g.

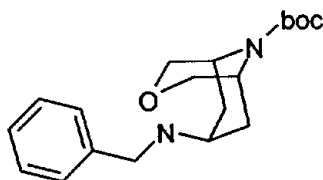
15

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 2,25 (1H, s), 2,32 (1H, s), 2,40 (2H, m), 2,70 (2H, m), 2,90 (4H, s a), 3,12 (1H, s), 3,18 (1H, s), 3,70 (2H, d), 3,78 (2H, d), 7,25-7,40 (10H, m).

EMBR: m/z 247,1 (MH⁺).

Preparación 247-endo-(Bencilamino)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo

25



30

Una mezcla del compuesto del título de la preparación 16 (9,80 g, 40,6 mmoles), bencilamina (5,32 ml, 48,7 mmoles), triacetoxiborohidruro sódico (12,9 g, 60,9 mmoles) y ácido acético glacial (2,5 ml) en diclorometano (120 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se basificó a pH 8 usando solución acuosa saturada de carbonato sódico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite, 2,45 g.

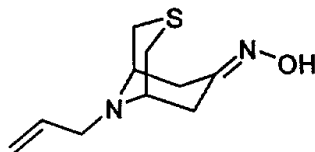
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,45 (9H, s), 1,75 (2H, d), 2,15 (2H, m), 2,72 (1H, m), 2,80 (1H, m), 3,58-3,72 (4H, m), 3,80 (2H, m), 3,95 (1H, d), 4,10 (1H, d), 7,18 (1H, m), 7,30 (4H, m).

35

EMBR: m/z 333,3 (MH⁺).

Preparación 259-Alil-3-tia-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona oxima

5



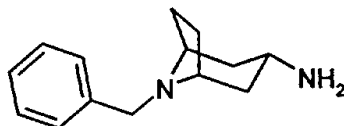
10 El compuesto del título de la preparación 17 (6,4 g, 32,4 mmoles), clorhidrato de hidroxilamina (2,48 g, 37,7 mmoles) y piridina (3,2 ml, 39 mmoles) se calentaron a reflujo en etanol (140 ml) durante 2 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre solución saturada de carbonato sódico y diclorometano, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido pardo, 6,33 g.

15 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 2,15-2,45 (4H, m), 2,65 (1H, m), 3,1 (1H, d), 3,2-3,4 (6H, m), 5,1-5,3 (2H, m), 5,8 (1H, m), 8,0-8,6 (1H, s a).

EMBR: m/z 212,9 (MH⁺).

Preparación 268-Bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-exo-amina

20



25 Una solución del compuesto del título de la preparación 21 (18,10 g, 79 mmoles) en pentanol (500 ml) se calentó a reflujo con la adición parte a parte de sodio (22,0 g, 957 mmoles) durante 2,5 horas. Después la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas adicionales, después se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se añadió agua hasta que no se desprendió más gas de hidrógeno. La mezcla se acidificó usando ácido clorhídrico 6 N y las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo con ácido clorhídrico 6 N (3x), los extractos acuosos combinados se basificaron a pH 12 con perlas de hidróxido sódico (400 g) y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, 15,65 g.

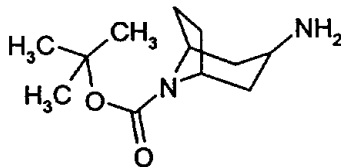
30 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,20-1,40 (2H, m a), 1,48 (2H, m), 1,58 (2H, d), 1,64-1,76 (2H, m a), 2,00 (2H, m a), 2,95 (1H, m), 3,19 (2H, s a), 3,57 (2H, s), 7,18-7,26 (1H, m), 7,30 (2H, m), 7,37 (2H, d).

EMBR: m/z 217,3 (MH⁺).

35

Preparación 273-endo-Amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo

5

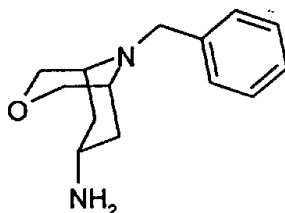


Una mezcla del compuesto del título de la preparación 22 (7,00 g, 22,1 mmoles), formiato amónico (7,00 g, 111 mmoles) e hidróxido de paladio al 20% p/p sobre carbono (700 mg) en etanol (200 ml) se calentó a 50°C hasta que cesó el desprendimiento de gas. La mezcla enfriada se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0,25 a 95:5:0,5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 4,70 g.

EMBR: m/z 227,2 (MH⁺).

Preparación 289-Bencil-3-exo-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-7-il-amina

20



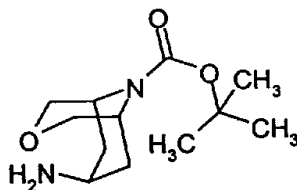
El compuesto del título se obtuvo (64%) a partir del compuesto del título de la preparación 23, usando un procedimiento similar al descrito en la preparación 26.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,70 (4H, m), 2,70 (2H, s), 3,70 (3H, m), 3,80-3,95 (6H, m), 7,20-7,40 (5H, m).

EMBR: m/z 233,1 (MH⁺).

Preparación 297-endo-Amino-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo

35



Una mezcla del compuesto del título de la preparación 24 (2,45 g, 7,7 mmoles) y paladio al 10% sobre carbono (300 mg) en acetato de etilo (40 ml) se hidrogenó a 344,73 kPa durante 36 horas a 50°C. La reacción enfriada se filtró a través de

Arbocel® y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un eluyente de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (79:20:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 1,44 g.

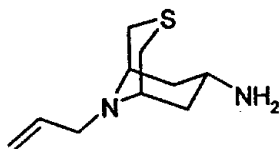
5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,45 (9H, s), 1,55 (2H, m), 2,18-2,30 (2H, m), 3,0 (1H, m), 3,60-3,78 (4H, m), 3,97 (1H, m), 4,10 (1H, m).

EMBR: m/z 242,5 (MH^+).

Preparación 30

9-Alil-3-tia-9-azabicyclo[3.3.1]non-7-il-exo-amina

10



15 El compuesto del título de la preparación 25 (5,33 g, 25,1 mmoles) se calentó a reflujo en pentanol (200 ml) con la adición parte a parte de sodio (5,8 g, 251,1 mmoles) durante 1 hora. Después la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas adicionales, después se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se añadió agua hasta que no se desprendió más gas hidrógeno. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 6 N, las fases se separaron y la fase orgánica se extrajo con ácido clorhídrico 6 N (3x). Los extractos acuosos combinados se basificaron a pH 12 usando pellas de hidróxido sódico y la solución se extrajo con diclorometano (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida y se liofilizaron a partir de agua/acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo pardo, 4,73 g.

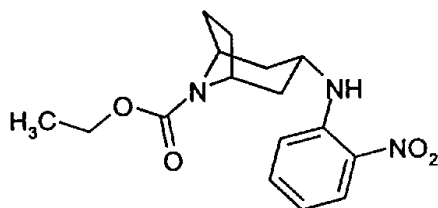
20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,30-1,70 (4H, m), 1,90 (2H, m), 2,10 (2H, d), 3,06-4,42 (6H, m), 4,62 (1H, m), 5,0-5,23 (2H, m), 5,80 (1H, m).

25 EMBR: m/z 199,1 (MH^+).

Preparación 31

exo 3-(2-Nitroanilino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de etilo

30



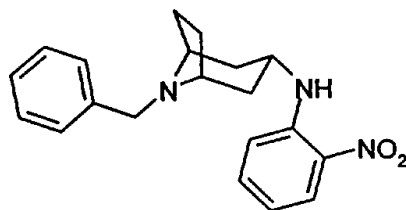
35 Una mezcla del compuesto del título de la preparación 11 (12,7 g, 64,1 mmoles), carbonato potásico (9,0 g, 65,1 mmoles) y 1-fluoro-2-nitrobenceno (7,44 ml, 70,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se calentó a 150°C durante 2,5 horas. La reacción enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. Las fases se separaron, la fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (100:0 a 98:2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido, 16,9 g.

40 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,32 (3H, t), 1,60-1,80 (4H, m), 2,13 (4H, m), 4,02 (1H, m), 4,19 (2H, c), 4,41 (2H, s), 6,62 (1H, m), 6,86 (1H, d), 7,42 (1H, m), 7,90 (1H, d), 8,16 (1H, m).

EMBR: m/z 320 (MH^+).

Preparación 32

N-(8-Bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-*exo-N*-(2-nitrofenil)amina



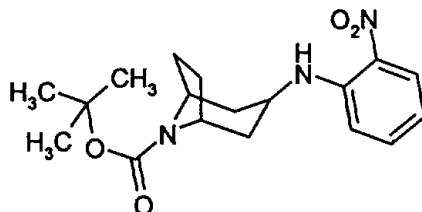
El compuesto del título de la preparación 26 (8,47 g, 39 mmoles), 1-fluoro-2-nitrobenzene (4,55 ml, 43 mmoles) y carbonato potásico (5,50 g, 40 mmoles) se calentaron a 120°C en *N,N*-dimetilformamida durante 4,5 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un eluyente de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0,25) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido brillante de color naranja/amarillo, 8,80 g.

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 1,66-1,80 (4H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,08-2,20 (2H, m), 3,32 (2H, s), 3,60 (2H, s), 3,85 (1H, m), 6,60 (1H, m), 6,87 (1H, d), 7,20-7,28 (1H, m), 7,32 (2H, m), 7,38 (3H, m), 7,97 (1H, d a), 8,16 (1H, d).

EMBR: m/z 338,5 (MH^+).

Preparación 33

3-*endo*-(2-Nitroanilino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo

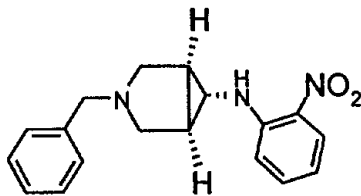


Una mezcla del compuesto del título de la preparación 27 (4,69 g, 20,7 mmoles), 1-fluoro-2-nitrobenzene (3,21 g, 22,7 mmoles) y carbonato potásico (3,21 g, 23,3 mmoles) se calentó durante 2 horas en *N,N*-dimetilformamida (75 ml) a 100°C. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite brillante de color naranja, que cristalizó tras reposo, 7,50 g.

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 1,48 (9H, s), 1,80-1,87 (2H, m), 2,00-2,16 (4H, m), 2,16-2,41 (2H, m), 3,87-3,94 (1H, m), 4,14-4,39 (2H, m), 6,60-6,74 (1H, m), 6,69-6,74 (1H, d), 7,39-7,45 (1H, m), 8,16-8,21 (1H, d), 8,68-8,77 (1H, m).

Preparación 34N-[(1R,5S)-3-Bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-N-(2-nitrofenil)amina

5



- 10 Se añadieron carbonato potásico (4,59 g, 33,2 mmoles), seguido por 1-fluoro-2-nitrobenzoceno (1,87 g, 13,3 mmoles) a una solución de (1*R*,5*S*)-3-bencil-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-ilamina (documento WO 9318001), (2,50 g, 13,3 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 18 horas. La mezcla enfriada se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El aceite pardo residual se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un gradiente de elución de pentano:acetato de etilo (95:5 a 90:10) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma cristalina naranja, 3,11 g.

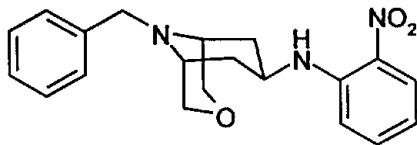
15

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,64 (2H, s), 2,54 (2H, m), 2,96 (1H, s), 3,18 (2H, m), 3,62 (2H, s), 6,68 (1H, m), 7,19 (1H, m), 7,29 (5H, m), 7,43 (1H, m), 7,96 (1H, s a), 8,16 (1H, m).

20 EMBR: m/z 309,8 (M⁺).

Preparación 35N-(9-Bencil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-7-il)-N-(2-nitrofenil)-exo-amino

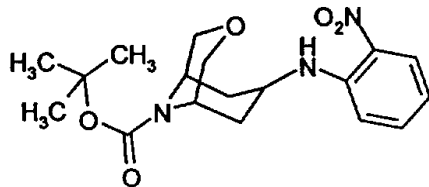
25



- 30 El compuesto del título se obtuvo (63%) en forma de un sólido brillante de color naranja/amarillo, a partir del compuesto de la preparación 28, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 32.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,90-2,10 (4H, m), 1,90 (2H, s), 3,82 (2H, d), 3,90 (2H, s), 3,97 (2H, d), 4,90 (1H, m), 6,60 (1H, m), 7,00 (1H, d), 7,30 (1H, m), 7,35 (2H, m), 7,40 (3H, m), 8,00 (1H, d), 8,18 (1H, d).

EMBR: m/z 354,1 (MH⁺).

Preparación 367-endo-(2-Nitroanilino)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo

5

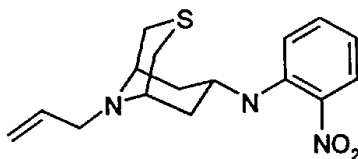
El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo naranja (99%), a partir del compuesto del título de la preparación 29 y 1-fluoro-2-nitrobenzono, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 32.

10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,50 (9H, s), 1,80 (2H, m), 2,38 (2H, m), 3,75 (2H, m), 3,85 (2H, m), 3,95 (1H, m), 4,10 (1H, m), 4,18 (1H, m), 6,60 (1H, m), 6,80 (1H, d), 7,40 (1H, m), 8,18 (1H, d), 9,22 (1H, d).

EMBR: m/z 364,1 (MH^+).

Preparación 37*N*-(9-Alil-3-tia-9-azabicyclo[3.3.1]non-7-il)-*N*-(2-nitrofenil)-*exo*-amina

15



20

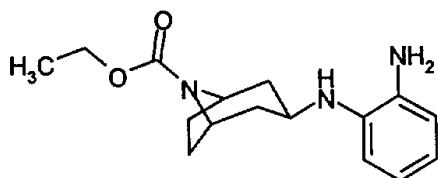
El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo naranja (53%), a partir del compuesto del título de la preparación 30 y 1-fluoro-2-nitrobenzono, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 32.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,90 (2H, m), 2,10-2,32 (4H, m), 3,25 (2H, s), 3,40 (4H, m), 5,11-5,3 (2H, m), 5,80 (2H, m), 6,62 (1H, m), 7,0 (1H, d), 7,40 (1H, m), 7,91 (1H, d), 8,15 (1H, d).

25 EMBR: m/z 320,3 (MH^+).

Preparación 383-*exo*-(2-Aminoanilino)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de etilo

30



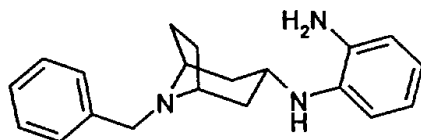
35 Una mezcla del compuesto del título de la preparación 31 (16,9 g, 52,9 mmoles) y paladio al 10% sobre carbón (2,0 g) en metanol (50 ml) y acetato de etilo (300 ml), se hidrogenó a 101,32 kPa (1 atmósfera) de hidrógeno y a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido oscuro, 14,7 g.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,30 (3H, t), 1,43-1,63 (2H, m), 1,79 (2H, m), 2,00-2,18 (4H, m), 3,18-3,35 (2H, s a), 3,78 (1H, m), 4,15 (2H, c), 4,39 (2H, s a), 6,65-6,80 (4H, m).

EMBR: m/z 290 (MH^+).

Preparación 39

5 *N*¹-(8-Bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-*exo*-1,2-bencenodiamina



10

Una mezcla del compuesto del título de la preparación 32 (8,80 g, 26 mmoles) y paladio al 10% sobre carbono (1,0 g) en acetato de etilo (300 ml) y metanol (50 ml) se agitó a 101,32 kPa (1 atmósfera) de hidrógeno durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite pardo oscuro, 7,23 g.

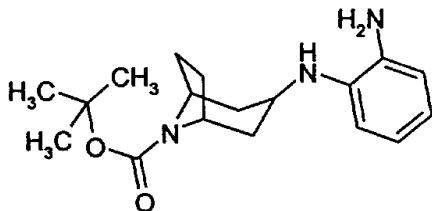
15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,59 (2H, m), 1,67-1,76 (2H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,06-2,15 (2H, m), 3,27 (3H, m), 3,52-3,67 (3H, m), 6,60-6,72 (3H, m), 6,78 (1H, m), 7,20-7,28 (1H, m), 7,32 (2H, m), 7,38 (2H, d).

EMBR: m/z 308,6 (MH^+).

Preparación 40

N-endo-(2-Aminofenil)-*N*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amina

20



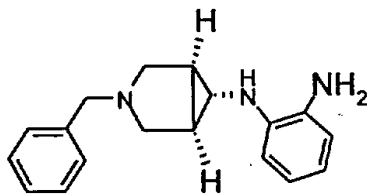
25

30 Se añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (25,0 g, 111 mmoles) en cinco porciones iguales de 5 g a una solución del compuesto del título de la preparación 33 (7,50 g, 21,6 mmoles) en etanol (200 ml) durante un período de 25 minutos y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se trató con una solución 6 M de hidróxido sódico hasta que se hizo básica. Se añadió acetato de etilo, la mezcla se filtró a través de Celite® y las fases se separaron. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 3,10 g.

35 EMBR: m/z 218,3 (MH^+).

Preparación 41*N*-(2-Aminofenil)-*N*-(3-bencil-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il)amina

5



10

Se añadieron polvo de hierro (2,44 g, 43,6 mmoles) y cloruro cálcico (269 mg, 2,42 mmoles) a una solución del compuesto del título de la preparación 34 (1,50 g, 4,85 mmoles) y la reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla enfriada se filtró a través de Celite®, lavando completamente con etanol, el filtrado se evaporó a presión reducida y se azeotropó con tolueno. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (97,5:2,5:0,25) como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite pardo oscuro, 751 mg.

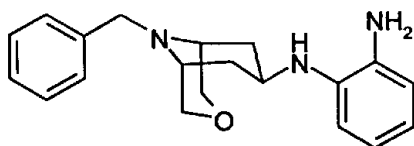
15

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,58 (2H, m), 2,49 (2H, m), 2,81 (1H, s), 3,14 (2H, m), 3,48 (2H, s), 3,60 (2H, s), 6,68 (2H, m), 6,82 (1H, m), 6,95 (1H, m), 7,26 (5H, m).

EMBR: m/z 280,8 (MH^+).

Preparación 42*N*¹-(9-Bencil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-7-il)-1,2-*exo*-bencenodiamina

20



25

30

Una mezcla del compuesto del título de la preparación 35 (4 g, 11 mmoles) y paladio al 10% sobre carbono (0,5 g) en acetato de etilo (60 ml) se hidrogenó a 101,32 kPa (1 atmósfera) de hidrógeno durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de Arbocel® y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 2,87 g.

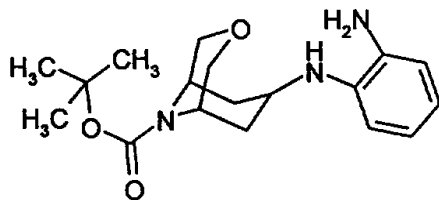
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,80 (2H, m), 2,08 (2H, m), 2,78 (2H, s), 3,17 (1H, s), 3,30 (2H, s), 3,80 (2H, d), 3,90 (2H, s), 3,95 (2H, d), 4,60 (1H, m), 6,65 (1H, m), 6,70 (1H, m), 6,80 (2H, m), 7,25 (1H, m), 7,30 (2H, m), 7,40 (2H, d).

EMBR: m/z 323,7 y 325,3 (MH^+).

35

Preparación 437-endo-(2-Aminoanilino)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo

5



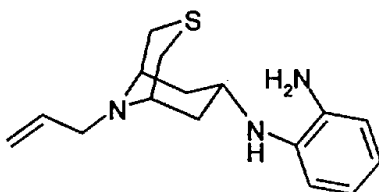
10 El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite oscuro (97%) a partir del compuesto del título de la preparación 36, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 42.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,00 (2H, s a), 1,50 (9H, s), 1,60 (1H, s), 1,85 (2H, d), 2,15-2,32 (2H, m), 3,70-3,85 (5H, m), 4,00 (1H, s a), 4,10 (1H, s a), 6,62 (2H, m), 6,70 (1H, m), 6,78 (1H, m).

EMBR: m/z 334,1 (MH^+).

15 **Preparación 44** N^1 -(9-Alil-3-tia-9-azabicyclo[3.3.1]non-7-il)-1,2-*exo*-bencenodiamina

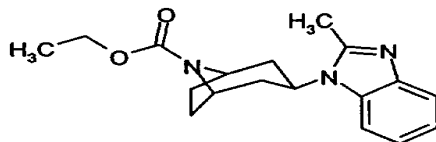
20



25 Una mezcla del compuesto del título de la preparación 37 (3,9 g, 12,211 mmoles), polvo de hierro (10 g) y ácido acético glacial (10 ml) se calentó a reflujo en agua:etanol (2:1, 150 ml) durante 1 hora. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se basificó con solución 1 M de hidróxido de sodio y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se filtró, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3X). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite pardo, 3,7 g.

30 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,77 (2H, m), 2,10-2,25 (4H, m), 2,45-3,20 (3H, s a), 3,20-3,45 (6H, m), 5,10-5,30 (2H, m), 5,40 (1H, m), 5,80 (1H, m), 6,60-6,85 (4H, m).

EMBR: m/z 290,1 (MH^+).

Preparación 453-exo-(2-Metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de etilo

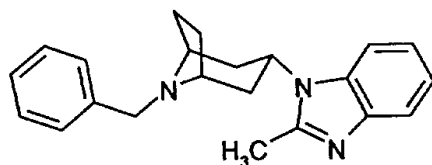
5

Una solución del compuesto del título de la preparación 38 (14,7 g, 50,8 mmoles) en ortoacetato de trietilo (200 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. La reacción enfriada se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite pardo, que cristalizó tras reposo, 15,9 g.

10

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,19-1,31 (2H, m), 1,40 (3H, m), 1,82 (4H, m), 2,20 (2H, m), 2,62 (3H, s), 4,31 (2H, m), 4,57 (2H, s a), 4,74 (1H, m), 7,18 (2H, m), 7,49 (1H, m), 7,64 (1H, m).

EMBR: m/z 314 (MH^+).

Preparación 4615 1-(8-Bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-exo-2-metil-1*H*-bencimidazol

20

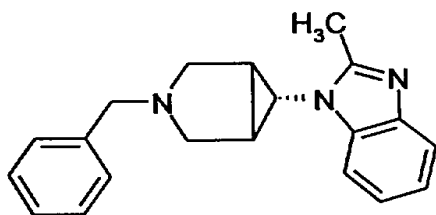
Una mezcla del compuesto del título de la preparación 39 (17,00 g, 55 mmoles) se calentó a reflujo en ortoacetato de trietilo (250 ml) durante 16 horas, después se enfrió. Se retiró el exceso de ortoacetato de trietilo a presión reducida y se calentaron el residuo y ácido 4-toluenosulfónico (3,00 g) a reflujo en tolueno (250 ml) durante 18 horas. La mezcla enfriada se evaporó a presión reducida, el residuo se suspendió en diclorometano y se lavó con solución saturada de carbonato sódico, agua y salmuera. La solución orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, 18,32 g.

25

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,65-1,74 (2H, m), 1,74-1,82 (2H, m), 2,14-2,28 (2H, m), 2,58-2,72 (5H, m), 3,40 (2H, s a), 3,66 (2H, s), 4,56 (1H, m), 7,16-7,32 (3H, m), 7,37 (2H, m), 7,47 (2H, d), 7,66 (2H, m).

EMBR: m/z 331,9 (MH^+).

30

Preparación 471-(3-Bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-2-metil-1*H*-bencimidazol

35

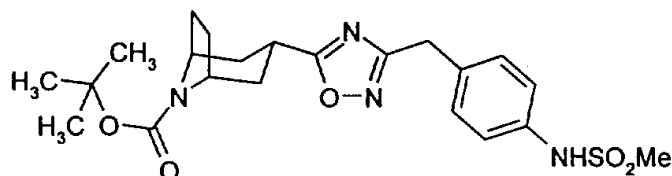
Una solución del compuesto del título de la preparación 41 (751 mg, 2,69 mmoles) en anhídrido acético (10 ml) se agitó a 130°C durante 18 horas. La solución enfriada se basificó a pH 8 usando solución de bicarbonato sódico acuosa saturada y esta mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El aceite pardo residual se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (97,5:2,5:0,25) como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite pardo, 200 mg.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 2,02 (2H, s), 2,60 (5H, m), 3,34 (2H, m), 3,59 (1H, s), 3,66 (2H, s), 7,18-7,43 (8H, m), 7,64 (1H, m).

EMBR: m/z 304,0 (MH⁺).

10 **Preparación 48**

3-(3-*exo*-{4-[(Metilsulfonyl)amino]bencil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



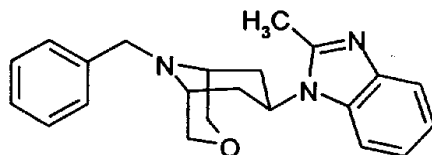
20 Una solución del compuesto del título de la preparación 20 (1,0 g, 3,91 mmoles) en diclorometano (10 ml) se trató con N-etildiisopropilamina (815 μl, 4,69 mmoles). Se añadió hexafluorofosfato de bis-(tetramileno)fluoroformamidinio (1,48 g, 4,68 mmoles) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron ácido N-Hidroxi-2-{4-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etanimidico (documento J. Med. Chem. 1993; 36 (11), 1529), (1,14 g, 4,69 mmoles) y N-etildiisopropilamina (680 μl, 3,91 mmoles), la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, después se calentó a 50°C hasta concentrar la solución. Se añadió dioxano (20 ml), la solución se calentó a 120°C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se basificó con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 10%. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las soluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida.

30 El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un eluyente de diclorometano:metanol (98:2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite, 1,48 g.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,45 (9H, s), 1,65 (3H, m), 1,75 (3H, m), 1,95-2,10 (6H, m), 3,65 (2H, s), 4,00 (2H, s), 6,90 (1H, s), 7,20 (2H, d), 7,30 (2H, m).

Preparación 49

9-Bencil-7-(2-metil-*exo*-1H-bencimidazol-1-il)-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonano



40 Una mezcla del compuesto del título de la preparación 42 (2,87 g, 8,9 mmoles) en ortoacetato de trietilo (20 ml) se calentó a reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción enfriada se evaporó a presión reducida. El residuo aceitoso se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando acetato de etilo:pentano (20:80) como eluyente para proporcionar

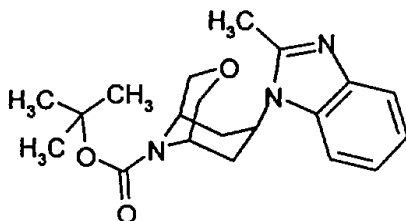
el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, 1,47 g.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,78 (2H, m), 1,90 (3H, s), 2,05 (2H, m), 2,75 (2H, s), 3,80 (2H, d), 3,90 (2H, s), 3,95 (2H, d), 4,60 (1H, m), 6,60 (2H, m), 6,80 (1H, d), 6,90 (1H, m), 7,23 (1H, m), 7,30 (2H, m), 7,38 (2H, m).

EMBR: m/z 348,1 (MH^+).

5 Preparación 50

7-(2-Metil-endo-1H-bencimidazol-1-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo



10

Una solución del compuesto del título de la preparación 43 (1,88 g, 5,6 mmoles) en ortoacetato de trietilo (20 ml) se calentó a reflujo durante 7 horas. La mezcla enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se redisolvió en tolueno (250 ml). Se añadió ácido 4-toluenosulfónico (300 mg, 1,57 mmoles) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, y después se enfrió. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se suspendió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 10%. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, 1,64 g.

15

20 Encontrado: C, 67,00; H, 7,67; N, 11,64%.

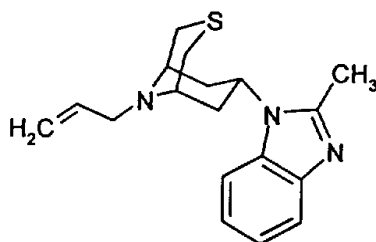
$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ requiere C, 67,20; H, 7,67; N, 11,64%.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,30 (9H, s), 2,30 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,60 (2H, m), 3,62-3,80 (4H, m), 4,12 (1H, m), 4,25 (1H, d), 4,40 (1H, d), 7,20 (2H, m), 7,65 (2H, m).

EMBR: m/z 358,2 (MH^+).

25 Preparación 51

9-Alil-7-(2-metil-exo-1H-bencimidazol-1-il)-3-tia-9-azabicyclo[3.3.1]nonano



30

Una solución del compuesto del título de la preparación 44 (3,68 g, 12,21 mmoles) se calentó a reflujo en ortoacetato de trietilo (20 ml) durante 16 horas. El exceso de ortoacetato de trietilo se evaporó a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un eluyente de diclorometano:metanol (99,5:1). El producto se suspendió en tolueno (80 ml), se añadió ácido para-toluenosulfónico (catalítico) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, después se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño, 1,25 g.

35

40

Encontrado: C, 67,81; H, 7,44; N, 12,86%.

$C_{18}H_{23}N_3S$; 0,35 H_2O requiere C, 67,61; H, 7,47; N, 13,14%.

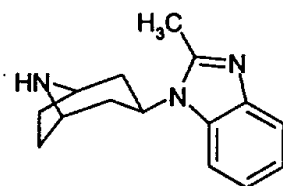
RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 1,50 (2H, m), 2,25 (2H, d), 2,63 (3H, s), 2,80-2,90 (2H, m), 3,30-3,60 (6H, m), 5,10-5,40 (2H, m), 5,85 (1H, m), 6,75 (1H, m), 7,20 (2H, m), 7,60 (1H, m), 7,71 (1H, m).

5 EMBR: m/z 314 ($M+H^+$)

Preparación 52

exo 1-(8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-bencimidazol

10



15 Una mezcla del compuesto del título de la preparación 45 (1,3 g, 4,15 mmoles) en ácido clorhídrico (6 N, 30 ml) se calentó a 120°C durante 20 horas. La mezcla de reacción enfriada se basificó con una solución de hidróxido sódico (15%) y la solución se extrajo con diclorometano (x4). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5) como el eluyente, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido, 620 mg.

20 RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 1,64-1,98 (6H, m), 2,49 (2H, m), 2,59 (3H, s), 3,66 (2H, m), 4,50 (1H, m), 7,12 (2H, m), 7,51 (1H, m), 7,63 (1H, m).

EMBR: m/z 242 (MH^+).

Procedimiento alternativo

25 Se añadió formiato amónico (2,82 g, 44,8 mmoles) al compuesto del título de la preparación 46 (2,84 g, 8,6 mmoles) e hidróxido de paladio (2,0 g) en etanol (60 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas y la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de Arbocel®. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0,25 a 95:5:0,5) para proporcionar el compuesto del título, 1,74 g.

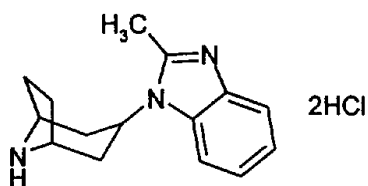
30 RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 1,74-1,87 (4H, m), 1,90-2,02 (2H, m), 2,53 (2H, m), 2,63 (3H, s), 3,76 (2H, m), 4,56 (1H, m), 7,13-7,25 (2H, m), 7,52-7,57 (1H, m), 7,64-7,71 (1H, m).

EMBR: m/z 242,1 (MH^+).

Preparación 53

Diclorhidrato de endo-1-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-bencimidazol

35



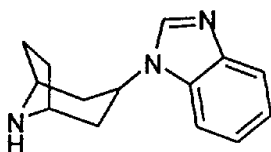
40 Una solución del compuesto del título de la preparación 40 (2,0 g, 9,2 mmoles) y ortoacetato de trietilo (50 ml) se calentó a

reflujo a 150° C durante 1 hora. La mezcla enfriada se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución de carbonato sódico acuosa saturada y después con agua. La solución orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en 50 ml de ácido clorhídrico metanólico 2,25 M y se calentó a reflujo durante 24 horas. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, 1,05 g.

RMN de ¹H (400 MHz, D₂O): δ [ppm] 2,20-2,42 (6H, m), 2,71-2,84 (2H, m), 2,80 (3H, s), 4,21-4,27 (2H, m), 4,94-5,06 (1H, m), 7,50-7,55 (2H, m), 7,68-7,74 (1H, m), 7,75 (1H, m).

Preparación 54

endo-1-(8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-bencimidazol

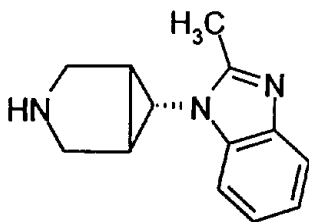


Una solución del compuesto del título de la preparación 40 (1,10 g, 5,06 mmoles) en 30 ml de ortoformiato de trietilo se calentó a reflujo durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se calentó a reflujo durante 1 hora en 30 ml de dioxano:ácido clorhídrico concentrado (2:1). Los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo se basificó con una solución saturada de carbonato sódico y se extrajo con diclorometano (x3). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0,25), para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma, 540 mg.

EMBR: m/z 228 (MH⁺).

Preparación 55

1-(3-Azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-2-metil-1H-bencimidazol



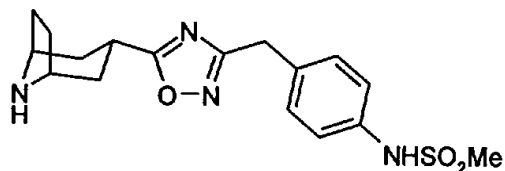
Una mezcla del compuesto del título de la preparación 47 (200 mg, 0,70 mmoles), formiato amónico (1,4 g, 22,2 mmoles) y paladio al 10% sobre carbono (90 mg) en metanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de Celite®, lavando completamente con metanol adicional. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar un aceite amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:1) como eluyente para proporcionar el compuesto del título, 56 mg.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): [ppm] 2,12 (2H, m), 2,63 (4H, m), 3,02 (1H, m), 3,18 (2H, d), 3,50 (1H, s), 7,22 (2H, m), 7,42 (1H, m), 7,66 (1H, m).

EMBR: m/z 214,5 (MH⁺).

Preparación 56N-(4-([5-exo-(8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)fenil)metanosulfonamida

5



10 Una solución del compuesto del título de la preparación 48 (1,48 g, 3,20 mmoles) en ácido clorhídrico 4 M en dioxano (15 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo aceitoso se repartió entre diclorometano y solución de carbonato sódico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida.

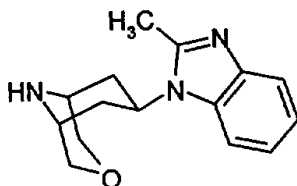
15 El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0 a 89:10:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido pardo, 375 mg.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,70 (4H, m), 1,90 (6H, m), 3,00 (3H, s), 3,30 (1H, m), 3,58 (1H, s a), 3,62 (1H, m), 4,00 (2H, s), 7,15 (2H, d), 7,30 (2H, m).

20 EMBR: m/z 363,1 (MH^+).

Preparación 577-(exo-2-Metil-1H-bencimidazol-1-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano

25



30 Se añadió formiato amónico (1 g, 15,8 mmoles) al compuesto del título de la preparación 49 (1,12 g, 3,2 mmoles) e hidróxido de paladio (0,1 g) en etanol (50 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de Arboceel®. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (97:3:0 a 89:5:1) para proporcionar el compuesto del título, 651 mg.

35 Encontrado: C, 67,86; H, 7,79; N, 15,47%

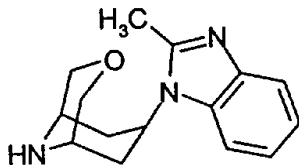
$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$; 0,5 H_2O requiere C, 67,64; H, 7,57; N, 15,78%.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_2): δ [ppm] 2,10 (2H, m), 2,65 (3H, s), 2,80 (2H, m), 3,18 (2H, s), 3,90-4,00 (4H, m), 5,07 (1H, m), 7,18 (2H, m), 7,60 (1H, d), 7,70 (1H, d).

EMBR: m/z 258,2 (MH^+).

Preparación 587-endo-(2-Metil-1H-bencimidazol-1-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano

5



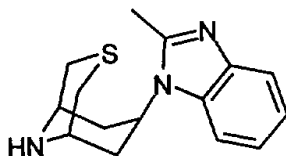
10 Una solución del compuesto del título de la preparación 50 (1,64 g, 4,59 mmoles) y ácido clorhídrico 4 M en dioxano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se basificó a pH 8 con una solución acuosa saturada de carbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2X). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido oscuro, 1,08 g.

15 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 2,20 (2H, m), 2,60 (2H, m), 2,65 (3H, s), 3,25 (2H, m), 3,72 (4H, m), 4,70 (1H, m), 7,20 (2H, m), 7,70 (1H, m), 7,75 (1H, m).

EMBR: m/z 258,1 (MH⁺).

Preparación 597-(exo-2-Metil-1H-bencimidazol-1-il)-3-tia-9-azabicyclo[3.3.1]nonano

20



25 Se agitaron durante 30 minutos tris(dibencilidinoacetona)dipaladio (176 mg 0,192 mmoles) y 1,4-bis(difenilfosfino)butano (82 mg, 0,192 mmoles) en tetrahidrofurano. Se añadió una solución del compuesto del título de la preparación 51 (1,2 g, 3,80 mmoles) y ácido 2-mercaptobenzoico (0,70 g, 4,6 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) y la solución se agitó durante 16 horas después se evaporó a presión reducida. El sólido rojo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un eluyente de diclorometano:metanol (97:3). El producto se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido castaño, 0,66 g.

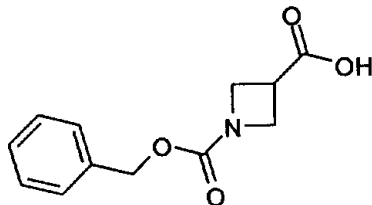
30 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 2,05 (2H, m), 2,52 (2H, d), 2,63 (3H, s), 2,83 (2H, m), 3,30 (2H, d), 3,60 (2H, s), 6,70 (1H, m), 7,1-7,23 (2H, m), 7,60 (1H, m), 7,70 (1H, m).

EMBR: m/z 274,3 (MH⁺).

35

Preparación 60Ácido 1-[(benciloxi)carbonil]-3-azetidincarboxílico

5



- 10 Una solución de ácido 3-azetidincarboxílico (0,50 g, 4,9 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,25 ml, 9,8 mmoles) y N-etildisopropilamina (2,20 ml, 12,6 mmoles) se calentó a reflujo en diclorometano (20 ml) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió cloroformiato de bencilo (0,92 ml, 6,4 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas antes de inactivarse con solución de bicarbonato sódico acuosa saturada. Las fases se separaron y la fase acuosa se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico 2 N y se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite pardo, 1,01 g.
- 15

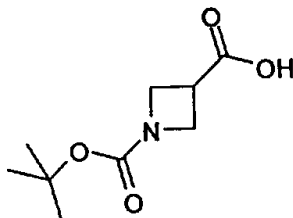
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 3,44 (1H, m), 4,21 (4H, d), 5,09 (2H, s), 7,28-7,41 (5H, m).

EMBR: m/z 253,1 (MNH₄⁺).

Preparación 61

- 20 Ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azetidincarboxílico

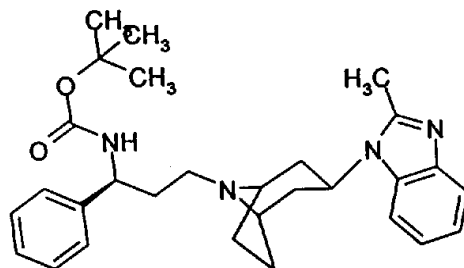
25



- 30 Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,02 g, 13,8 mmoles) a una suspensión de ácido 3-azetidincarboxílico (1 g, 10 mmoles) y carbonato potásico (1,8 g, 13 mmoles) en agua (18 ml) y dioxano (18 ml) a 0°C con agitación y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se acidificó a pH 4 por la adición de una solución de ácido cítrico 1 M y se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y después con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 2,1 g.
- 35

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,44 (9H, s), 3,38 (1H, m), 4,14 (4H, m).

EMBR: m/z 200 (MH⁺).

Preparación 62(1S)-3-[exo-3-(2-Metil-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilcarbamato de *tert*-butilo

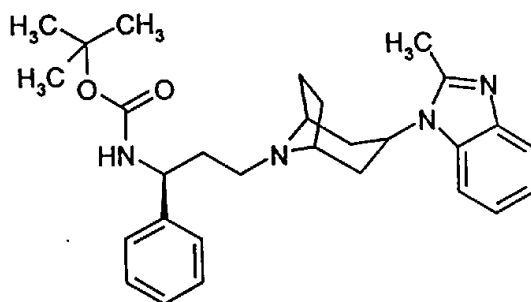
10

15

Se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (395 mg, 1,86 mmoles) y ácido acético glacial (75 mg, 1,25 mmoles) a una solución de los compuestos del título de las preparaciones 52 (300 mg, 1,24 mmoles) y 7 (341 mg, 1,37 mmoles) en diclorometano (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se basificó con una solución de carbonato sódico acuosa al 10% y se extrajo con diclorometano (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 444 mg.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,37 (9H, s), 1,72 (4H, m), 1,88 (1H, m), 1,98-2,15 (3H, m), 2,50 (2H, t), 2,62 (5H, m), 3,39 (1H, m), 3,45 (1H, m), 4,55 (1H, m), 4,87 (1H, s), 6,50 (1H, m), 7,20 (2H, m), 7,25 (1H, m), 7,36 (4H, m), 7,58 (1H, m), 7,66 (1H, d).

20

EMBR: m/z 475 (MH^+).**Preparación 63**(1S)-3-[endo-3-(2-metil-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilcarbamato de *tert*-butilo

30

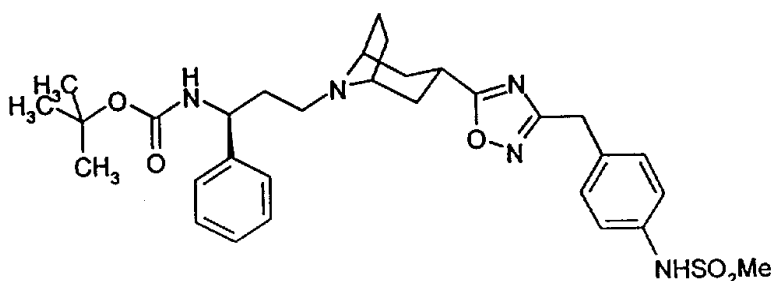
35

Una solución de los compuestos del título de las preparaciones 7 (480 mg, 1,93 mmoles) y 53 (600 mg, 1,91 mmoles) y triacetoxiborohidruro sódico (600 mg, 2,83 mmoles) se agitó conjuntamente en una mezcla de 30 ml de ácido acético glacial:diclorometano (1:9) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se basificó con NaOH 6 N y después se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma, 900 mg.

EMBR: m/z 475,1 (MH^+).

Preparación 64

(1S)-3-[3-*exo*-(3-{4-[(Metilsulfonil)amino]bencil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilcarbamato de *terc*-butilo



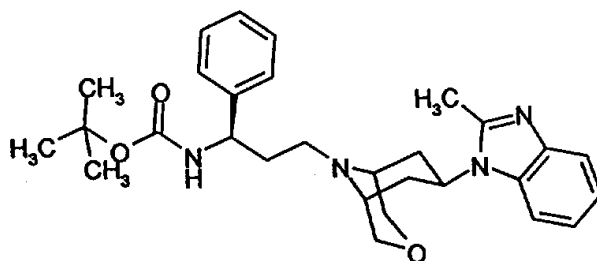
El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos del título de las preparaciones 7 y 56, siguiendo un procedimiento similar descrito en la preparación 62.

- 15 El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (99:1 a 98:2) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 392 mg.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,38 (9H, s), 1,55 (5H, s a), 1,70-2,10 (12H, m), 2,35 (3H, m), 3,00 (3H, s), 3,19 (1H, m), 3,25 (1H, m), 3,37 (1H, m), 4,00 (2H, s), 7,10-7,30 (9H, m).

Preparación 65

- 20 (1S)-3-[7-(*exo*-2-Metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il]-1-fenilpropilcarbamato de *terc*-butilo



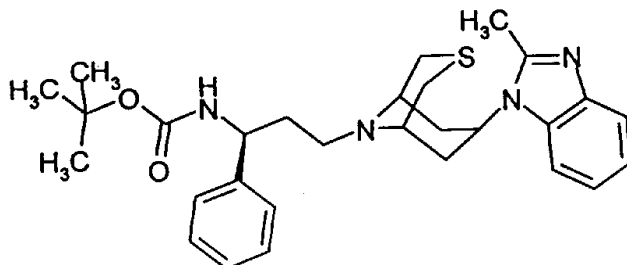
- 25
- 30 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (90%), a partir de los compuestos del título de las preparaciones 7 y 57, siguiendo el procedimiento de la preparación 64.

Encontrado: C, 69,10; H, 7,91; N, 10,47%.

$\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3$; 0,8 H_2O requiere C, 68,97; H, 7,90; N 10,37%.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,40 (9H, s), 1,78 (2H, m), 1,90-2,08 (2H, m), 2,62 (3H, s), 2,65-2,95 (6H, m), 3,92 (2H, m), 4,05 (2H, m), 4,90 (1H, s), 5,65 (1H, m), 6,15 (1H, d), 7,18 (2H, m), 7,25-7,38 (5H, m), 7,42 (1H, d), 7,70 (1H, d).

- 35 EMBR: m/z 491,2 (MH^+).

Preparación 66(1S)-3-[7-(*exo*-2-Metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-3-tia-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il]-1-fenilpropilcarbamato de *terc*-butilo

10

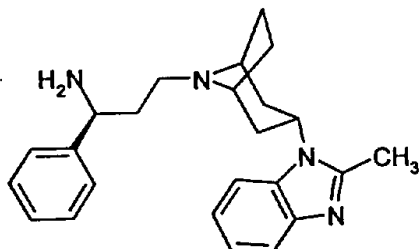
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (77%), a partir de los compuestos del título de las preparaciones 7 y 59, siguiendo el procedimiento de la preparación 64.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,4 (9H, s), 1,80-2,0 (4H, m), 2,36 (2H, t), 2,64 (3H, s), 2,70-2,90 (4H, m), 3,35 (2H, s), 3,45 (2H, t), 4,90 (1H, s a), 6,0 (1H, s a), 6,75 (1H, m), 7,20 (2H, m), 7,25-7,40 (5H, m), 7,55 (1H, d), 7,70 (1H, d).

EMBR: m/z 507,1 (MH^+).

Preparación 67(1S) 3-[*exo*-3-(2-Metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo [3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilamina

20

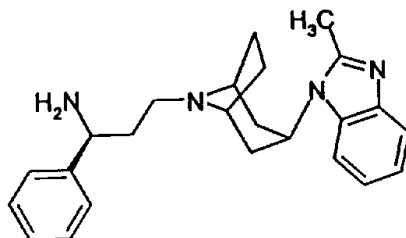


25

30 Una solución del compuesto del título de la preparación 62 (1,00 g, 2,1 mmoles) y ácido trifluoroacético (8 ml) en diclorometano (20 ml) se agitó durante 60 horas a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se inactivó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico. Esta mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, 600 mg.

35 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,60-1,84 (6H, m), 1,92 (2H, m), 2,01-2,14 (2H, m a), 2,51 (3H, m), 2,54-2,66 (4H, m), 3,44 (2H, m), 4,17 (1H, m) 4,52 (1H, m), 7,18 (2H, m), 7,22-7,28 (1H, m), 7,31-7,41 (4H, m), 7,47-7,53 (1H, m), 7,64-7,69 (1H, m).

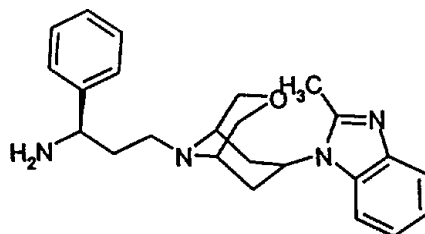
EMBR: m/z 375,6 (MH^+).

Preparación 68(1S)-3-[endo-3-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilamina

10

Una solución del compuesto del título de la preparación 63 (900 mg, 1,90 mmoles) se agitó durante 1 hora a 40°C en 30 ml de una mezcla de diclorometano:ácido trifluoroacético (4:1). Los disolventes se retiraron a presión reducida, el residuo se basificó con una solución saturada de carbonato sódico y se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma, 330 mg.

15

EMBR: m/z 375,2 (MH⁺).**Preparación 69**(1S)-3-[7-endo-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il]-1-fenil-1-propanamina

25

Una mezcla de los compuestos del título de las preparaciones 58 (500 mg, 1,94 mmoles) y 7 (533 mg, 2,13 mmoles), triacetoxiborohidruro sódico (618 mg, 2,91 mmoles) y ácido acético glacial (115 ml) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La espuma parda resultante se agitó en ácido clorhídrico 4 M en dioxano (20 ml) durante 1 hora. El exceso de disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se basificó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3X). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido pardo, 729 mg.

30

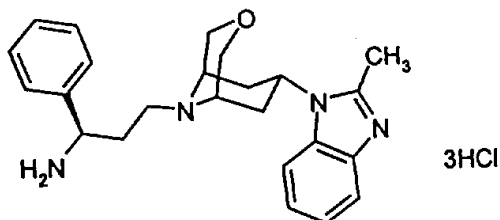
35 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,90 (2H, m), 2,30 (2H, m), 2,60 (2H, m), 2,64 (3H, s), 2,80 (2H, m), 3,00 (2H, m), 3,40 (2H, d), 3,70 (2H, m), 3,90 (2H, m), 4,07 (1H, t), 4,80 (1H, m), 7,20 (2H, m), 7,25 (1H, m), 7,35 (4H, m), 7,68 (1H, m), 7,78 (1H, m).

EMBR: m/z 391,1 (MH⁺).

Preparación 70

Triclorhidrato de (1S)-3-[7-(*exo*-2-Metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il]-1-fenil-1-propanamina

5



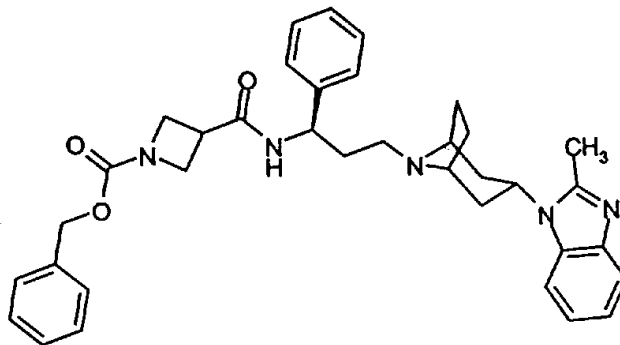
Una solución del compuesto del título de la preparación 65 (1,10 g, 2,24 mmoles) en ácido clorhídrico 4 M en dioxano (10 ml) se agitó durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 1,30 g.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 2,45-2,70 (3H, m), 2,92 (3H, s), 3,40 (4H, m), 3,72 (1H, m), 3,83 (1H, m), 3,95-4,10 (2H, m), 4,30 (1H, d), 4,45 (2H, m), 5,82 (1H, m), 7,35-7,55 (5H, m), 7,60 (2H, d), 7,80 (1H, d), 8,80 (2H, s a), 9,10 (1H, d), 12,28 (1H, s a).

EMBR: m/z 391,2 (MH^+).

Preparación 71

3-[[[(1S)-3-[3-*exo*-(2-Metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil]amino]carbonil]-1-azetidincarboxilato de bencilo



Una solución del compuesto del título de la preparación 67 (222 mg, 0,59 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió al compuesto del título de la preparación 60 (136 mg, 0,58 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (136 mg, 0,71 mmoles), *N*-etil-diisopropilamina (108 μl , 0,62 mmoles) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (88 mg, 0,65 mmoles) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO_4) se filtró y se evaporó a presión reducida. El sólido pardo pálido residual se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un eluyente de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 279 mg.

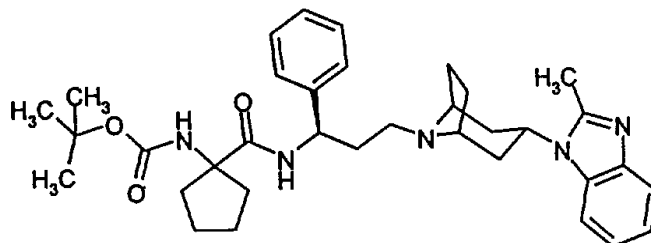
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,62-1,72 (2H, m a), 1,76 (2H, m), 1,94-2,18 (4H, m), 2,44-2,58 (3H, m), 2,58-2,68 (4H, m), 3,21-3,32 (1H, m), 3,44 (2H, m), 4,08-4,17 (2H, m a), 4,55 (1H, m), 5,08 (2H, s), 5,24 (1H, m), 7,08-7,24 (3H, m), 7,28-7,41 (9H, m), 7,46-7,54 (1H, m), 7,63-7,72 (1H, m).

EMBR: m/z 592,6 (MH^+).

Preparación 72

1-[[[(1S)-3-*exo*-[3-(2-Metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo
fenilpropil]amino]carbonil]ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo

[3.2.1]oct-8-il]-1-



10

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (85%), a partir del compuesto del título de la preparación 67 y ácido 1-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]ciclopentanocarboxílico (documento J. Med. Chem. 14; 1971; 904), (61 mg, 0,27 mmoles), siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 71.

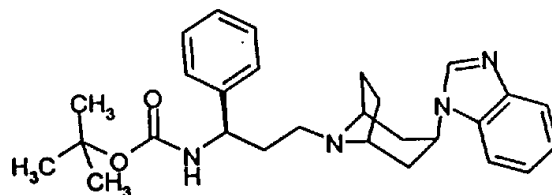
15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,42 (9H, s), 1,54-1,86 (10H, m), 1,90-2,20 (5H, m), 2,20-2,37 (2H, m a), 2,37-2,64 (7H, m), 3,41 (2H, s a), 4,52 (1H, m), 4,77 (1H, m a), 5,16 (1H, m), 7,14-7,22 (2H, m), 7,30-7,38 (4H, m), 7,42-7,58 (2H, m a), 7,63-7,71 (1H, m).

EMBR: m/z 586,1 (MH^+).

Preparación 73

(1S)-3-*endo*-[3-(1*H*-Bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilcarbamato de *tert*-butilo

20



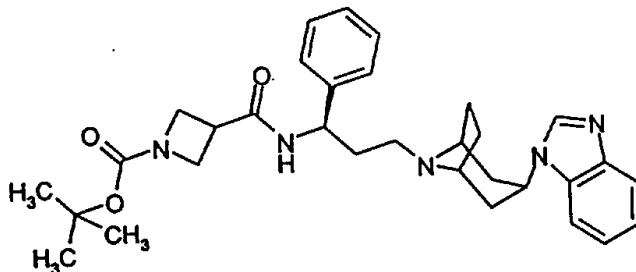
25

30 Una mezcla de los compuestos del título de las preparaciones 7 (592 mg, 2,37 mmoles) y 54 (540 mg, 2,37 mmoles) y triacetoxiborohidruro sódico (750 mg, 3,54 mmoles) se agitó conjuntamente en 25 ml de una mezcla de ácido acético glacial:diclorometano (1:9) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, el residuo se suspendió en una solución saturada de carbonato sódico y se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0,25) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma, 750 mg.

35 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,35-1,48 (9H, m), 1,60-1,71 (2H, m), 1,87-2,16 (6H, m), 2,29-2,37 (2H, m), 2,69-2,81 (2H, m), 3,32-3,39 (1H, m), 3,42-3,47 (1H, m), 3,68-3,76 (1H, m), 4,69-4,82 (1H, m), 4,82-4,95 (1H, m), 6,63-6,73 (1H, m), 7,23-7,39 (7H, m), 7,39-7,53 (1H, m), 7,77-7,82 (1H, m), 8,05 (1H, s).

Preparación 74

3-[[[(1S)-3-endo-[3-(1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil]amino]carbonil]-1-azetidincarboxilato de *tert*-butilo



10

Una solución del compuesto del título de la preparación 73 (750 mg, 1,63 mmoles) se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente en una mezcla de diclorometano:ácido trifluoroacético (4:1), (20 ml). Los disolventes se eliminaron a presión reducida, el residuo se basificó usando solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0,25) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma, 480 mg.

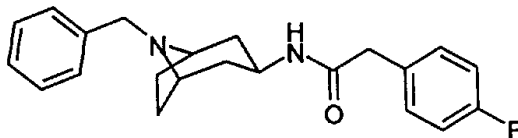
Una mezcla de esta amina intermedia (480 mg, 1,33 mmoles), el compuesto del título de la preparación 61 (250 mg, 1,33 mmoles) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (280 mg, 1,46 mmoles) se agitaron conjuntamente durante 1 hora a temperatura ambiente en diclorometano (10 ml). El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución de hidrogenocarbonato sódico saturada y agua. La solución orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0,25) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma, 730 mg.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,42 (9H, s), 1,60-1,69 (2H, m), 1,96-2,10 (6H, m), 2,29-2,35 (2H, m), 2,55-2,74 (2H, m), 3,13-3,26 (1H, m), 3,34-3,40 (2H, m), 4,02-4,18 (4H, m), 4,66-4,76 (1H, m), 5,19-5,26 (1H, m), 7,00-7,13 (1H, s a), 7,23-7,32 (5H, m), 7,32-7,45 (3H, m), 7,77-7,82 (1H, m), 8,06 (1H, s).

EMBR: m/z 544,4 (MH⁺).

Preparación 75

N-(8-Bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-*exo*-(4-fluorofenil)propanamida



35

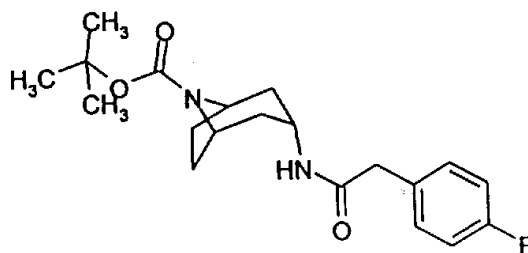
El compuesto del título de la preparación 26 (2,0 g, 9,2 mmoles) se añadió a ácido 4-fluorofenilacético (1,42 g, 9,2 mmoles), N-etildisopropilamina (1,6 ml, 9,2 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,77 g, 9,2 mmoles) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,41, 9,2 mmoles) en diclorometano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas después se añadió una solución acuosa saturada de carbonato sódico (30 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0 a 95,5:4:0,5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 1,04 g.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,40 (2H, m), 1,70 (2H, d), 1,75 (2H, m), 2,02 (2H, m), 3,18 (2H, s), 3,50 (4H, s), 4,10 (1H, m), 7,00 (2H, m), 7,15-7,32 (7H, m).

EMBR: m/z 353,1 (MH^+).

Preparación 76

5 3-endo-[2-(4-fluorofenil)acetil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo



10

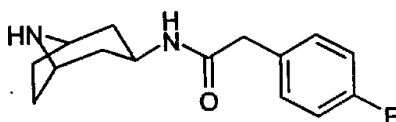
15 El compuesto del título se obtuvo (86%) en forma de un sólido blanco, a partir del compuesto de título de la preparación 27 y ácido 4-fluorofenilacético, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 75.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,10-1,30 (2H, m), 1,38-1,60 (11H, m), 1,83 (2H, m), 2,0-2,30 (2H, m a), 3,56 (2H, s), 4,0-4,20 (3H, m), 5,70 (1H, m), 7,10 (1H, m), 7,20-7,30 (3H, m).

EMBR: m/z 385,3 (MNa^+).

Preparación 77

20 *N*-(8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-*exo*-(4-fluorofenil)propanamida



25

Una mezcla del compuesto del título de la preparación 75 (2,69 g, 7,63 mmoles) y paladio al 10% sobre carbono (0,5 g) en acetato de etilo (30 ml) se hidrogenó a 344,73 kPa (50 psi) a 50°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 1,96 g.

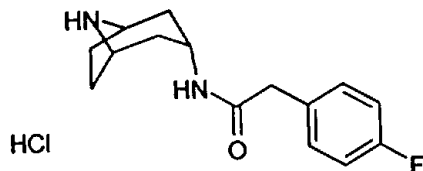
30 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,30 (2H, m), 1,65-1,80 (4H, m), 1,80-2,20 (5H, m), 3,55 (2H, s), 4,15 (1H, m), 5,20 (1H, d), 7,00 (2H, m), 7,20 (2H, m).

EMBR: m/z 263,1 (MH^+).

Preparación 78

Clorhidrato de *N*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-*endo*-(4-fluorofenil)propanamida

5



10

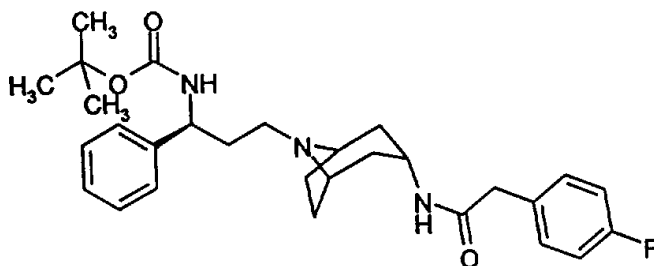
Una solución del compuesto del título de la preparación 76 (2,04 g, 5,62 mmoles) se agitó en una solución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano (20 ml). El disolvente en exceso se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 1,55 g.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 1,85 (4H, m), 2,1 (4H, m), 3,45 (2H, s), 3,7 (1H, m), 3,85 (2H, s a), 7,1 (2H, m), 7,25 (2H, m), 8,15 (1H, d), 8,85 (1H, s a), 9,1 (1H, s a).

EMBR: m/z 262,9 (MH^+).

Preparación 79

15 (1*S*)-3-(3-*endo*-{[2-(4-fluorofenil)acetil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1-fenilpropilcarbamato de *tert*-butilo



25

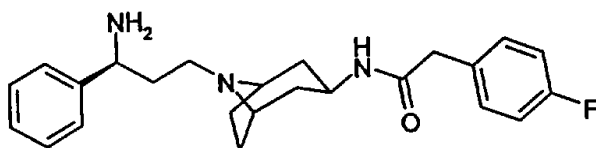
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (68%), a partir de los compuestos del título de las preparaciones 7 y 78, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 64.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,0-2,0 (18H, m), 2,10-2,30 (4H, m), 3,02 (1H, s), 3,15 (1H, s), 3,50 (1H, s), 4,15 (1H, c), 4,77 (1H, s a), 5,53 (1H, d), 7,04 (2H, m), 7,2-7,4 (7H, m).

EMBR: m/z 496,9 (MH^+).

Preparación 80

30 Clorhidrato de *N*-(8-[(3*S*)-3-*exo*-amino-3-fenilpropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-(4-fluorofenil)propanamida



Una mezcla de los compuestos del título de las preparaciones 77 (1,96 g, 7,47 mmoles) y 7 (2,9 g, 9,58 mmoles), triacetoxiborohidruro sódico (2,37 g, 11,2 mmoles) y ácido acético glacial (0,5 ml) en diclorometano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se basificó a pH 8 usando una solución saturada de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (98:2 a 95:5) para proporcionar 2,49 g de un sólido blanco.

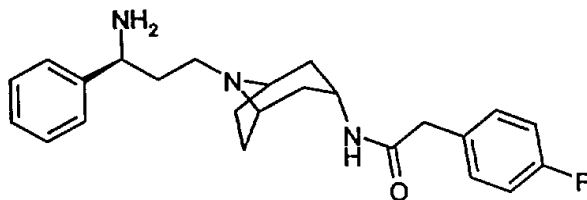
Este intermedio se agitó en una solución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano (20 ml) a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 2,26 g.

10 RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ [ppm] 1,90 (4H, m), 1,98-2,20 (4H, m), 2,40 (2H, m), 2,78 (1H, m), 3,08 (1H, m), 3,80-4,02 (3H, m), 4,40 (1H, m), 7,10 (2H, m), 7,25 (2H, m), 7,42 (2H, m), 7,58 (2H, m), 8,25 (m, 1H), 8,80 (2H, s a), 10,75 (1H, s a).

EMBR: m/z 396,1 (MH^+).

Preparación 81

15 Clorhidrato de N-[8-[(3S)-3-endo-amino-3-fenilpropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-3-(4-fluorofenil)propanamida



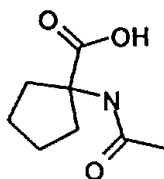
20

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color crema (cuantitativo), a partir del compuesto del título de la preparación 80, siguiendo el procedimiento de la preparación 79.

25 EMBR: m/z (MH^+) 396,1 (MH^+).

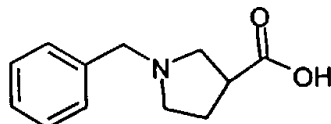
Preparación 82

Ácido 1-(acetilamino)ciclopentanocarboxílico



30

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento Bull. Soc. Chim. Fr. 1965; 2942.

Preparación 83Ácido 1-bencil-3-pirrolidinacarboxílico

5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento J. Org. Chem. 1968; 33; 3637.

Preparación 848-Bencil-N-(4-fluoro-2-nitrofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-exo-amina

Una mezcla del compuesto del título de la preparación 26 (7,0 g, 32,4 mmoles), 2,5-difluoronitrobenzoceno (5,41 g, 34,0 mmoles) y carbonato potásico (13,4 g, 0,97 mmoles) en dimetilformamida (100 ml) se calentó a 100°C durante 12 horas. La mezcla enfriada se concentró a presión reducida, se disolvió en diclorometano (300 ml) y se lavó con agua y después con salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un eluyente de diclorometano:metanol (98:2:0) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido naranja, 7,6 g.

15

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,74 (4H, m), 1,95 (2H, m), 2,15 (2H, m), 3,34 (2H, s), 3,60 (2H, s), 3,8 (1H, m), 6,82 (1H, m), 7,18-7,42 (6H, m), 7,86 (2H, m).

EMBR: m/z 356,4 (MH⁺).

20

Preparación 851-(8-Bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-4-fluoro-1,2-exo-bencenodiamina

El compuesto del título de la preparación 84 (7,6 g, 21,41 mmoles) y paladio al 5% sobre carbono (0,8 g) en etanol (50 ml) y tetrahidrofurano (150 ml) se agitaron a 101,32 kPa (1 atmósfera) de hidrógeno durante 24 horas a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de Arboce® y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite rojo oscuro, 6,0 g.

25

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,38-1,76 (5H, m), 1,85 (2H, m), 2,06 (2H, m), 3,26 (2H, s), 3,36-3,70 (5H, m), 6,40 (2H, m), 6,60 (1H, m), 7,18-7,40 (5H, m).

EMBR: m/z 326,6 (MH⁺).

Preparación 861-(8-Bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-exo-5-fluoro-1H-bencimidazol

El compuesto del título de la preparación 85 (3,0 g, 9,22 mmoles) se calentó a reflujo en ortoformiato de trietilo (20 ml) durante 16 horas. El exceso de ortoformiato de trietilo se evaporó a presión reducida. El residuo aceitoso se recogió en tolueno (80 ml), se calentó a reflujo con ácido para-toluenosulfónico catalítico durante 3 horas y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un eluyente de diclorometano:metanol (98:2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido rosa claro, 1,91 g.

35

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,8 (2H, c), 1,98 (2H, m), 2,20-2,36 (4H, m), 3,40 (2H, s), 3,63 (2H, s), 4,56 (1H, m), 7,03 (1H, m), 7,20-7,50 (6H, m), 8,03 (1H, s).

EMBR: m/z 336,3 (MH⁺).

Preparación 871-(8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-exo-5-fluoro-1H-bencimidazol

El compuesto del título de la preparación 86 (1,91 g, 5,71 mmoles) en etanol (80 ml) se trató con formiato amónico (2,75 g,

40

43,6 mmoles) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (500 mg) y la mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. La mezcla enfriada se filtró a través de Arbocel® y se concentró a presión reducida. La mezcla se disolvió en diclorometano (100 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y después con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite rojo, 1,23 g.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,77-2,30 (9H, m), 3,72 (2H, s), 4,52 (1H, m), 7,02 (1H, m), 7,34 (1H, m), 7,44 (1H, dd), 7,98 (1H, s).

EMBR: m/z 246,0 (MH⁺).

Preparación 88

10 (1S)-3-[3-*exo*-(5-Fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilcarbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título de la preparación 88 (1,23 g, 5,03 mmoles) se agitó en diclorometano (10 ml). Se añadieron el compuesto del título de la preparación 7 (1,25 g, 5,025 mmoles), triacetoxiborohidruro sódico (1,60 g, 7,55 mmoles) y ácido acético glacial (0,30 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se basificó con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un eluyente de diclorometano:metanol (98:2) para proporcionar 1,505 g de un sólido rosa claro.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,20-1,47 (10H, m), 1,62-1,88 (3H, m), 1,90-2,18 (5H, m), 2,20-2,46 (4H, m), 3,38 (1H, s), 3,60 (1H; s), 4,52 (1H, m), 4,90 (1H, m), 7,0 (2H, m), 7,20-7,50 (5H, m), 7,55 (1H, d), 8,0 (1H, s).

20 EMBR: m/z 479,0 (MH⁺).

Preparación 89

3-[[[(1S)-3-[3-*exo*-(5-Fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil]amino]carbonil]-1-azetidincarboxilato de *terc*-butilo

25 El compuesto del título de la preparación 88 (1,505 g, 3,15 mmoles) y ácido clorhídrico 4 M en dioxano (10 ml) se agitaron durante 1 hora. El exceso de disolvente se evaporó a presión reducida para dar un sólido de color crema, que se añadió al compuesto del título de la preparación 61 (0,695 g, 3,46 mmoles) diisopropiletamina (2,2 ml, 12,6 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (0,663 g, 3,46 mmoles) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,467 g, 3,46 mmoles) en diclorometano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se concentró y se disolvió en acetato de etilo después se lavó con solución al 10% de carbonato sódico. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un eluyente de diclorometano:metanol (99:4) para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco, 1,182 g.

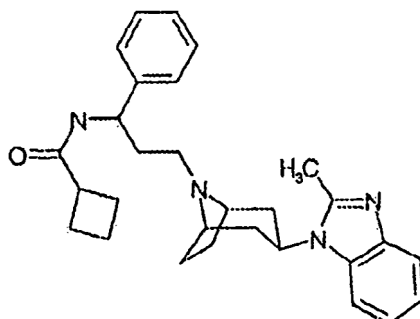
30 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,4 (10H, m), 1,8 (2H, m), 1,92-2,30 (9H, m), 2,48 (1H, m), 3,15 (1H, m), 3,42 (2H, m), 3,96-4,20 (4H, m), 4,55 (1H, m), 5,20 (1H, c), 7,02 (1H, m), 7,10-7,40 (6H, m), 7,54 (1H, m), 8,0 (1H, s).

35 EMBR: m/z 489,2 (MH⁺).

Los compuestos de los ejemplos 19, 39, los compuestos primero y segundo en la página 136, el tercer compuesto en la página 138, el primer compuesto en la página 139, desde el primer compuesto en la página 143 hasta el último en la página 150 no son parte de la invención. Sin embargo, se presentan para una mejor comprensión de la invención.

Ejemplo 1

Diclorhidrato de *N*-{[3-*exo*-(2-Metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}ciclobutanocarboxamida



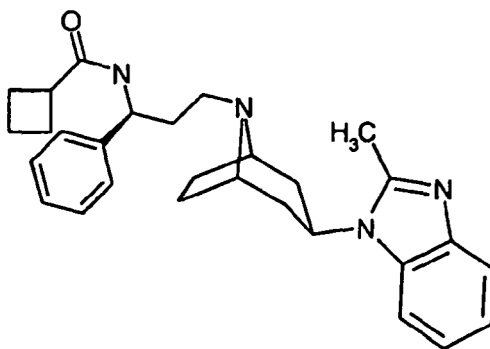
5 Los compuestos del título de la preparación 52 (0,20 g, 0,829 mmoles) y de la preparación 3 (0,174 g, 0,753 mmoles) se agitaron conjuntamente con triacetoxiborohidruro sódico (0,240 g, 1,13 mmoles) y ácido acético (0,05 ml, 0,833 mmoles) en diclorometano (10 ml) en atmósfera de nitrógeno durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución de carbonato sódico al 10% y el producto se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando diclorometano:metanol (98:2) como eluyente, después se disolvió en éter dietílico saturado con HCl. La evaporación hasta
10 sequedad proporcionó el compuesto del título, 127 mg.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,66-1,80 (4H, m), 1,85-2,23 (10H, m), 2,25-2,40 (2H, m), 2,50-2,58 (2H, m), 2,65 (3H, s), 3,08 (1H, m), 3,44 (2H, m), 4,58 (1H, m), 5,20 (1H, m), 6,85 (1H, d), 7,22 (2H, m), 7,28-7,40 (5H, m), 7,52 (1H, m), 7,68 (1H, m).

EMBR: m/z 457,6 (MH⁺).

15 **Ejemplo 2**

N-{(1*S*)-3-[3-*exo*-(2-Metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}ciclobutanocarboxamida



20 Se añadió cloruro de ácido ciclobutanocarboxílico (224 mg, 1,89 mmoles) al compuesto del título de la preparación 67 (646 mg, 1,72 mmoles) y trietilamina (505 μl, 3,62 mmoles) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después de lo cual se añadieron más trietilamina (500 μl, 3,62 mmoles) y cloruro de ácido ciclobutanocarboxílico (104 mg, 0,876 mmoles). Se añadió agua a la mezcla, el producto se extrajo con diclorometano (2X), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0,5 a 95:4:1) proporcionando el compuesto del título en forma
25 de un polvo blanco, 196 mg.

Encontrado C, 73,91; H, 8,08; N, 11,82%

C₂₉H₃₆N₄O; 1 H₂O requiere C, 73,39; H, 8,07; N, 11,80%

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,60-1,80 (4H, m), 1,90-2,20 (9H, m), 2,25-2,40 (3H, m), 2,50-2,58 (2H, m), 2,55-2,65 (4H, m), 3,08 (1H, m), 3,40 (2H, m), 4,58 (1H, m), 5,20 (1H, m), 6,80 (1H, d), 7,18-7,40 (6H, m), 7,50 (1H, m), 7,65

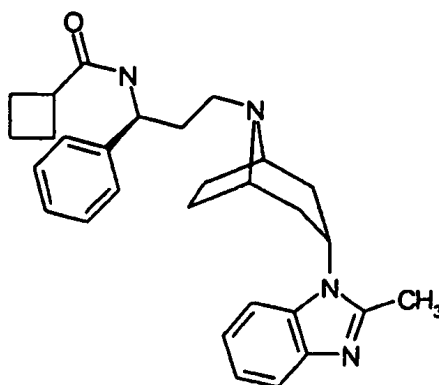
(1H, m).

EMBR: m/z 457,2 (MH⁺)

[α]_D -40,0° (c = 0,10, CH₂Cl₂)

Ejemplo 3

5 *N*-{(1*S*)-3-[3-*endo*-(2-Metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}ciclobutanocarboxamida



10 Se agitaron el compuesto del título de la preparación 68 (565 mg, 1,51 mmoles), cloruro del ácido ciclobutanocarboxílico (207 μl, 1,81 mmoles) y trietilamina (464 μl, 3,32 mmoles) en diclorometano (15 ml) durante 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (2X). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un eluyente de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:1,5:0,5) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 260 mg.

Encontrado C, 74,13; H, 7,97; N, 11,97%

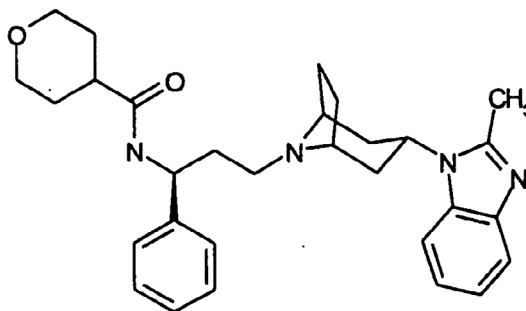
C₂₉H₃₆N₄O; 0,7 H₂O requiere C, 74,23; H, 8,03; N 11,94%

15 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,70 (2H, m), 1,82-2,00 (3H, m), 2,10-2,20 (4H, m), 2,22-2,35 (4H, m), 2,47 (5H, m), 2,60 (3H, s), 3,00 (1H, m), 3,40 (2H, s a), 4,75 (1H, m), 5,15 (1H, m), 6,30 (1H, d), 7,18 (2H, m), 7,20-7,30 (6H, m), 7,62 (1H, m).

EMBR: m/z 457,4 (MH⁺).

Ejemplo 4

20 *N*-{(1*S*)-3-[3-*exo*-(2-Metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida



25 El compuesto del título de la preparación 67 (86 mg, 0,23 mmoles) en diclorometano (2,5 ml) se añadió a ácido tetrahidropiran-4-carboxílico (30 mg, 0,23 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (53 mg, 0,28 mmoles), *N*-diisopropiletamina (44 μl, 0,25 mmoles) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (34 mg, 0,25 mmoles) en diclorometano (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se

evaporó a presión reducida. El sólido pardo pálido residual se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando una elución en gradiente de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0,25 a 95:5:0,5) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 48 mg.

Encontrado C, 70,59; H, 7,83; N, 10,94%

5 $C_{30}H_{38}N_4O_2$; 1,3 H_2O requiere C, 70,64; H, 8,02; N, 10,98%

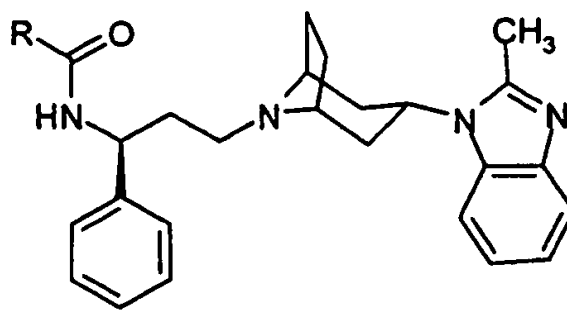
RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 1,65 (2H, m), 1,71-1,92 (6H, m), 1,96-2,22 (4H, m), 2,37 (1H, m), 2,46-2,68 (7H, m), 3,39-3,50 (4H, m), 3,98 (2H, m), 4,54 (1H, m), 5,20 (1H, m), 6,79 (1H, m), 7,13-7,21 (2H, m), 7,23-7,30 (1H, m), 7,30-7,40 (4H, m), 7,42-7,54 (1H, m), 7,62-7,72 (1H, m).

EMBR: m/z 487,3 (MH^+)

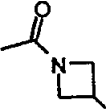
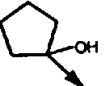


10 Punto de fusión [$^{\circ}C$]: 95-96

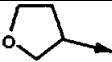
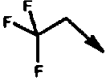
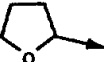
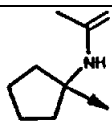
Ejemplos 5 - 16


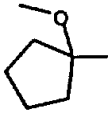
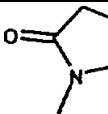
Los compuestos de los siguientes ejemplos mostrados en las tablas con la estructura general:



15 se prepararon usando un procedimiento similar al del Ejemplo 4 a partir del compuesto del título de la preparación 67 y los correspondientes ácidos.

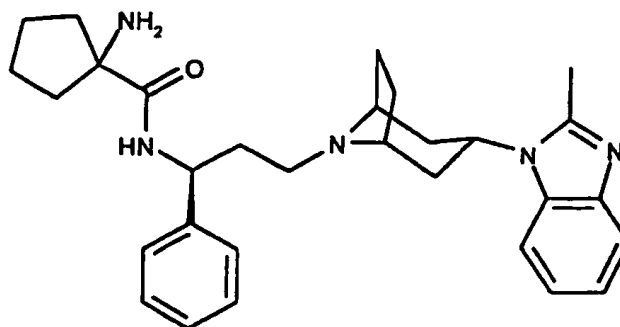
Número de Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Datos de Caracterización
5		41	Encontrado C, 68,66; H, 7,40; N, 13,00% C ₃₀ H ₃₇ N ₅ O ₂ ; 1,5 H ₂ O requiere C, 68,42; H, 7,66; N, 13,30%. RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] 1,61-1,84 (4H, m), 1,84 (3H, s), 1,93-2,20 (4H, m a), 2,44-2,71 (7H, m), 3,24 (1H, m), 3,42 (2H, s a), 4,04-4,15 (3H, m), 4,42 (1H, c), 4,56 (1H, m), 5,24 (1H, m a), 7,11-7,21 (6H, m), 7,44-7,56 (1H, m), 7,63-7,73 (1H, m). EMBR: m/z 500,7 (MH ⁺)
6		29	Encontrado C, 71,31; H, 7,58; N, 10,87% C ₃₀ H ₃₈ N ₄ O ₂ ; 0,7 H ₂ O; 0,1 CH ₂ Cl ₂ requiere C, 71,20; H, 7,86; N, 11,03%. RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] 1,47-1,92 (10H, m), 1,96-2,14 (5H, m), 2,14-2,28 (2H, m), 2,50 (2H, m), 2,53-2,67 (5H, m), 3,41 (2H, s a), 4,52 (1H, m), 5,20 (1H, m), 7,12-7,23 (2H, m), 7,23-7,30 (1H, m), 7,30-7,41 (4H, m), 7,51-7,60 (1H, m), 7,62-7,70 (1H, m), 7,82 (1H, d). EMBR: m/z 487,2 (MH ⁺) Punto de fusión [°C]: 90-91
7		84	Encontrado C, 74,17; H, 8,04; N, 11,63% C ₂₉ H ₃₆ N ₄ O; 0,75 H ₂ O requiere C, 74,09; H, 8,04; N, 11,92%. RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] 0,98-1,26 (6H, m), 1,32-1,41 (1H, m), 1,62-1,80 (4H, m), 1,93-2,18 (4H, m), 2,43-2,72 (7H, m), 3,38-3,52 (2H, m), 4,54 (1H, m), 5,20 (1H, c), 7,05 (1H, d a), 7,11-7,22 (2H, m), 7,24-7,30 (1H, m), 7,32-7,40 (4H, m), 7,47-7,54 (1H, m), 6,62-7,71 (1H, m). EMBR: m/z 457,6 (MH ⁺) Punto de fusión [°C]: 105-106
8		83	Encontrado C, 73,28; H, 7,99; N, 11,77% C ₂₉ H ₃₆ N ₄ O; 1 H ₂ O requiere C, 73,39; H, 8,07; N, 11,88%. RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] 0,21 (2H, m), 0,61 (2H, m), 0,97-1,08 (1H, m), 1,61-1,80 (4H, m), 1,96-2,14 (4H, m a), 2,21 (2H, m), 2,44-2,68 (7H, m), 3,42 (2H, s a), 4,54 (1H, m), 5,24 (1H, m), 6,88 (1H, d), 7,16-7,22 (2H, m), 7,24-

			7,30 (1H, m), 7,32-7,41 (4H, m), 7,47-7,56 (1H, m), 7,62-7,70 (1H, m). EMBR: m/z 456,9 (MH ⁺) Punto de fusión [°C]: 85-86
9		56	Encontrado C, 70,92; H, 7,73; N, 11,41% C ₂₉ H ₃₆ N ₄ O ₂ ; 1 H ₂ O requiere C, 70,99; H, 7,81; N, 11,42%. RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] 1,68 (2H, m a), 1,73 (2H, d), 1,94-2,26 (6H, m), 2,48-2,56 (3H, m), 2,56-2,68 (4H, m), 2,92 (1H, m a), 3,43 (2H, s a), 3,76-3,84 (1H, m), 3,86-4,01 (3H, m), 4,56 (1H, m), 5,21 (1H, m), 7,03-7,12 (1H, m a), 7,13-7,23 (2H, m), 7,23-7,40 (5H, m), 7,45-7,54 (1H, m), 7,64-7,72 (1H, m). EMBR: m/z 473,6 (MH ⁺) Punto de fusión [°C]: 93-94
10		72	Encontrado C, 66,18; H, 6,51; N, 11,33% C ₂₇ H ₃₁ F ₃ N ₄ O; 0,3 H ₂ O requiere C, 66,19; H, 6,50; N, 11,43%. RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ [ppm] 1,67 (2H, d), 1,76 (2H, d), 2,01 (1H, m), 2,06-2,18 (3H, m), 2,47-2,68 (7H, m), 3,10 (2H, c), 3,44 (2H, m a), 4,54 (1H, m), 5,22-5,31 (1H, m), 7,14-7,22 (2H, m), 7,22-7,34 (3H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,43-7,54 (2H, m), 7,64-7,72 (1H, m) EMBR: m/z 485,3 (MH ⁺)
11		93	Encontrado C, 71,06; H, 7,66; N, 11,08% C ₂₉ H ₃₆ N ₄ O ₂ ; 1 H ₂ O requiere C, 70,99; H, 7,81; N, 11,42%. RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] 1,58-1,76 (4H, m a), 1,79-1,94 (2H, m), 1,98-2,16 (5H, m a), 2,20-2,35 (1H, m), 2,40-2,67 (7H, m a), 3,32-3,47 (2H, m a), 3,81-4,00 (2H, m), 4,26-4,44 (1H, m), 4,52 (1H, m), 5,13-5,33 (1H, m), 7,12-7,23 (2H, m), 7,26-7,42 (5H, m), 7,47-7,58 (1H, m), 7,57-7,71 (1H, m). EMBR: m/z 473,0 (MH ⁺)
12		40	Encontrado C, 66,86; H, 7,34; N, 12,21% C ₃₂ H ₄₁ N ₅ O ₂ ; 0,7 CH ₂ Cl ₂ requiere C, 66,89; H, 7,28; N, 11,93%. RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] 1,46-1,82 (5H, m a), 1,88-2,19 (11H, m), 2,19-2,42 (3H, m a), 2,42-2,76 (8H, m a), 3,44 (2H, s a), 4,52 (1H, m), 5,09 (1H, m), 5,72 (1H, s a), 7,16-7,23 (2H, m), 7,28-7,40 (4H, m), 7,59 (1H, s a), 7,63-7,70 (1H, m), 7,92 (1H, d a).

		EMBR: m/z 528,6 (MH ⁺)
13		Encontrado C, 74,09; H, 7,84; N, 13,10%
<p><i>N</i>-{(1<i>S</i>)-3-[3-<i>exo</i>-(2-Metil-1<i>H</i>-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}-acetamida.</p> <p>(subproducto del Ejemplo 5)</p>		<p>C₂₆H₃₂N₄O; 0,3 H₂O requiere C, 74,01; H, 7,79; N, 13,28%.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,64-1,80 (4H, m), 1,92-2,18 (7H, m), 2,43-2,57 (3H, m), 2,60-2,68 (4H, m), 3,37-3,52 (3H, m), 4,54 (1H, m), 5,23 (1H, m), 7,12-7,21 (3H, m), 7,30-7,42 (4H, m), 7,50 (1H, m), 7,68 (1H, m).</p> <p>EMBR: m/z 417,5 (MH⁺)</p>
14		66
<p>1-Metoxi-<i>N</i>-{(1<i>S</i>)-3-[3-<i>exo</i>-(2-metil-1<i>H</i>-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}-ciclopentanocarboxamida</p>		<p>Encontrado C, 71,95; H, 8,11; N, 10,77%</p> <p>C₃₁H₄₀N₄O₂; 0,9 H₂O requiere C, 72,03; H, 8,15; N, 10,84%.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,61-1,80 (8H, m), 1,81-1,94 (2H, m), 1,94-2,20 (7H, m), 2,43-2,67 (7H, m), 3,23 (3H, s), 3,43 (2H, s a), 4,54 y 4,85 (1H, 2 x m), 5,19 (1H, m), 7,13-7,22 (2H, m), 7,23-7,28 (1H, m), 7,29-7,40 (4H, m), 7,56-7,64 (1H, m), 7,68 (1H, m).</p> <p>EMBR: m/z 501,9 (MH⁺)</p>
15		35
<p>1-Metil-<i>N</i>-{(1<i>S</i>)-3-[3-<i>exo</i>-(2-metil-1<i>H</i>-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}-2-oxo-4-pirrolidinocarboxamida</p>		<p>Encontrado C, 67,53; H, 7,66; N, 12,99%</p> <p>C₃₀H₃₇N₅O₂; 2 H₂O requiere C, 67,27; H, 7,71; N, 13,07%.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,64-1,72 (2H, m), 1,78 (2H, d), 1,95-2,18 (4H, m), 2,45-2,78 (9H, m), 2,83 (3H, s), 3,07 (1H, m), 3,40-3,54 (3H, m), 3,62-3,76 (1H, m), 4,56 (1H, m), 5,22 (1H, c), 7,12-7,24 (3H, m), 7,31 (3H, m), 7,34-7,41 (2H, m), 7,48 (1H, m), 7,68 (1H, m).</p> <p>EMBR: m/z 500,5 (MH⁺)</p>

Ejemplo 16

1-Amino-*N*-{(1*S*)-3-*exo*-[3-(2-metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}ciclopentanocarboxamida



- 5 Se agitaron durante 16 horas el compuesto del título de la preparación 72 (135 mg, 0,23 mmoles) y ácido trifluoroacético (2 ml) en diclorometano (5 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se inactivó con solución acuosa

saturada de carbonato sódico. Esta solución se extrajo con diclorometano (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El sólido pardo pálido residual se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0,25 a 95:5:0,5) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 96 mg.

Encontrado C, 71,87; H, 8,26; N, 14,03%

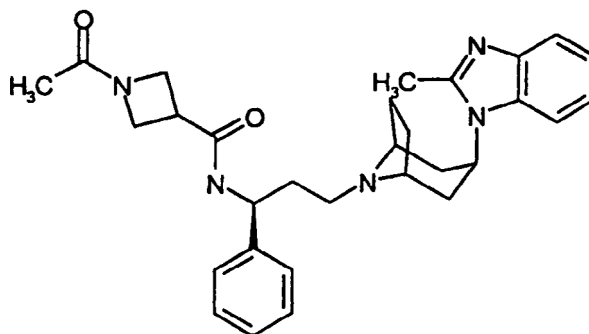
$\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}$; 0,9 H_2O requiere C, 71,80; H, 8,19; N, 13,95%

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,27-1,89 (11H, m), 1,89-2,18 (5H, m), 2,18-2,35 (2H, m), 2,41-2,53 (2H, m), 2,55-2,66 (5H, m), 3,40 (2H, s), 4,52 y 4,77 (1H, 2 x m), 5,06-5,18 (1H, m), 7,12-7,22 (2H, m), 7,22-7,33 (1H, m), 7,33-7,39 (4H, m), 7,52-7,59 (1H, m), 7,63-7,71 (1H, m), 8,24 y 8,43 (1H, 2 x m)

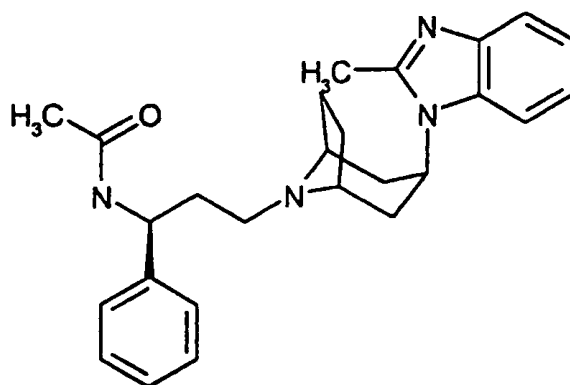
EMBR: m/z 486,9 (MH^+).

Ejemplos 17 y 18

1-Acetil-N-((1S)-3-[3-endo-(2-metil-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)-3-azetidino-carboxamida



y N-((1S)-3-[3-endo-(2-metil-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)acetamida



Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (100 mg, 0,52 mmoles) a una solución del compuesto del título de la preparación 68 (150 mg, 0,40 mmoles) y ácido 1-acetil-3-azetidino-carboxílico (69 mg, 0,48 mmoles) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas después de lo que la solución se evaporó a sequedad, se redisolvió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de carbonato sódico, después con agua. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5) como eluyente proporcionando el compuesto del título del ejemplo 17 en forma de una espuma blanca (75 mg).

Encontrado C, 67,96; H, 7,44; N, 13,09%

$\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_2$; 1,6 H_2O requiere C, 68,18; H, 7,67; N, 13,25%.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,68-1,80 (2H, m), 1,87 (3H, s), 1,92-2,31 (8H, m), 2,40-2,48 (2H, m), 2,63 (3H, s),

3,10 (1H, m), 3,36-3,47 (2H, m), 4,00-4,22 (3H, m), 4,37-4,46 (1H, m), 4,68-4,80 (1H, m), 5,20 (1H, m), 6,13 (1H, d), 7,15-7,41 (8H, m), 7,67 (1H, m).

EMBR: m/z 500,4 (MH⁺)

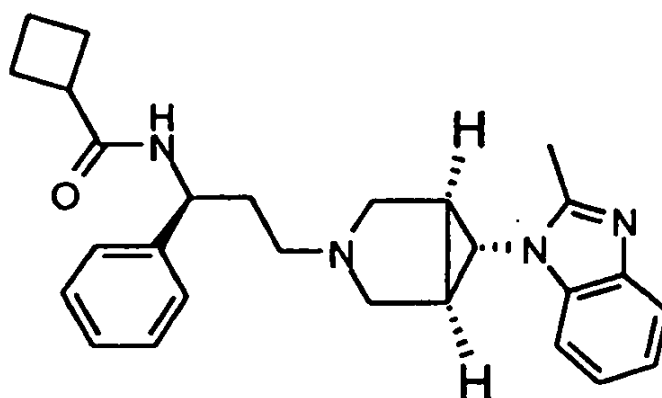
y el compuesto del título del ejemplo 18, 20 mg.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,71-1,84 (2H, m), 1,96-2,03 (7H, m), 2,05-2,33 (4H, m), 2,40-2,58 (2H, m), 2,63 (3H, m), 3,38-3,42 (2H, m), 4,72 (1H, m), 5,19 (1H, m), 6,34 (1H, d), 7,14-7,40 (8H, m), 7,64 (1H, m).

EMBR: m/z 417,2 (MH⁺).

Ejemplo 19

N-{(1*S*)-3-[6-(2-Metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-1-fenilpropil}ciclobutanocarboxamida



10

Los compuestos del título de la preparación 55 (0,056 g, 0,262 mmoles) y de la preparación 8 (0,091 g, 0,394 mmoles) se agitaron conjuntamente con triacetoxiborohidruro sódico (0,083 g, 0,394 mmoles) y ácido acético (0,015 ml, 0,262 mmoles) en diclorometano (10 ml) en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y el producto se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando acetato de etilo:metanol:amoníaco 0,88 (97,5:2,5:0,25) como eluyente, después se disolvió en acetonitrilo/agua y se liofilizó proporcionando el compuesto del título, 50 mg.

15

Encontrado C, 73,35; H, 7,65; N, 12,51%

20

C₂₇H₃₂N₄O; 0,75 H₂O; requiere C, 73,36; H, 7,64; N, 12,67%

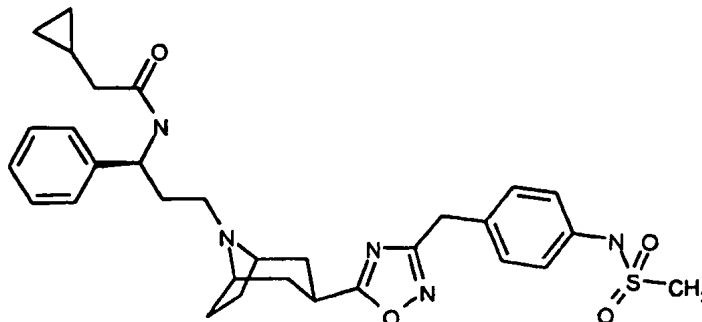
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,80-2,20 (8H, m), 2,20-2,36 (2H, m), 2,40-2,56 (4H, m), 2,63 (3H, s), 2,88-3,00 (1H, m), 3,37-3,42 (3H, m), 5,06 (1H, m), 6,20 (1H, m), 7,18-7,38 (7H, m), 7,40 (1H, m), 7,64 (1H, m).

EMBR: m/z 429,4 (MH⁺)

[α]_D -39,4 (c = 0,10, CH₃OH)

Ejemplo 20

Trifluoroacetato de 2-ciclopropil-N-[(1S)-3-[3-exo-(3-[4-(metilsulfonil)amino]bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil]acetamida



5 El compuesto del título de la preparación 64 (392 mg, 6,58 mmoles) y ácido clorhídrico 4 M en dioxano (10 ml) se agitaron durante 1 hora y la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano y solución acuosa de carbonato sódico y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 X). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El aceite incoloro resultante (150 mg, 0,302 mmoles), ácido ciclopropanoacético (36 mg, 0,363 mmoles) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (70 mg, 0,363 mmoles) en diclorometano (5 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se basificó con una solución acuosa de carbonato sódico al 10% y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (98:2 a 96:4) y después por HPLC preparativa de fase reversa, usando un gradiente de elución de ácido trifluoroacético al 0,1% en agua:acetonitrilo (90:10 a 10:90), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 44 mg.

15 Encontrado C, 55,09; H, 5,77; N, 9,43%

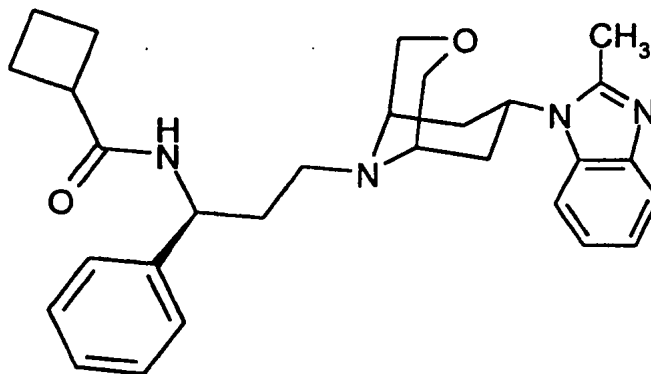
C₃₁H₃₉N₅O₄S; 1,5 H₂O; 1 CF₃CO₂H requiere C, 55,14; H, 6,03; N 9,74%

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 0,18 (2H, m), 0,55 (2H, m), 1,05 (1H, m), 1,62 (2H, m), 1,70-2,10 (11H, m a), 2,18 (2H, d), 2,40 (2H, m), 3,00 (2H, s), 3,23 (2H, m), 3,40 (1H, s a), 4,00 (1H, s), 5,20 (1H, m), 7,10-7,30 (9H, m), 8,40 (1H, s a).

20 EMBR: m/z 578,3 (MH⁺)

Ejemplo 21

N-[(1S)-3-[7-exo-(2-Metil-1H-bencimidazol-1-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il]-1-fenilpropil]ciclobutanocarboxamida



25 El compuesto del título de la preparación 70 (200 mg, 0,4 mmoles) en diclorometano (2,5 ml) se añadió a cloruro de ácido ciclobutanocarboxílico (57 mg, 0,48 mmoles) y N-diisopropiletilamina (313 µl, 1,8 mmoles) en diclorometano (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna

en gel de sílice, usando un eluyente de diclorometano:metanol (98:2) proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo blanco, 43,2 mg.

Encontrado C, 71,32; H, 7,74; N, 11,31%

$C_{29}H_{36}N_4O_2$; 1 H₂O requiere C, 70,99; H, 7,81; N 11,42%.

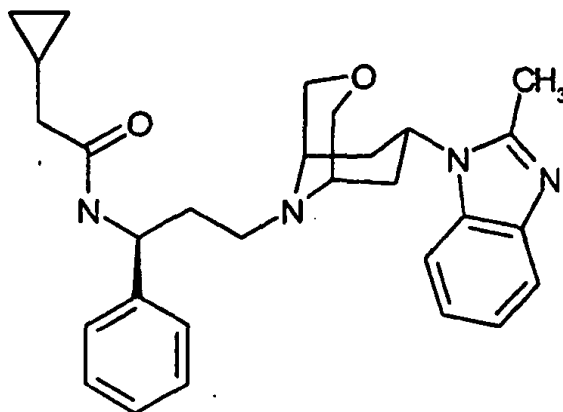
- 5 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,75 (2H, m), 1,90 (1H, m), 1,95-2,10 (3H, m), 2,15 (2H, m), 2,30 (2H, m), 2,62 (3H, s), 2,65-2,78 (2H, m), 2,82 (2H, m), 2,92 (2H, d), 3,02 (1H, m), 3,95 (3H, m), 4,02 (1H, t), 5,28 (1H, m), 5,62 (1H, m), 6,50 (1H, d), 7,18 (2H, m), 7,30-7,40 (6H, m), 7,70 (1H, d).

EMBR: m/z 473,2 (MH⁺)

[α]_D -31,5 (c = 0,54, MeOH)

10 **Ejemplo 22**

2-Ciclopropil-N-((1S)-3-[7-exo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3,3,1]non-9-il]-1-fenilpropil)acetamida



- 15 El compuesto del título de la preparación 70 (200 mg, 0,4 mmoles) en diclorometano (2,5 ml) se añadió a ácido ciclopropanoacético (48 mg, 0,48 mmoles), N-diisopropiletilamina (312 μl, 1,8 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (77 mg, 0,40 mmoles) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (61 mg, 0,40 mmoles) en diclorometano (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se lavó con solución acuosa de carbonato sódico al 10%. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (98:2 a 97:3) proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo blanco, 109 mg.

- 20 Encontrado C, 71,52; H, 7,81; N, 11,41%

$C_{29}H_{36}N_4O_4$; 0,8 H₂O requiere C, 71,52; H, 7,78; N, 11,50%.

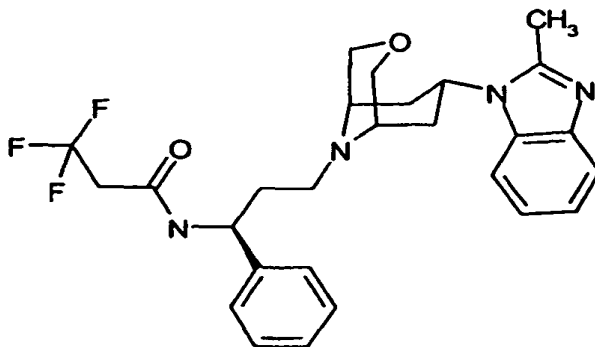
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 0,20 (2H, m), 0,6 (2H, m), 1,00 (1H, m), 1,75 (2H, dd), 1,95-2,10 (2H, m), 2,18 (2H, d), 2,62 (3H, s), 2,65-2,90 (5H, m), 2,95 (1H, s), 3,92 (2H, m), 3,95 (1H, s), 4,00 (1H, t), 5,30 (1H, m), 5,62 (1H, m), 6,62 (1H, d), 7,15 (2H, m), 7,30-7,40 (6H, m), 7,65 (1H, d).

- 25 EMBR: m/z 473,3 (MH⁺)

[α]_D -29 (c = 1, MeOH)

Ejemplo 23

3,3,3-Trifluoro-N-((1S)-3-[7-*exo*-(2-metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il]-1-fenilpropil}propanamida



El compuesto del título de la preparación 70 (200 mg, 0,4 mmoles) en diclorometano (2,5 ml) se añadió a ácido 3,3,3-trifluoropropiónico (62 mg, 0,48 mmoles), N-diisopropiletilamina (312 μ l, 1,8 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (77 mg, 0,40 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (61 mg, 0,40 mmoles) en diclorometano (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, después se lavó con una solución acuosa de carbonato sódico al 10%. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (98:2 a 97:3) proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo blanco, 146 mg.

Encontrado: C, 63,14; H, 6,33; N, 10,89%.

$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{F}_3\text{O}_2 \cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 63,19; H, 6,36; N, 10,92%.

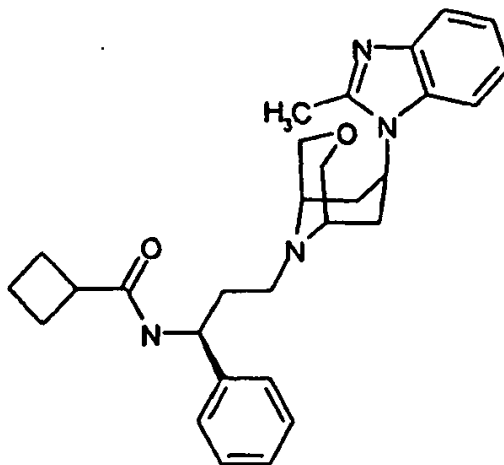
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,75 (2H, m), 2,08 (2H, m), 2,62 (3H, s), 2,64-2,80 (2H, m), 2,82 (2H, m), 2,92 (2H, s), 3,10 (2H, m), 3,95 (3H, m), 4,05 (1H, m), 5,35 (1H, m), 5,62 (1H, m), 7,10-7,20 (3H, m), 7,30 (3H, m), 7,35 (3H, m), 7,70 (1H, d)

EMBR: m/z 501,1 (MH^+)

$[\alpha]_D -30$ (c = 1, MeOH)

Ejemplo 24

N-((1S)-3-[7-*endo*-(2-Metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il]-1-fenilpropil}ciclobutanocarboxamida



El compuesto del título de la preparación 69 (200 mg, 0,51 mmoles) en diclorometano (2,5 ml) se añadió a cloruro del ácido ciclobutanocarboxílico (57 μ l, 0,61 mmoles), N-diisopropiletilamina (133 μ l, 0,76 mmoles), clorhidrato de 1-(3-

5 dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (99 mg, 0,51 mmoles) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol hidrato (79 mg, 0,51 mmoles) en diclorometano (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se basificó con una solución acuosa de carbonato sódico al 10% y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (98:2 a 96:4) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 133 mg.

Encontrado: C, 71,67; H, 7,79; N, 11,46%.

$C_{29}H_{36}N_4O_2 \cdot 0,7H_2O$ requiere C, 71,78; H, 7,77; N, 11,55%

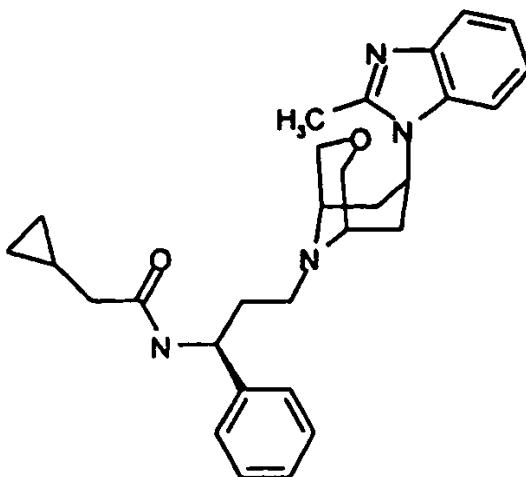
10 RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 1,85 (1H, m), 1,95 (3H, m), 2,10 (2H, m), 2,28 (4H, m), 2,58 (2H, t), 2,64 (3H, s), 2,75 (2H, m), 3,00 (3H, m), 3,45 (2H, d), 3,90 (2H, t), 4,85 (1H, m), 5,20 (1H, d), 5,82 (1H, d), 7,20 (2H, m), 7,30 (3H, m), 7,38 (2H, m), 7,70 (1H, m), 7,79 (1H, m).

EMBR: m/z 473,7 (MH^+)

$[\alpha]_D -44$ (c = 2, MeOH)

15 **Ejemplo 25**

2-Ciclopropil-N-((1S)-3-[7-endo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il]-1-fenilpropil}acetamida



20 El compuesto del título de la preparación 69 (200 mg, 0,51 mmoles) en diclorometano (2,5 ml) se añadió a ácido ciclopropanoacético (58 μ l, 0,61 mmoles), N-diisopropiletilamina (133 μ l, 0,76 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (99 mg, 0,51 mmoles) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (79 mg, 0,51 mmoles) en diclorometano (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se basificó con solución acuosa saturada de carbonato sódico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (98:2 a 96:4) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 209 mg.

Encontrado: C, 71,37; H, 7,81; N, 11,44%

$C_{29}H_{36}N_4O_2 \cdot 1 H_2O$ requiere C, 70,99; H, 7,81; N, 11,42%

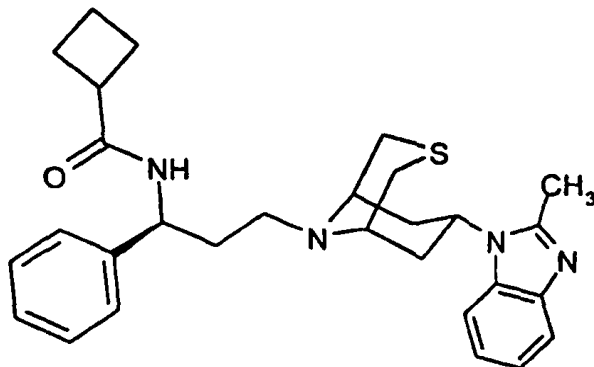
30 RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 0,2 (2H, m), 0,6 (2H, m), 0,95 (1H, m), 2,02 (2H, m), 2,19 (2H, m), 2,32 (2H, m), 2,58 (2H, m), 2,65 (3H, s), 2,78 (2H, m), 2,95 (1H, d), 3,05 (1H, d), 3,42 (2H, d), 3,90 (2H, t), 4,90 (1H, m), 5,27 (1H, m), 6,22 (1H, d), 7,20 (2H, m), 7,30 (3H, m), 7,38 (2H, m), 7,68 (1H, m), 7,78 (1H, m).

EMBR: m/z 474,4 (MH^+)

$[\alpha]_D -40$ (c = 2, MeOH)

Ejemplo 26

N-((1S)-3-[7-exo-(2-Metil-1H-bencimidazol-1-il)-3-tia-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il]-1-fenilpropil)ciclobutanocarboxamida



- 5 El compuesto del título de la preparación 66 (0,936 g, 1,85 mmoles) y ácido clorhídrico 4 M en dioxano (10 ml) se agitó durante 1 hora. El exceso de disolvente se evaporó a presión reducida dando un sólido de color crema, que se añadió a ácido ciclobutanocarboxílico (0,2 ml, 2,03 mmoles), N-diisopropiletilamina (1,6 ml, 9,2 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (390 mg, 2,03 mmoles) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (275 mg, 2,03 mmoles) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se concentró a presión reducida y se disolvió en acetato de etilo después se lavó con una solución acuosa de carbonato sódico al 10%. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un eluyente de diclorometano:metanol (99:1) proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo blanco, 656 mg.

Encontrado: C, 69,84; H, 7,45; N, 11,17%

C₂₉H₃₆N₄OS; 0,6 H₂O requiere C, 69,77; H, 7,51; N, 11,22%

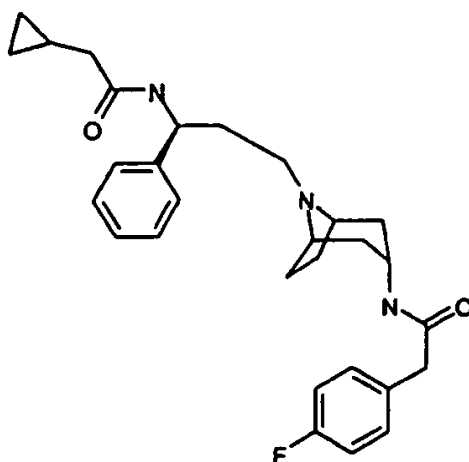
- 15 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,80-2,50 (12H, m), 2,63 (3H, s), 2,70-2,95 (4H, m), 3,05 (1H, m), 3,20-3,50 (4H, m), 5,25 (1H, d), 6,35 (1H, d), 6,70 (1H, m), 7,0-7,4 (7H, m), 7,45 (1H, m), 7,70 (1H, m).

EMBR: m/z 489,2 (MH⁺)

[α]_D -31,5 (c = 1, MeOH)

Ejemplo 27

- 20 2-Ciclopropil-N-((1S)-3-(3-endo-[[2-(4-fluorofenil)acetil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1-fenilpropil]acetamida



- 25 El compuesto del título de la preparación 81 (0,2 g, 0,42 mmoles) se añadió a ácido ciclopropanoacético (51 mg, 0,52 mmoles), N-diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,47 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (82 mg, 0,42 mmoles) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (66 mg, 0,42 mmoles) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se lavó con solución acuosa saturada de carbonato sódico. La

fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (98:2 a 97:3) proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo blanco, 40 mg.

Encontrado: C, 70,73; H, 7,54; N, 8,47%.

5 $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_2 \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$, requiere C, 70,79; H, 7,54; N, 8,54%.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 0,18 (2H, m), 0,55 (2H, m), 1,0 (1H, m), 1,20 (2H, m), 1,5 (2H, m), 1,6-2,0 (4H, m), 2,0-2,2 (4H, m), 2,2-2,4 (2H, m), 3,1 (1H, s), 3,25 (1H, s), 3,55 (2H, s), 4,1 (1H, m), 5,1 (1H, m), 5,7 (1H, d), 7,0-7,1 (2H, m), 7,2-7,4 (7H, m), 7,8 (1H, d).

EMBR: m/z 478,4 (MH^+)

10 $[\alpha]_D -36,0$ (c = 1,0, MeOH)

Ejemplo 28

N-[(1*S*)-3-(3-{[3-*endo*-(4-Fluorofenil)propanoil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1-fenilpropil]ciclobutanocarboxamida

15 El compuesto del título de la preparación 81 (0,3 g, 0,640 mmoles) se añadió a cloruro del ácido ciclobutanocarboxílico (0,084 ml, 0,735 mmoles) y *N*-diisopropiletilamina (0,38 ml, 2,18 mmoles) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se basificó con solución acuosa saturada de carbonato sódico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 X). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0 a 95,5:4:0,5) proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo blanco, 80 mg.

20 Encontrado: C, 70,40; H, 7,61; N, 8,12%

$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_2 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 70,28; H, 7,73; N, 8,48%.

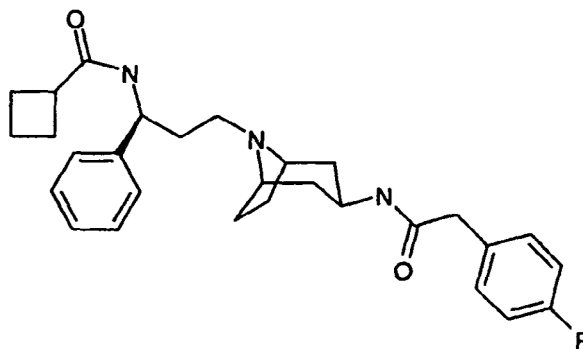
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,20 (2H, m), 1,55 (2H, m), 1,75-2,40 (14H, m), 3,0 (1H, c), 3,15 (1H, s), 3,25 (1H, s), 3,65 (2H, s), 4,10 (1H, m), 5,10 (1H, m), 5,7 (1H, m), 7,10 (2H, m), 7,15-7,3 (7H, m), 8,9 (1H, s).

EMBR: m/z 478,0 (MH^+)

25 $[\alpha]_D -46,4$ (c = 1,0, MeOH)

Ejemplo 29

N-[(1*S*)-3-{[3-*exo*-(4-Fluorofenil)propanoil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1-fenilpropil]ciclobutanocarboxamida



30 El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo blanco (30%), a partir del compuesto de la preparación 80 (0,2 g, 0,42 mmoles) y ácido ciclobutanocarboxílico, siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 28.

Encontrado: C, 71,36; H, 7,64; N, 8,54%

$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 71,31; H, 7,68; N, 8,60%.

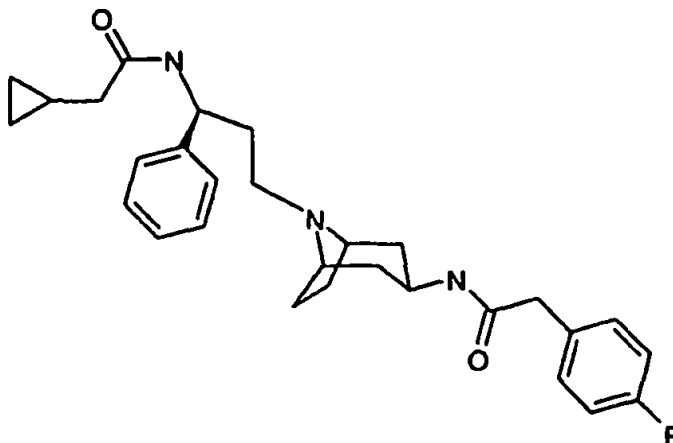
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,22-1,40 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,75-2,35 (14H, m), 2,90 (1H, m), 3,20 (1H, s), 3,25 (1H, s), 3,50 (2H, s), 4,10 (1H, m), 5,10 (2H, m), 7,05 (2H, m), 7,18-7,30 (7H, m), 7,50 (1H, d).

EMBR: m/z 478,5 (MH⁺)

[α]_D -20 (c = 0,4, MeOH)

Ejemplo 30

2-Ciclopropil-N-[(1S)-3-(3-exo-{[2-(4-fluorofenil)acetil]amino}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1-fenilpropil]acetamida



5

El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo blanco (20%), a partir del compuesto de la preparación 80 (0,2 g, 0,42 mmoles) y ácido ciclopropanoacético (51 mg, 0,52 mmoles), siguiendo el procedimiento del ejemplo 27.

Encontrado C, 71,06; H, 7,67; N, 8,48%.

C₂₉H₃₆FN₃O₂; 0,7 H₂O requiere C, 71,05; H, 7,69; N, 8,57%

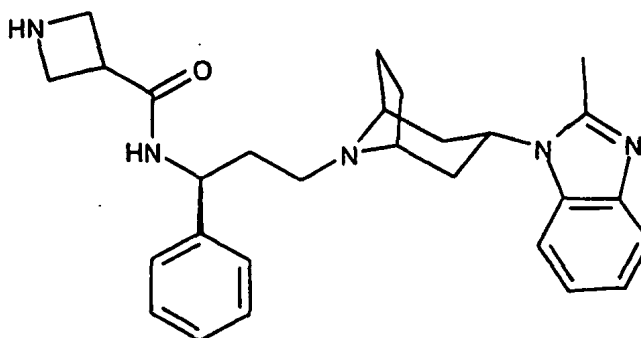
10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 0,15 (2H, m), 0,58 (2H, m), 0,95 (1H, m), 1,25-1,40 (2H, m), 1,70 (2H, m), 1,75-1,98 (7H, m), 2,10 (2H, m), 2,30 (2H, m), 3,20 (2H, d), 3,45 (2H, s), 4,10 (1H, m), 5,10 (2H, m), 7,00 (2H, m), 7,15-7,35 (7H, m).

EMBR: m/z 477,9 (MH⁺)

[α]_D -30 (c = 0,4, MeOH)

Ejemplo 31

N-[(1S)-3-[3-exo-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil]-3-azetidincarboxamida



El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del título de la preparación 71 en forma de un cristal transparente con un rendimiento del 64%, usando un procedimiento similar al descrito en la preparación 52 (procedimiento alternativo).

20 Encontrado C, 68,29; H, 7,64; N, 14,01%.

C₂₈H₃₅N₅O; 2H₂O requiere C, 68,13; H, 7,96; N, 14,19%

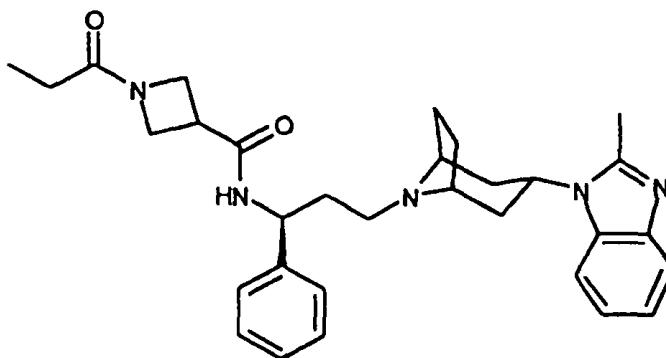
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,56-1,91 (5H, m), 1,97-2,20 (4H, m), 2,44-2,71 (7H, m), 3,31-3,54 (3H, m), 3,68-

3,80 (2H, m), 3,84-3,96 (2H, m), 4,44-4,61 (1H, m), 5,15-5,28 (1H, m), 7,12-7,41 (7H, m), 7,44-7,57 (1H, m), 7,61-7,74 (1H, m).

EMBR: m/z 458,7 (MH⁺)

Ejemplo 32

- 5 *N*-{(1*S*)-3-[3-*exo*-(2-Metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}-1-propionil-3-azetidincarboxamida



- 10 Se añadió cloruro de propionilo (14 μ l, 0,16 mmoles) a una solución del compuesto del título del ejemplo 31 (70 mg, 0,15 mmoles) y trietilamina (24 μ l, 0,17 mmoles) en diclorometano (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0,25 a 90:5:0,5) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 29 mg.

Encontrado: C, 67,72; H, 7,85; N, 12,48%.

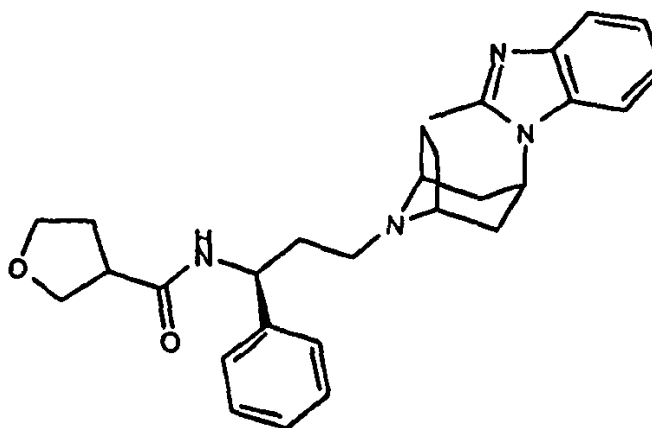
- 15 C₃₁H₃₉N₅O₂·2H₂O requiere C, 67,73; H, 7,88; N, 17,74%

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,08 (3H, t), 1,76 (2H, d), 1,94-2,18 (17, m a), 2,44-2,67 (8H, m a), 3,26 (1H, m), 3,44 (2H, s a), 4,05-4,24 (3H, m), 4,41 (1H, m), 4,56 (1H, m), 5,24 (1H, m), 7,15-7,23 (2H, m), 7,28-7,43 (6H, m), 7,48 (1H, m), 7,63-7,71 (1H, d).

EMBR: m/z 514,6 (MH⁺)

- 20 **Ejemplo 33**

N-{(1*S*)-3-[3-*endo*-(2-Metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}tetrahydro-3-furanocarboxamida



El compuesto del título de la preparación 68 (110 mg, 0,29 mmoles), ácido tetrahydro-3-furanoico (36 mg, 0,31 mmoles) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (62 mg, 0,32 mmoles) se agitaron conjuntamente durante 30

minutos a temperatura ambiente en 5 ml de diclorometano. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución de carbonato sódico acuosa saturada y después con agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0,25) proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 69 mg.

Encontrado: C, 71,40; H, 7,82; N, 11,62%.

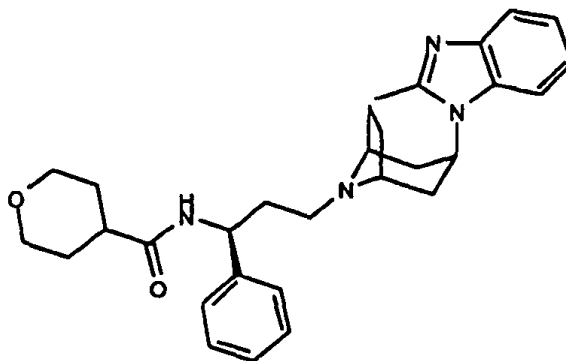
C₂₉H₃₆N₄O₂·0,9 H₂O requiere C, 71,25; H, 7,79; N, 11,46%.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,68-1,81 (2H, m), 1,92-2,06 (4H, m), 2,06-2,32 (7H, m), 2,39-2,53 (2H, m), 2,58-2,65 (3H, m), 2,85-2,97 (1H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,77-3,85 (1H, m), 3,85-3,98 (3H, m), 4,69-4,80 (1H, m), 5,13-5,23 (1H, m), 6,29-6,40 (1H, m), 7,15-7,23 (2H, m), 7,23-7,42 (5H, m), 7,65-7,73 (1H, m).

EMBR: m/z 473,0 (MH⁺)

Ejemplo 34

N-((1S)-3-[3-endo-(2-Metil-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)tetrahidro-2H-pirano-4-carboxamida



El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto de la preparación 68 y ácido tetrahidro-2H-pirano-4-carboxílico con un rendimiento del 41% usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 33.

Encontrado: C, 71,93; H, 7,96; N, 11,29%

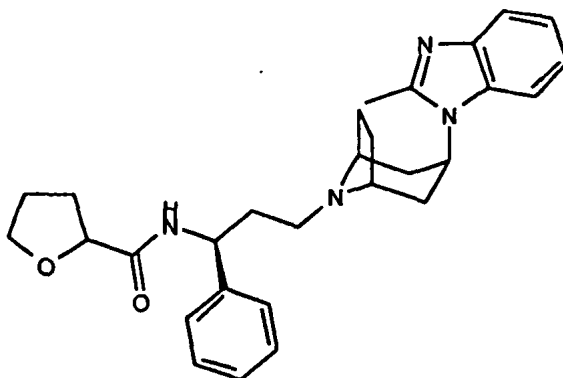
C₃₀H₃₈N₄O₂·0,8H₂O requiere C, 71,91; H, 7,97; N, 11,18%.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,68-1,90 (6H, m), 1,94-2,03 (4H, m), 2,06-2,19 (2H, m), 2,19-2,52 (5H, m), 2,63 (3H, s), 3,32-3,45 (4H, m), 3,98-4,05 (2H, m), 4,68-4,81 (1H, m), 5,13-5,23 (1H, m), 5,92-5,97 (1H, d), 7,13-7,23 (2H, m), 7,26-7,40 (6H, m), 7,65-7,68 (1H, m).

EMBR: m/z 487,0 (MH⁺)

Ejemplo 35

N-{(1S)-3-[3-*endo*-(2-Metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}tetrahydro-2-furanocarboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 67% a partir del compuesto del título de la preparación 68 y ácido tetrahydro-2-furanoico usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 33.

Encontrado: C, 71,78; H, 7,73; N, 11,63%

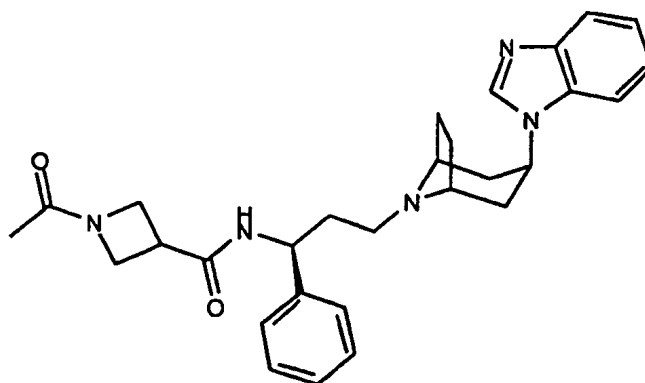
$C_{29}H_{36}N_4O_2$; 0,7 H_2O requiere C, 71,78; H, 7,77; N, 11,55%.

- 10 RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 1,68-2,35 (12H, m), 2,39-2,55 (2H, m), 2,58-2,65 (3H, m), 3,32-3,45 (2H, m), 3,84-4,00 (4H, m), 4,32-4,39 y 4,39-4,45 (1H, m), 4,74-4,87 (1H, m), 5,13-5,23 (1H, m), 7,13-7,23 (2H, m), 7,23-7,32 (2H, m), 7,32-7,39 (5H, m), 7,65-7,71 (1H, m)

EMBR: m/z 473,0 (MH^+)

Ejemplo 36

1-Acetil-N-{(1S)-3-[3-*endo*-(1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}-3-azetidincarboxamida



- 15 El compuesto del título de la preparación 73 (730 mg, 1,34 mmoles) se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente en una mezcla de 10 ml de diclorometano:ácido trifluoroacético (4:1). Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se basificó con solución de hidrogenocarbonato sódico acuosa saturada y se extrajo con diclorometano (x 4). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a presión reducida proporcionando una espuma, 500 mg.

- 20 Esta azetidina intermedia (100 mg, 0,23 mmoles) y trietilamina (34 μ l, 0,25 mmoles) se disolvieron en diclorometano (6 ml) a 0°C y se añadió cloruro de acetilo (17 μ l, 0,24 mmoles). El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se basificó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5) proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma, 62 mg.

Encontrado: C, 68,31; H, 7,46; N, 13,75%.

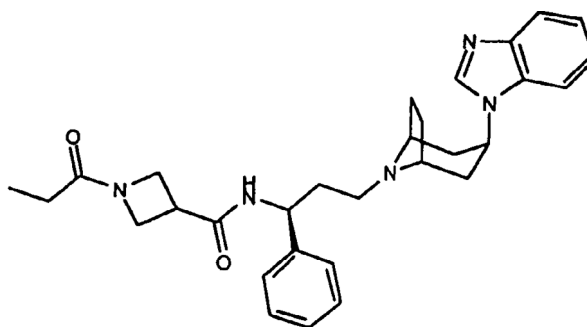
$C_{29}H_{35}N_5O_2 \cdot 1H_2O \cdot 0,1CH_2Cl_2$ requiere C, 68,25; H, 7,32; N, 13,76%.

5 RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 1,60-1,68 (2H, m), 1,84 (3H, s), 1,94-2,10 (6H, m), 2,27-2,39 (2H, m), 2,55-2,74 (2H, m), 3,16-3,29 (1H, m), 3,32-3,42 (2H, m), 4,03-4,24 (3H, m), 4,35-4,45 (1H, m), 4,65-4,76 (1H, m), 5,16-5,27 (1H, m), 6,87-6,94 y 7,00-7,13 (1H, m), 7,23-7,32 (5H, m), 7,32-7,44 (3H, m), 7,76-7,82 (1H, m), 8,03-8,06 (1H, m).

EMBR: m/z 486,0 (MH^+)

Ejemplo 37

N-{[(1*S*)-3-[3-*endo*-(1*H*-Bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil]-1-propionil-3-azetidinocarboxamida



10 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del título de la preparación 73 y cloruro de propionilo usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 36 con un rendimiento del 55%.

Encontrado: C, 70,19; H, 7,62; N, 13,60%

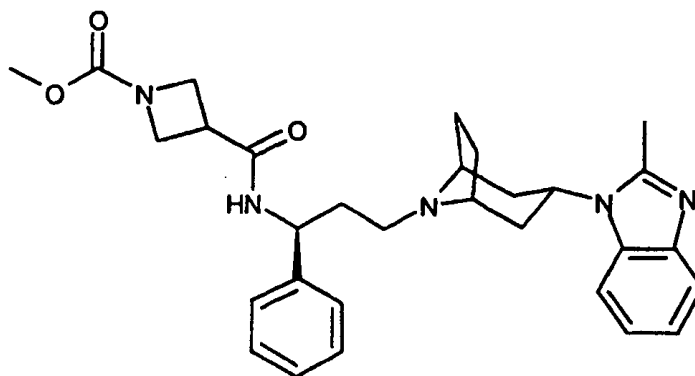
$C_{30}H_{37}N_5O_2 \cdot 0,8H_2O$ requiere C, 70,09; H, 7,57; N, 13,62.

15 RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 1,06-1,13 (3H, t), 1,60-1,68 (2H, m), 1,92-2,13 (8H, m), 2,29-2,39 (2H, m), 2,53-2,74 (2H, m), 3,18-3,32 (1H, m), 3,32-3,42 (2H, m), 4,05-4,23 (3H, m), 4,35-4,45 (1H, m), 4,66-4,76 (1H, m), 5,16-5,27 (1H, m), 6,84-4,94 y 7,06-7,13 (1H, m), 7,23-7,32 (5H, m), 7,32-7,44 (3H, m), 7,76-7,82 (1H, m), 8,03-8,06 (1H, m).

EMBR: m/z 500,0 (MH^+)

Ejemplo 38

20 3-[[[(1*S*)-3-[3-*exo*-(2-metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil]amino]carbonil]-1-azetidinocarboxilato de metilo



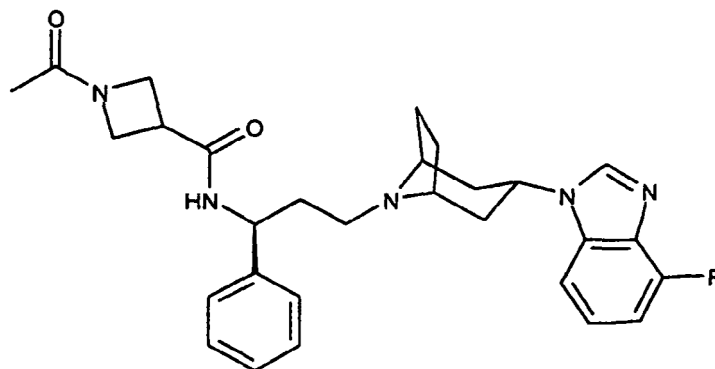
25 Se añadió cloroformiato de metilo (11 μ l, 0,14 mmoles) a una solución del compuesto del título del ejemplo 31 (64 mg, 0,14 mmoles) y trietilamina (21 μ l, 0,15 mmoles) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0,25 a 90:5:0,5) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 20 mg.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,69 (2H, m a), 1,78 (2H, d a), 1,95-2,18 (4H, m), 2,46-2,70 (8H, m), 3,16 (1H, m), 3,44 (2H, s a), 3,64 (3H, s), 4,06-4,14 (2H, m), 4,14-4,24 (2H, m), 4,57 (1H, m), 5,13 (1H, m), 7,12-7,23 (3H, m), 7,28-7,32 (3H, m), 7,33-7,42 (1H, m), 7,53 (1H, m), 7,68 (1H, m).

EMBR: m/z 516,3 (MH^+)

5 **Ejemplo 39**

1-Acetil-N-((1S)-3-[3-exo-(4-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)-3-azetidino-carboxamida



10 El compuesto del título de la preparación 89 (0,591 g, 1,052 mmoles) y ácido clorhídrico 4 M en dioxano (10 ml) se agitaron durante 1 hora. El exceso de disolvente se evaporó a presión reducida dando un sólido de color crema, que se añadió a ácido acético glacial (0,072 ml, 1,263 mmoles), diisopropiltilamina (0,75 ml, 4,21 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (0,242 g, 1,263 mmoles) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,171 g, 1,263 mmoles) en diclorometano (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se concentró y se disolvió en acetato de etilo después se lavó con solución de carbonato sódico al 10%. La fase orgánica se secó (MgSO_4),
15 se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando un eluyente de diclorometano:metanol (99:4) proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo blanco, 0,160 g.

Encontrado: C, 65,28; H, 6,87; N, 13,410%

$\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_2 \cdot 1,7 \text{H}_2\text{O}$ requiere C, 65,20; H, 7,06; N, 13,11

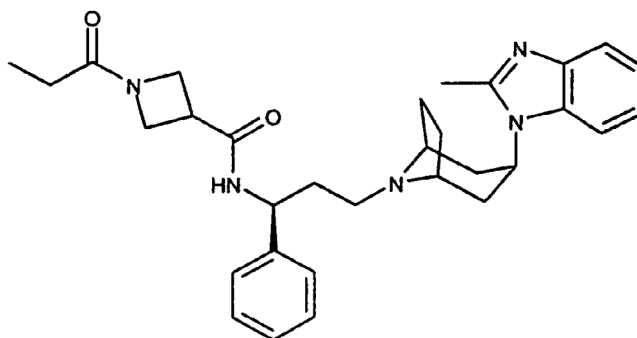
20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,75-2,70 (16H, m), 3,24 (1H, m), 3,56 (2H, m), 4,02-4,22 (3H, m), 4,40 (1H, m), 4,58 (1H, m), 5,12 (1H, c), 7,02 (1H, m), 7,10-7,42 (7H, m), 8,0 (1H, s).

EMBR: m/z 505 (MH^+)

$[\alpha]_D -59,0^\circ$ (c = 1,0, MeOH)

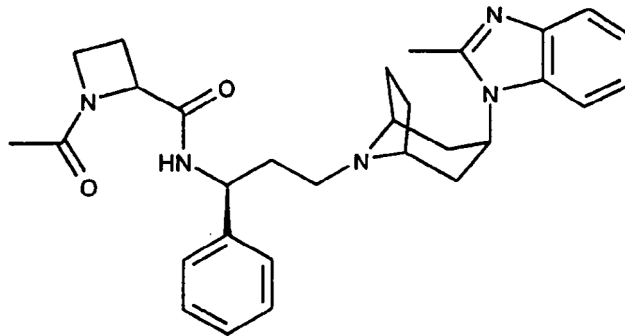
Los siguientes compuestos se han preparado usando procedimientos similares a los descritos anteriormente:

25 N-((1S)-3-[3-endo-(2-Metil-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)-1-propionil-3-azetidino-carboxamida

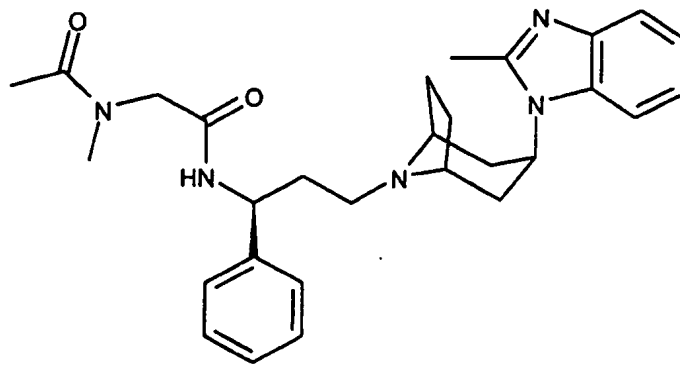


1-Acetil-N-((1S)-3-[3-endo-(2-metil-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)-2-

azetidincarboxamida

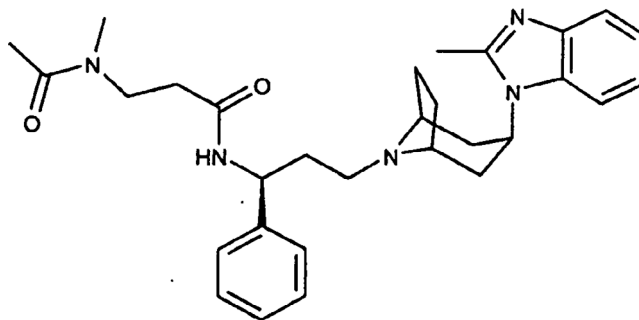


2-[Acetil(metil)amino]-N-((1S)-3-[3-endo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)acetamida

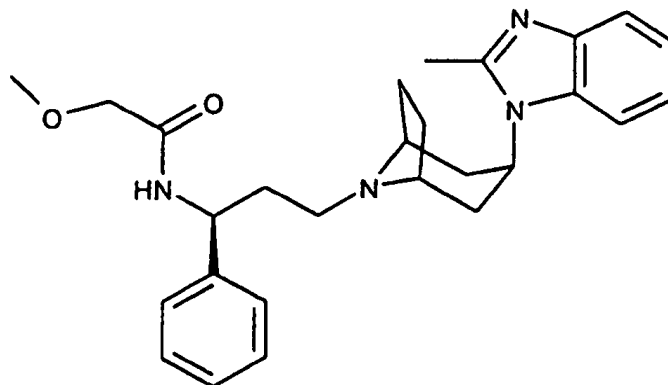


5

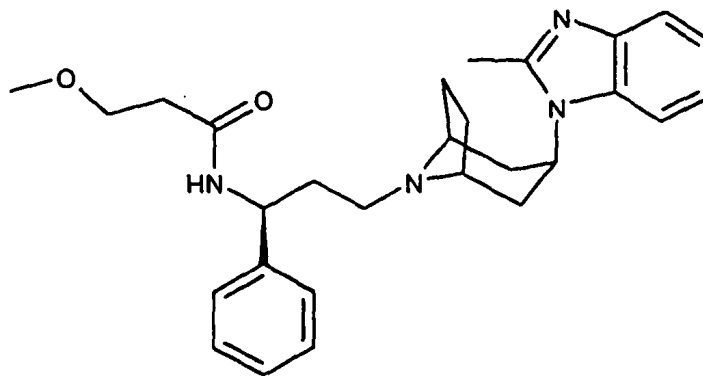
3-[Acetil(metil)amino]-N-((1S)-3-[3-endo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)propanamida



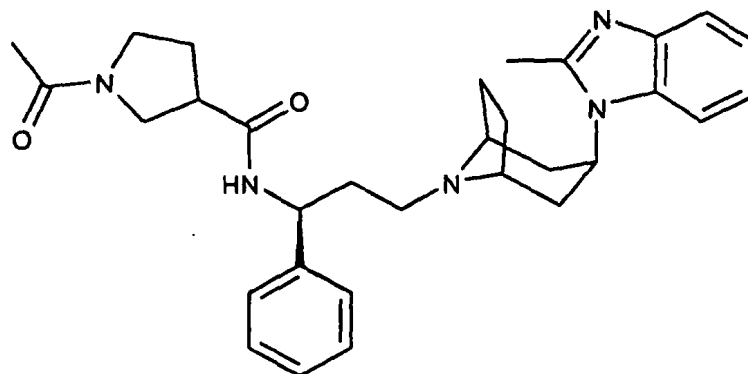
2-Metoxi-N-((1S)-3-[3-endo-(2-metil-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)acetamida



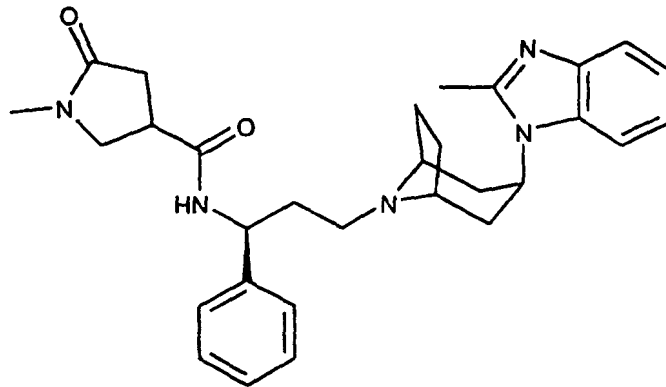
3-Metoxi-N-((1S)-3-[3-endo-(2-metil-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)propanamida



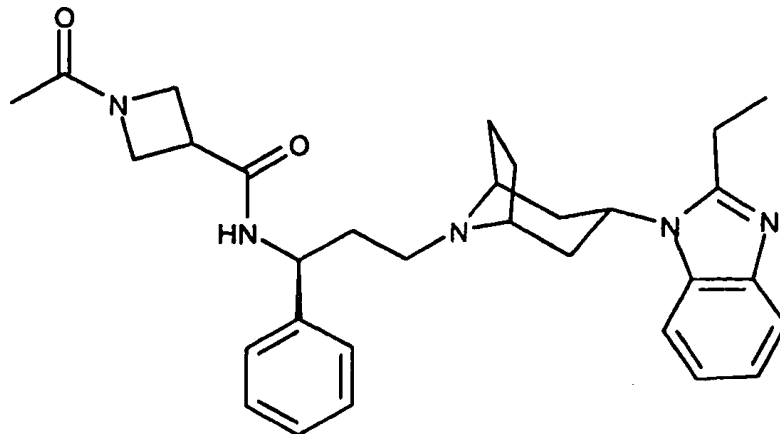
5 1-Acetil-N-((1S)-3-[3-endo-(2-metil-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)pirrolidinocarboxamida



1-Metil-N-((1S)-3-[3-endo-(2-metil-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)-2-oxo-4-pirrolidinocarboxamida

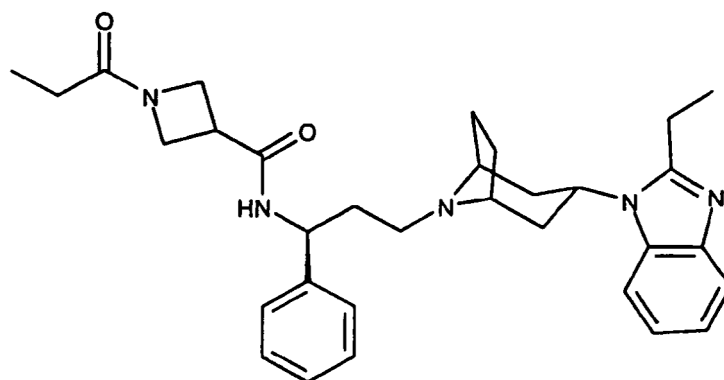


1-Acetil-N-((1S)-3-[3-exo-(2-etil-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)-3-azetidincarboxamida

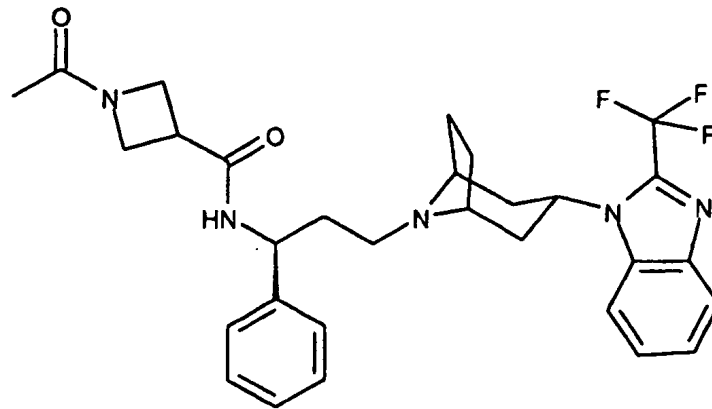


N-((1S)-3-[3-exo-(2-Etil-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)-1-propionil-3-azetidincarboxamida

5

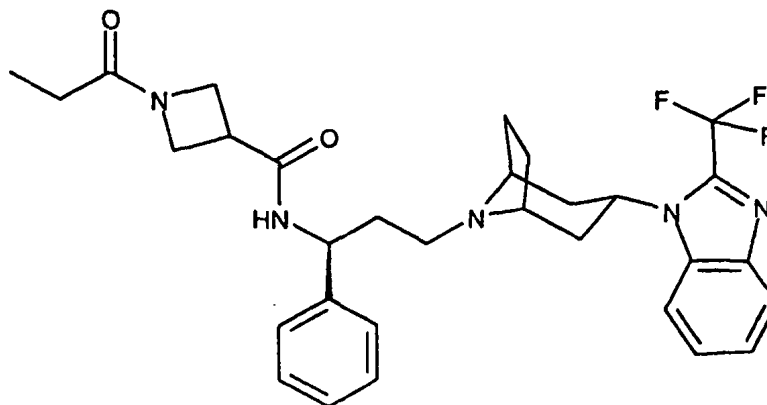


1-Acetil-N-((1S)-1-fenil-3-{3-exo-[2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il]-8-azabicclo[3.2.1]oct-8-il}propil)-3-azetidincaroamid

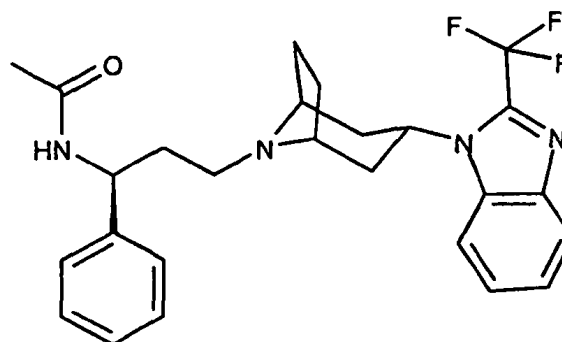


5

N-((1S)-1-Fenil-3-{3-exo-[2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il]-8-azabicclo[3.2.1]oct-8-il}propil)-1-propionil-3-azetidincaroamid

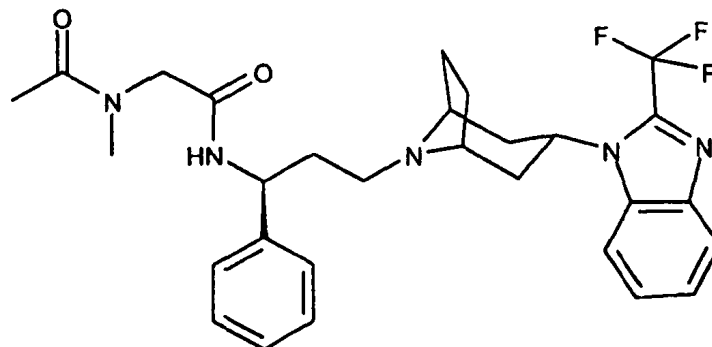


N-((1S)-1-Fenil-3-{3-exo-[2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il]-8-azabicclo[3.2.1]oct-8-il}propil)acetamid

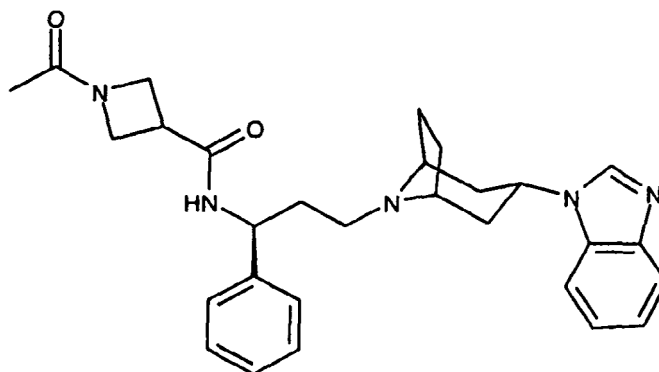


10

2-[Acetil(metil)amino]-N-((1S)-1-fenil-3-[3-exo-[2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]propil)acetamida

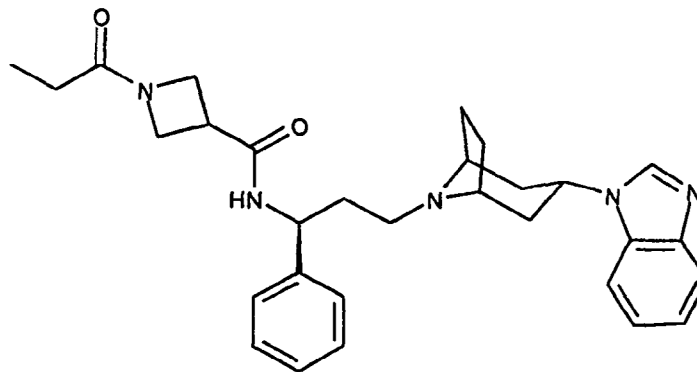


1-Acetil-N-((1S)-3-[3-exo-(1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)-3-azetidincarboxamida

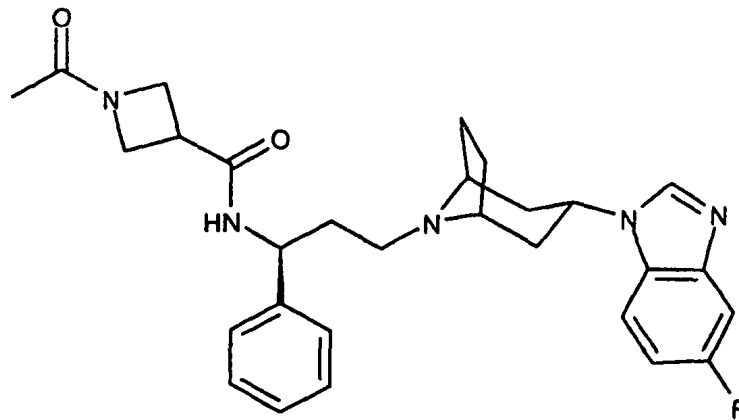


5

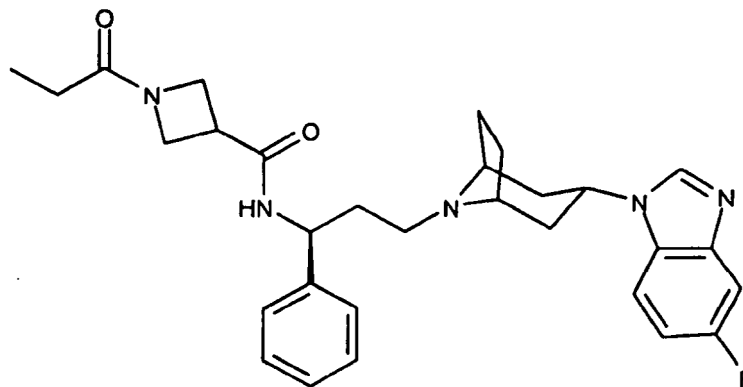
N-((1S)-3-[3-exo-(1H-Bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)-1-propionil-3-azetidincarboxamida



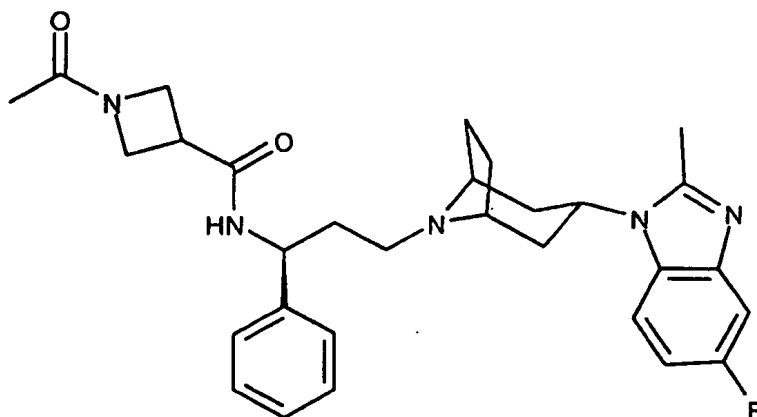
1-Acetil-N-((1S)-3-[3-exo-(5-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)-3-azetidinocarboxamida



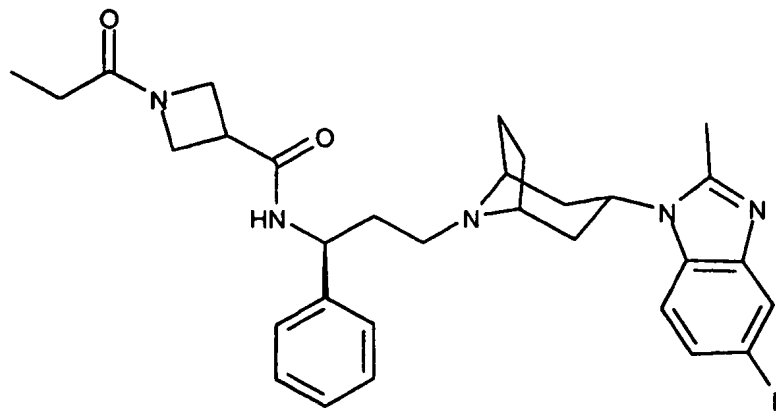
5 N-((1S)-3-[3-exo-(5-Fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)-1-propionil-3-azetidinocarboxamida



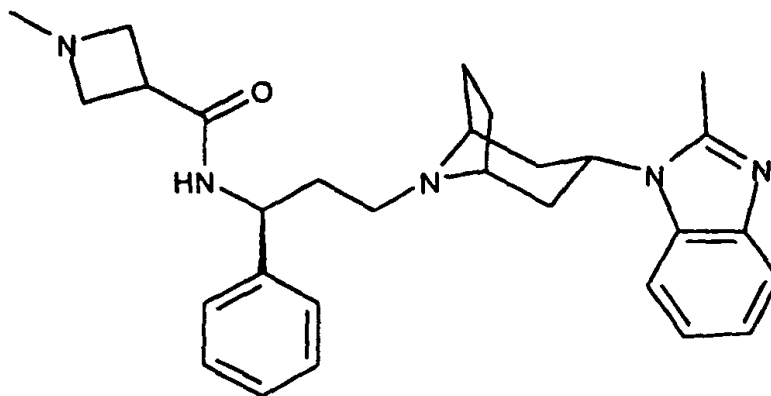
1-Acetil-N-((1S)-3-[3-exo-(5-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)-3-azetidinocarboxamida



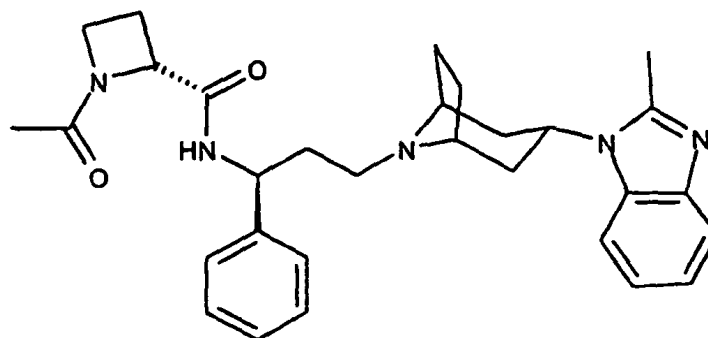
N-{(1*S*)-3-[3-*exo*-(5-Fluoro-2-metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}-1-propionil-3-azetidincarboxamida



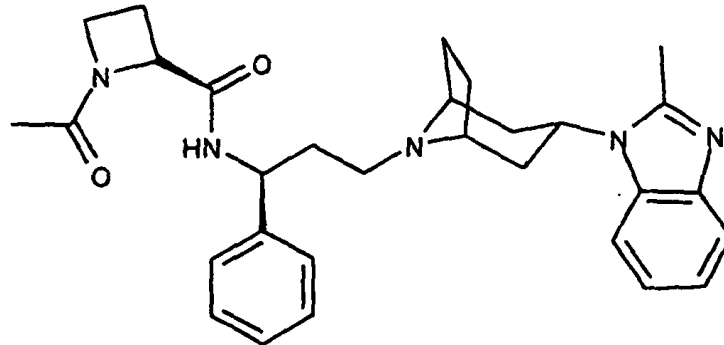
1-Metil-N-{(1*S*)-3-[3-*exo*-(2-metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}-3-azetidincarboxamida



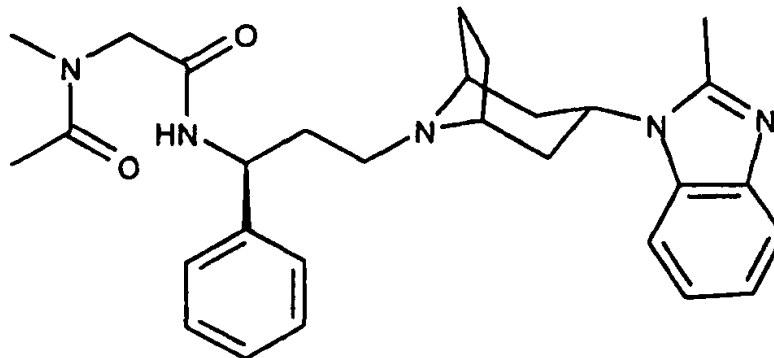
5 (2*S*)-1-Acetil-N-{(1*S*)-3-[3-*exo*-(2-metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}-2-azetidincarboxamida



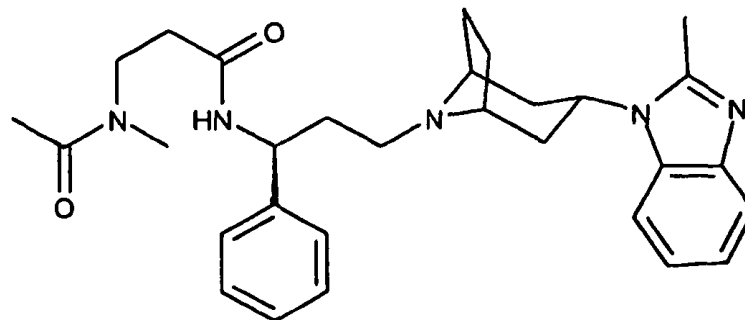
(2R)-1-Acetil-N-((1S)-3-[3-*exo*-(2-metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)-2-azetidincaroamid



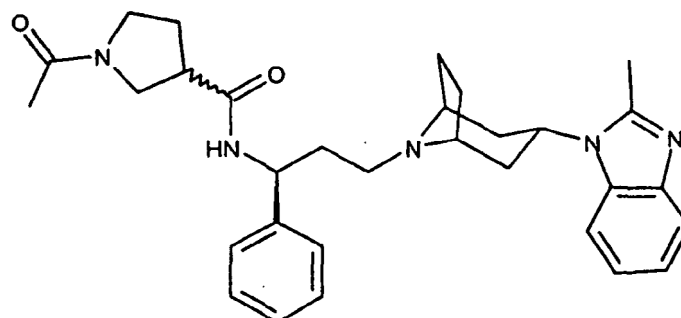
[Acetil(metil)amino]-N-((1S)-3-[3-*exo*-(2-metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)acetamida



5 [Acetil(metil)amino]-N-((1S)-3-[3-*exo*-(2-metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)propanamida

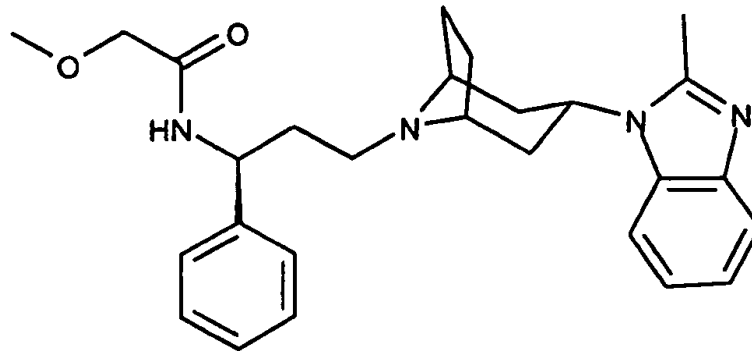


1-Acetil-N-((1S)-3-[3-*exo*-(2-metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)-3-pirrolidinocaroamid

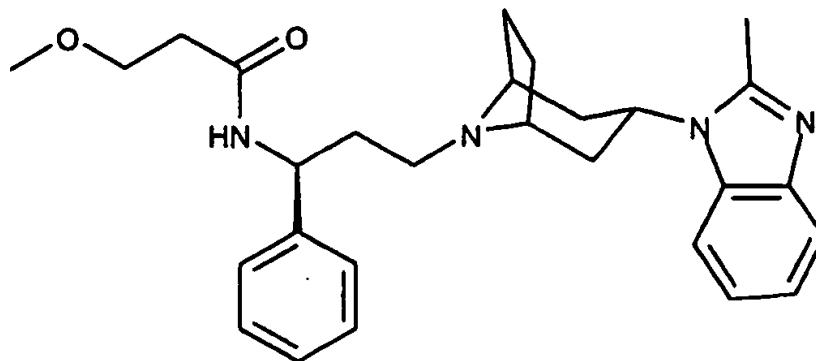


{(1S)-3-[3-exo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida

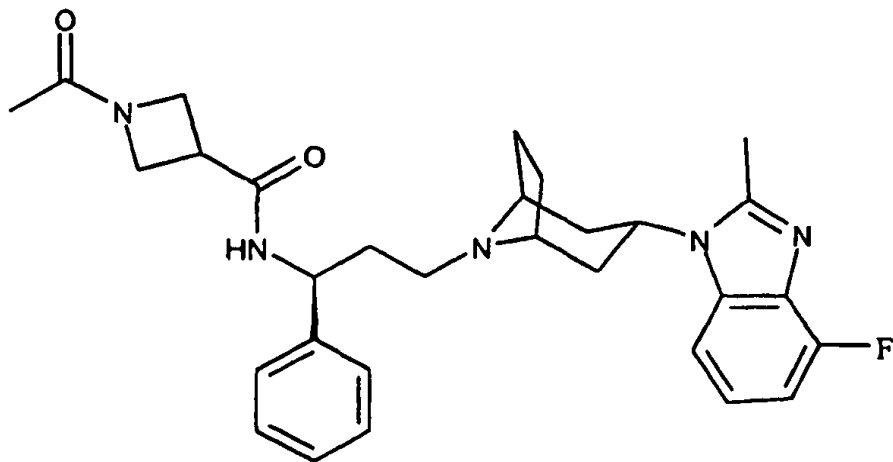
2-Metoxi-N-{(1S)-3-[3-exo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}acetamida



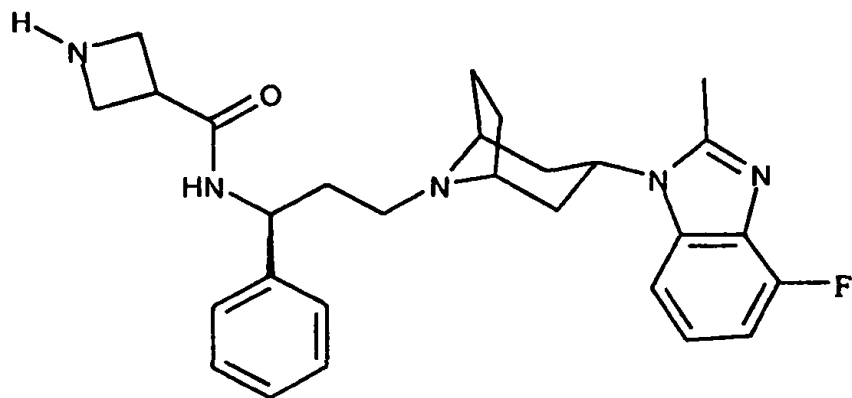
5 3-Metoxi-N-{(1S)-3-[3-exo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}propanamida



1-Acetil-N-((1S)-3-[3-exo-(4-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)-3-azetidinocarboxamida

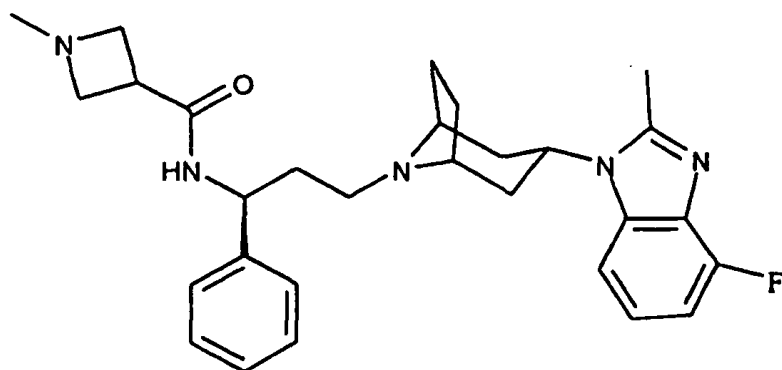


N-((1S)-3-[3-exo-(4-Fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)-3-

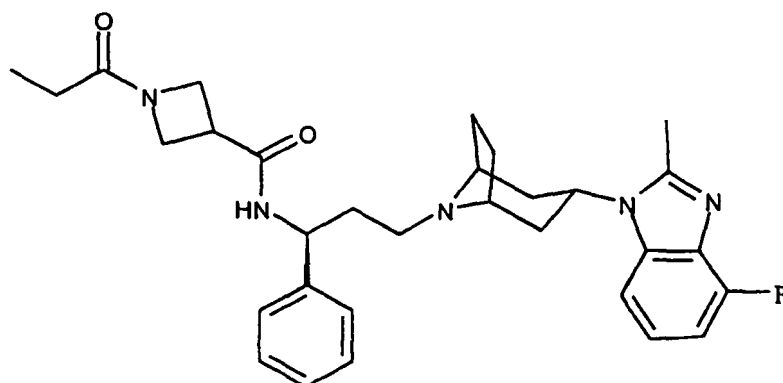


5 azetidinocarboxamida

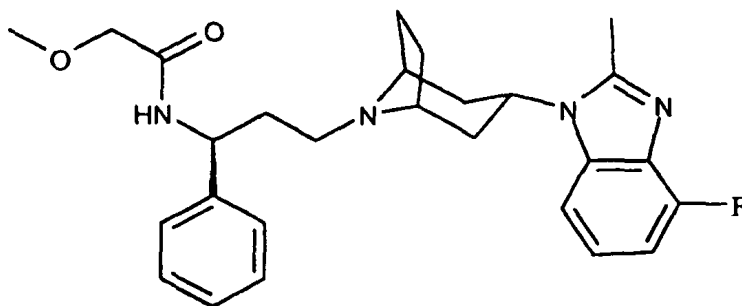
1-Metil-N-((1S)-3-[3-exo-(4-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)-3-azetidinocarboxamida



N-{(1*S*)-3-[3-*exo*-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}-1-propionil-3-azetidincarboxamida

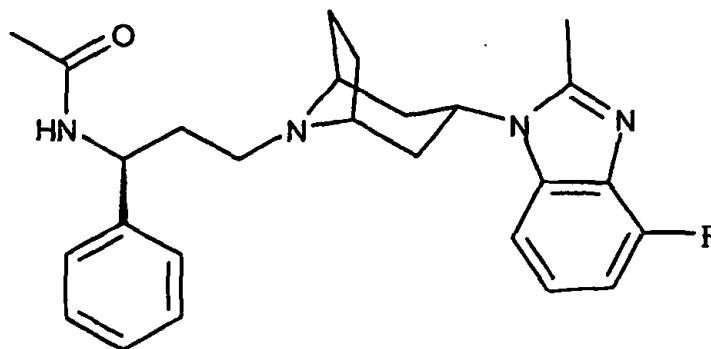


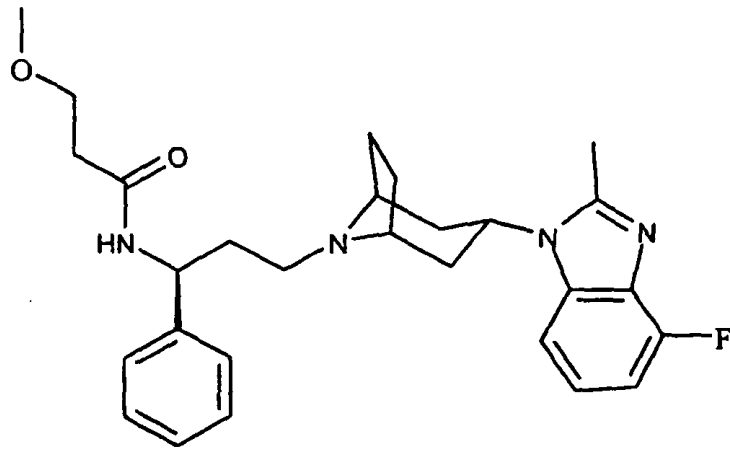
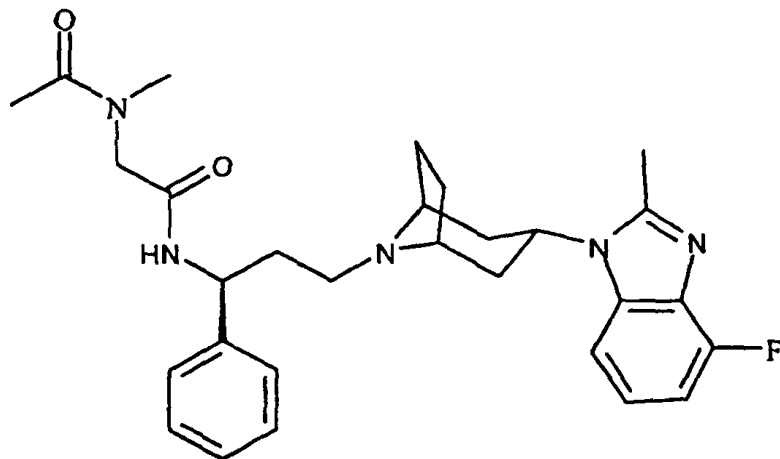
2-Metoxi-*N*-{(1*S*)-3-[3-*exo*-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}acetamida



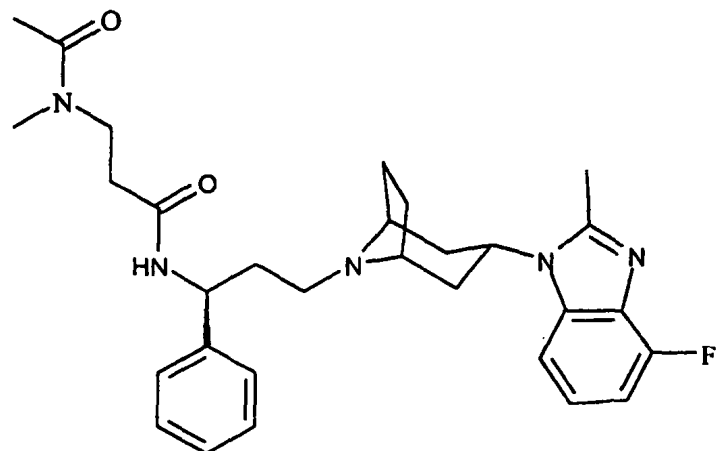
5

N-{(1*S*)-3-[3-*exo*-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}acetamida

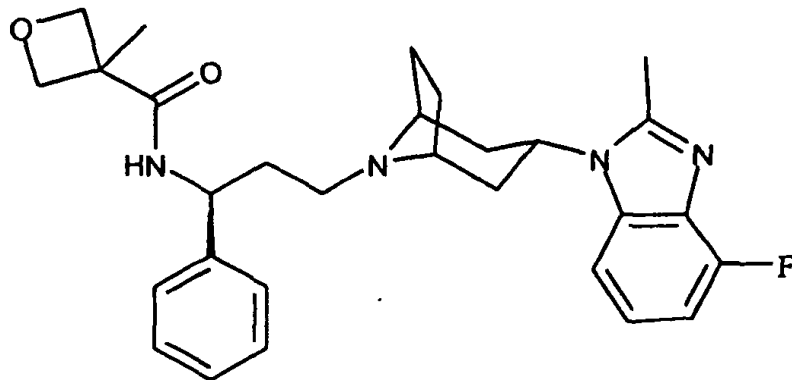


3-Metoxi-N-((1S)-3-[3-exo-(4-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)propanamida2-[Acetil(metil)amino]-N-((1S)-3-[3-exo-(4-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)acetamida

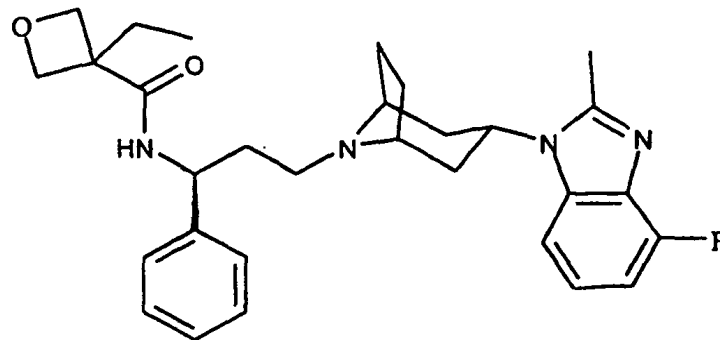
5

3-[Acetil(metil)amino]-N-((1S)-3-[3-exo-(4-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)propanamida

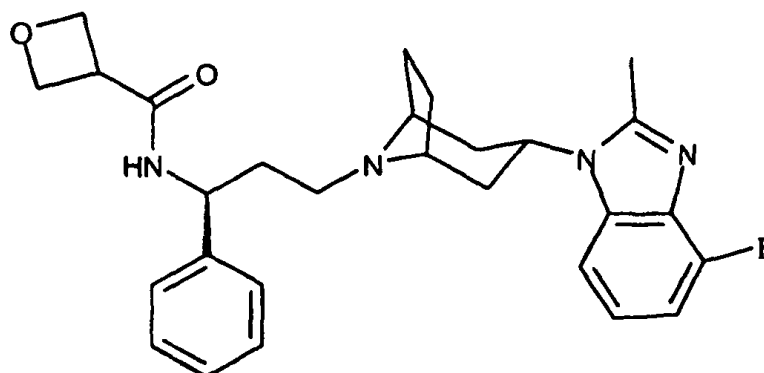
N-{(1*S*)-3-[3-*exo*-(4-fluoro-2-metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabiclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}-3-metil-3-oxetanocarboxamida



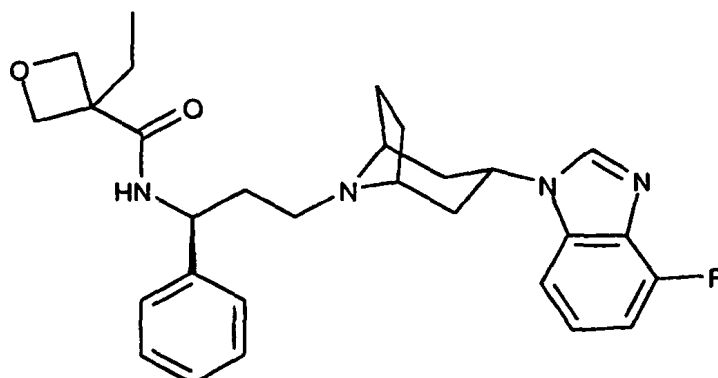
3-Etil-*N*-{(1*S*)-3-[3-*exo*-(4-fluoro-2-metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabiclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}-3-oxetanocarboxamida



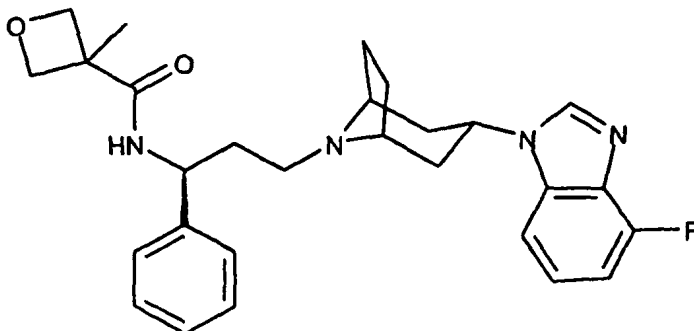
5 *N*-{(1*S*)-3-[3-*exo*-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabiclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}-3-oxetanocarboxamida



3-Etil-N-((1S)-3-[3-*exo*-(4-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabiclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)-3-oxetanocarboxamida

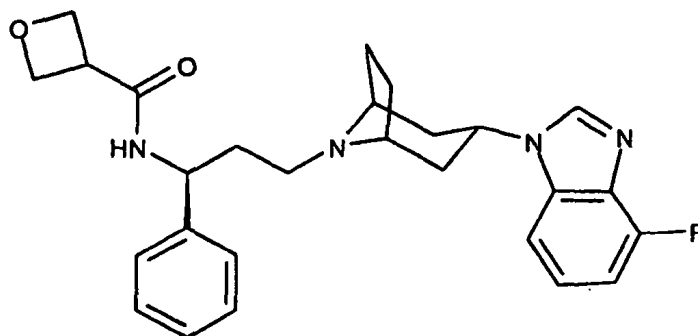


N-((1S)-3-[3-*exo*-(4-Fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabiclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)-3-metil-3-oxetanocarboxamida

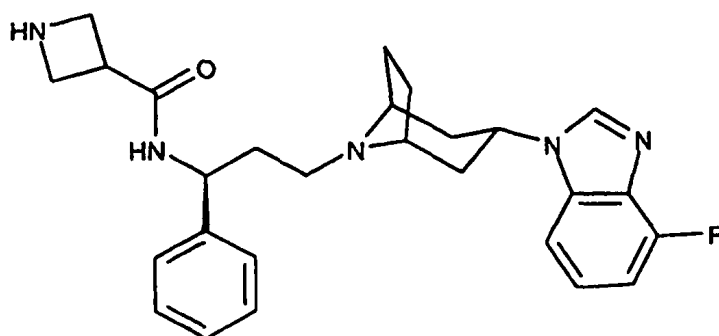


5

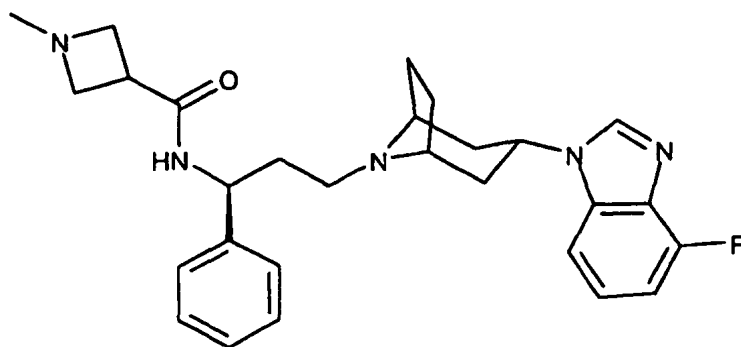
N-((1S)-3-[3-*exo*-(4-Fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabiclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)-3-oxetanocarboxamida



N-{[(1*S*)-3-[3-*exo*-(4-Fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil]-3-azetidincarboxamida

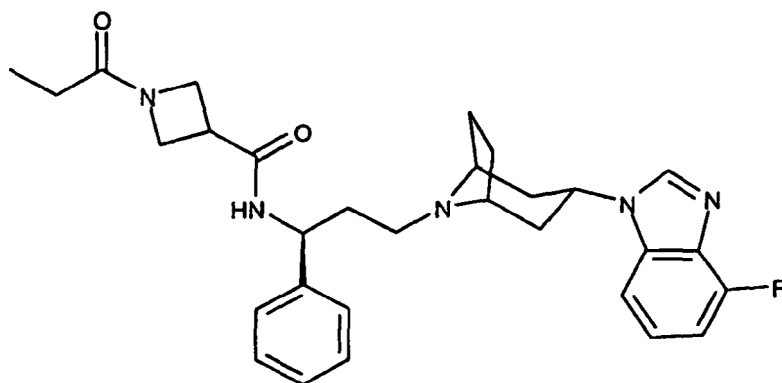


N-{[(1*S*)-3-[3-*exo*-(4-Fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil]-1-metil-3-azetidincarboxamida

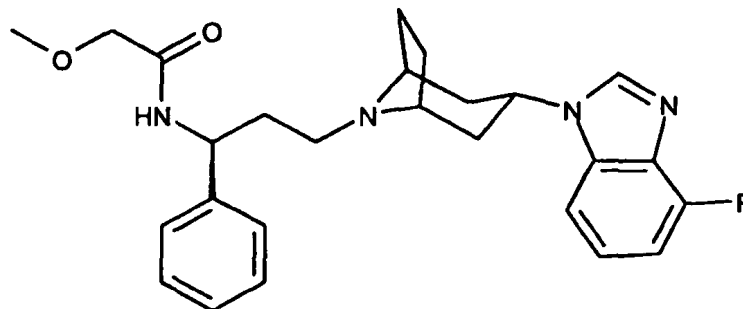


5

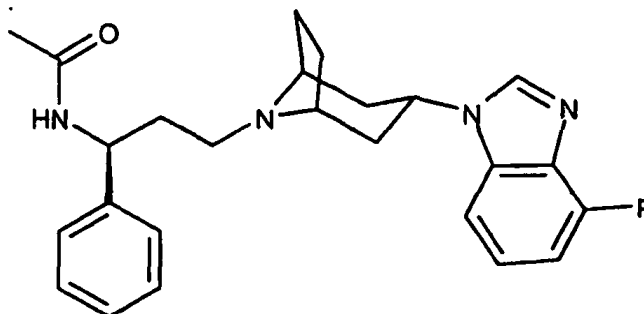
N-{[(1*S*)-3-[3-*exo*-(4-Fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil]-1-propionil-3-azetidincarboxamida



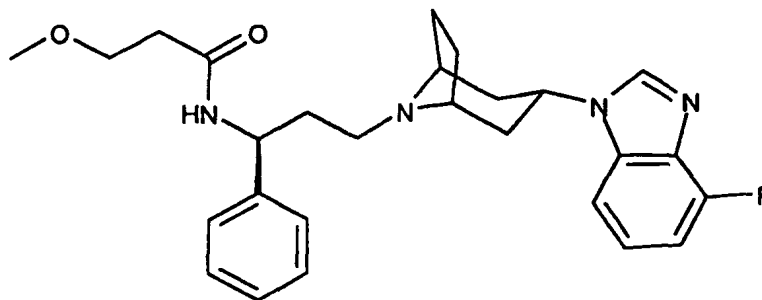
N-{(1*S*)-3-[3-*exo*-(4-Fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}-2-metoxiacetamida



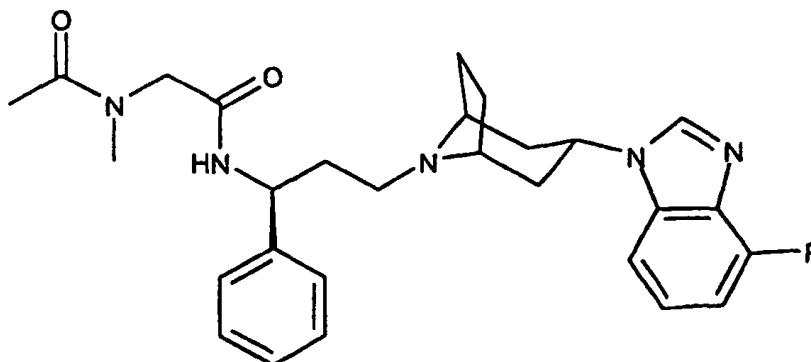
N-{(1*S*)-3-[3-*exo*-(4-Fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}acetamida



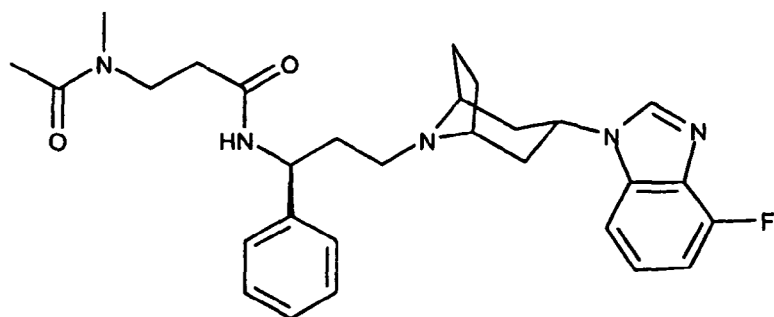
5 *N*-{(1*S*)-3-[3-*exo*-(4-Fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}-3-metoxipropanamida



2-[Acetil(metil)amino]-*N*-{(1*S*)-3-[3-*exo*-(4-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}acetamida



3-[Acetil(metil)amino]-N-((1S)-3-[3-exo-(4-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)propanamida



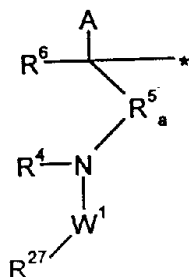
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, de Fórmula (I)

[Región α] - [Región β] - [Región γ] - [Región δ] (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

5 [Región α] es un resto de la fórmula



(2.0.0)

en la que

el símbolo "*" indica el punto de unión del resto de Fórmula (2.0.0) a la Región β;

R⁴ es H o alquilo C₁-C₂;

10 R⁶ es H;

A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de F y Cl;

R^{5_a} es un enlace directo;

W¹ es -CO-;

R²⁷ es

15 (i) metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo o alilo, cada uno sustituido opcionalmente con 0 a 3 sustituyentes R²⁸, o

(ii) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopentilpropilmetilo, ciclopentilmetilo, cada uno sustituido opcionalmente con hasta 3 sustituyentes R²⁸, o

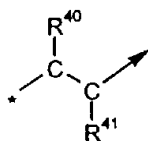
(iii) fenilo, tetrahidropiraniilo, piridinilo, oxetaniilo, pirrolidinilo, acetidinilo o tetrahidrofuraniilo opcionalmente sustituido por 0 a 3 sustituyentes R²⁸;

20 R²⁸ es fenilo; fluoro, cloro; oxo; -OH, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₃, -COOR²⁹; CO-alquilo C₁-C₄-SO₂-alquilo C₁-C₄, -CONR²⁹R³⁰; -NR²⁰R³⁰; -NR²⁰COR³⁰; -NR²⁰COR³⁰; -NR²⁹COOR³⁰; -NR¹⁹S(O)_pR³⁰ y -SO₂NR²⁹R³⁰;

p es un número entero seleccionado de 0, 1 y 2;

R²⁹ y R³⁰ son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de flúor y cloro;

la [Región β] es un elemento de unión de alquilo de la Fórmula parcial (3.0.0):



(3.0.0)

en la que:

"*" es un símbolo que representa el punto de unión del resto de Fórmula parcial (3.0.0) a la Región α ;

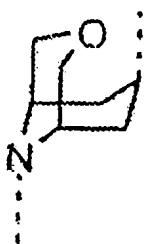
"→" es un símbolo que representa el punto de unión del resto de Fórmula parcial (3.0.0) a la Región γ ;

R^{40} y R^{41} son hidrógeno;

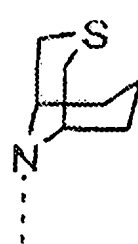
5 la [Región γ] es un resto aza-bicíclico seleccionado del grupo que consisten en las Fórmulas parciales (4.2.17), (4.2.26) y (4.2.27)



(4.2.17)



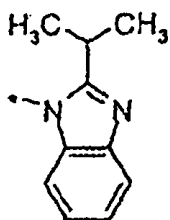
(4.2.26)



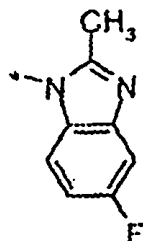
(4.2.27)

en las que las líneas discontinuas indican los puntos de unión;

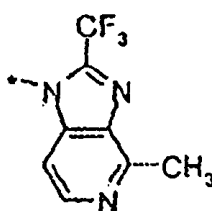
la [Región δ] es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:



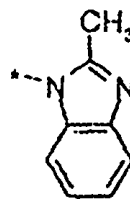
(5.0.35)



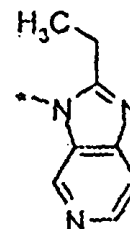
(5.0.36)



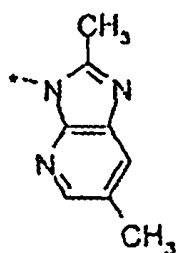
(5.0.37)



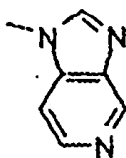
(5.0.38)



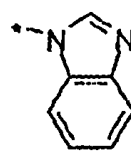
(5.0.39)



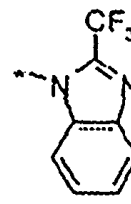
(5.0.40)



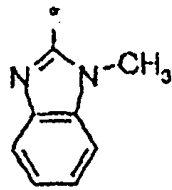
(5.0.41)



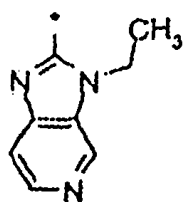
(5.0.42)



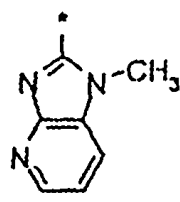
(5.0.43)



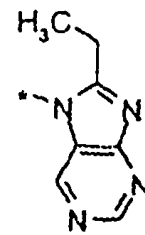
(5.0.44)



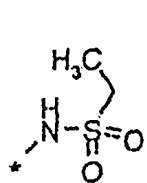
(5.0.45)



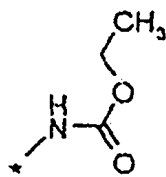
(5.0.46)



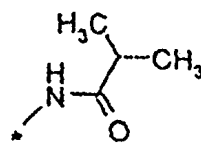
(5.0.47)



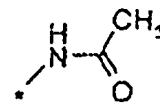
(5.1.15)



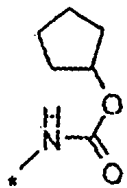
(5.1.16)



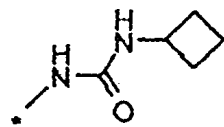
(5.1.17)



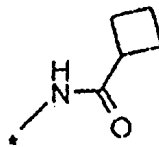
(5.1.18)



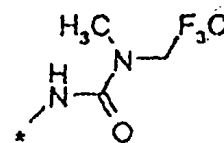
(5.1.19)



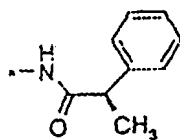
(5.1.20)



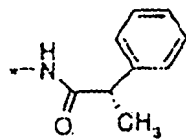
(5.1.21)



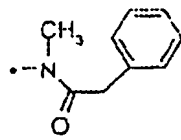
(5.1.22)



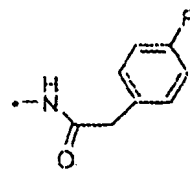
(5.2.1)



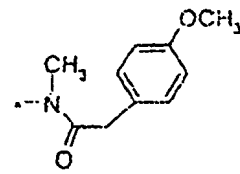
(5.2.2)



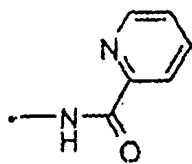
(5.2.3)



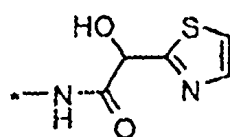
(5.2.4)



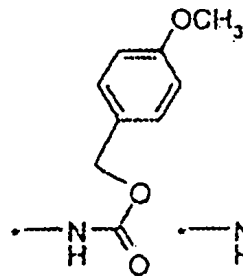
(5.2.5)



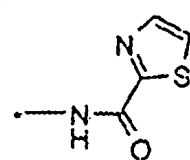
(5.2.6)



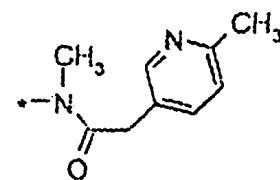
(5.2.7)



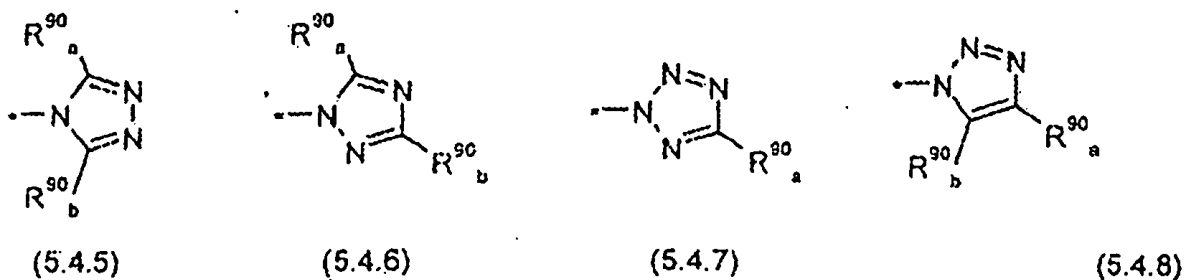
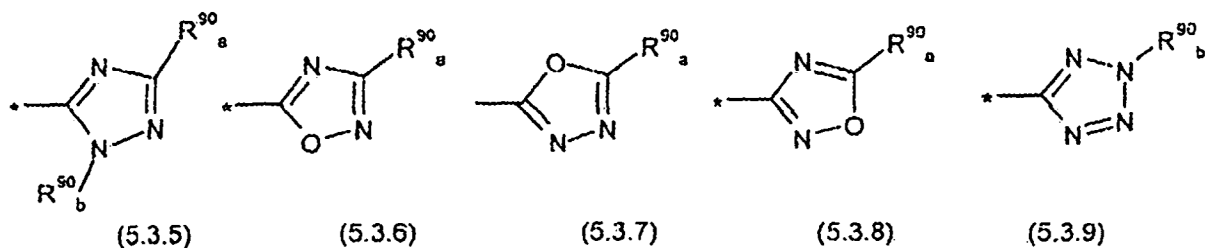
(5.2.8)



(5.2.9)



(5.2.10)



en las que:

5 el símbolo "*" indica el punto de unión de cada uno de los restos de las Fórmulas parciales (5.0.35) a (5.4.8) inclusive, a la Región δ,

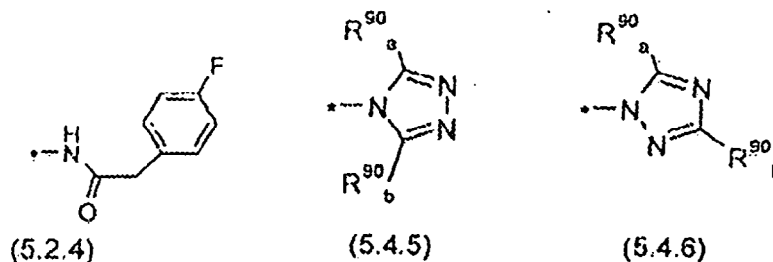
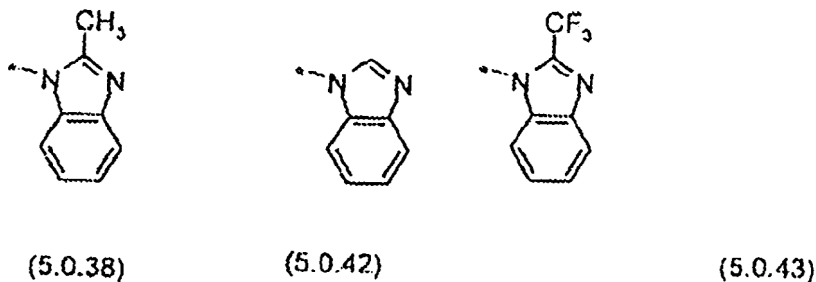
R^{90b} es metilo;

R^{90a} es un miembro seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; -alquilcarbonil (C₁-C₂); -alquil (C₁-C₄); -(CH₂)_n-cicloalquil (C₃-C₇); -alquenil (C₂-C₃); -(CH₂)_n-(fenilo); y -(CH₂)_n-(HET₂),

en las que n es un número entero independientemente seleccionado de 0, 1 y 2;

10 HET₂ es un grupo heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en tienilo; oxazolilo; isoxazolilo; tiazolilo; isotiazolilo; pirazolilo; oxadiazolilo; tiadiazolilo; triazolilo; piridilo; pirazinilo; piridazinilo; pirimidinilo; paratazinilo; y morfolinilo.

2. El compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la [Región δ] es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:



en las que:

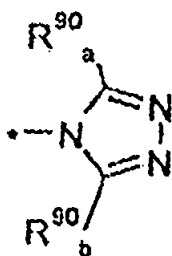
R^{90}_b , R^{90}_a y n son como se definen en la reivindicación 1.

3. El compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la [Región γ] es un resto aza-bicíclico seleccionado del grupo que consiste en Fórmula parcial (4.2.17)

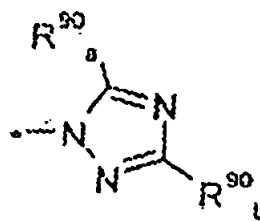


(4.2.17)

4. El compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la [Región δ] es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:



(5.4.5)



(5.4.6)

10

en las que R^{90}_b , R^{90}_a y n son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

5. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, conjuntamente con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. Una composición farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 5 que comprende adicionalmente un inhibidor de proteasa de VIH o un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH.
7. Una composición farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 5 en la que el inhibidor de proteasa de VIH es indinavir, rotonavir, saquinavir, nelfinavir o amprenavir y el inhibidor de transcriptasa inversa del VIH es nevirapina, delavirdina, efavirenz, zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir o adefovir dipivoxil.
8. Una composición farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 5 que comprende adicionalmente un inhibidor de proliferación, un inmunomodulador, interferón, un derivado de interferón, un inhibidor de condensación, un inhibidor de integrasa, un inhibidor de RNAsa H un inhibidor de transcripción viral o un inhibidor de replicación de ARN.
9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8 en la que el inhibidor de proliferación es hidroxiurea, el inmunomodulador es sargamostim, el inhibidor de condensación es AMD3100, T-20, PRO-542, AD-349 o BB-10010 y el inhibidor de integrasa es AR177.
10. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 5 a 9, respectivamente, para usar como un medicamento.
11. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo

25

con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 5 a 9, respectivamente, para usar en la prevención o el tratamiento de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); incluyendo prevención o tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) que surge de la misma.

- 5 12. El uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 5 a 9, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); incluyendo prevención o tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) que resulta de la misma.