

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 457**

51 Int. Cl.:

A01N 43/50 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2010 E 10802932 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2015 EP 2456309**

54 Título: **Derivados de azabicyclo[3,2,1]octilo para su uso en el tratamiento de VIH**

30 Prioridad:

24.07.2009 US 228193 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.03.2016

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
Corporation Service Company, 2711 Centreville
Road, Suite 400
Wilmington, Delaware 19808, US**

72 Inventor/es:

**DUAN, MAOSHENG;
KAZMIERSKI, WIESLAW MIECZYSLAW y
TALLANT, MATTHEW**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 564 457 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

Derivados de azabicyclo[3,2,1]octilo para su uso en el tratamiento de VIH

Antecedentes de la invención

5 El virus de inmunodeficiencia humana ("VIH") es el agente causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida ("SIDA"), una enfermedad caracterizada por la destrucción del sistema inmune, particularmente de las células T + CD4, con susceptibilidad auxiliar a infecciones oportunistas, y su complejo relacionado con el SIDA precursor ("ARC"), un síndrome caracterizado por síntomas tales como linfadenopatía generalizada persistente, fiebre y pérdida de peso.

10 Además de CD4, el VIH requiere un co-receptor para la entrada en células diana. Los receptores de quimiocinas funcionan junto con CD4 como co-receptores para el VIH. Los receptores de quimiocinas CXCR4 y CCR5 se han identificado como los principales co-receptores para VIH-1. CCR5 actúa como un importante co-receptor para la fusión y entrada de VIH macrófago-trópico en células huésped. Se cree que estos receptores de quimioquinas juegan un papel esencial en el establecimiento y difusión de una infección por VIH. Por lo tanto, se cree que los antagonistas de CCR5 son útiles como agentes terapéuticos activos contra VIH.

15 Armour et al., "The Discovery of Tropane-derived CCR5 Receptor Antagonists", Chem. Biol. Drugs Des., volumen 67, 2006 páginas 305-308 describe el desarrollo de un inhibidor de CCR5 a base de piperidina en un análogo derivado de tropano.

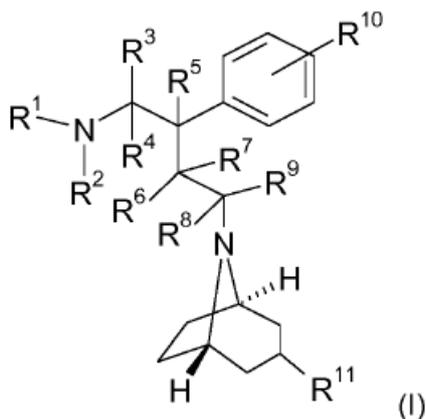
El documento WO99/04794 describe moduladores de amina cíclicos de la actividad del receptor de quimiocinas que inhiben la entrada del VIH en las células diana y que son de valor en el tratamiento y/o prevención de VIH / SIDA.

20 El documento WO2004/055011 describe compuestos heterocíclicos como antagonistas de CCR5 y su uso en la inhibición de la replicación del VIH, la prevención o tratamiento de una infección por VIH, y en el tratamiento de la SIDA resultante.

Se han descubierto ahora compuestos que son útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento de la infección por VIH.

25 Breve descripción de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I)



en la que:

R¹ es

30 (a) S(O)₂R¹² en el que R¹² es alquilo C₁₋₆; haloalquilo; heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo; arilo opcionalmente sustituido con CN o C(O)N(R¹³)₂ en el que R¹³ es hidrógeno; o NR¹⁴ en el que R¹⁴ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

(b) P(O)(OR¹⁵)₂ en el que R¹⁵ es alquilo C₁₋₆; o

(c) C(O)R¹⁴;

35 R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

$R^3 - R^9$ es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} ;

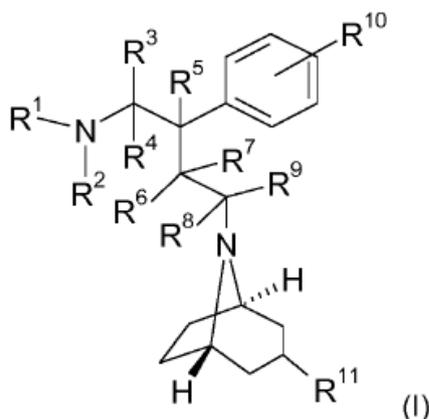
R^{10} es uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-6} ;

- 5 R^{11} es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y $C(O)R^{15}$;
o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

10 Los compuestos de Fórmula (I) son útiles en la inhibición de la replicación del VIH, la prevención de la infección por VIH, el tratamiento de la infección por VIH y en el tratamiento de SIDA y/o ARC. La presente divulgación proporciona además procedimientos para tratar el SIDA, procedimientos de prevención de la infección por VIH, y procedimientos de tratamiento de la infección por VIH como monoterapia o en combinación con otros antivirales, antiinfecciosos, inmunomoduladores, antibióticos o vacunas. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas, que comprenden compuestos de Fórmula (I) que son adecuados para la prevención o el tratamiento de una infección por VIH. La presente divulgación proporciona procesos adicionales para la fabricación de los compuestos de fórmula (I).

15 **Descripción detallada de la invención**

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I)::



en la que:

R^1 es

- 20 (a) $S(O)_2R^{12}$ en el que R^{12} es alquilo C_{1-6} ; haloalquilo; heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo; arilo opcionalmente sustituido con CN o $C(O)N(R^{13})_2$ en el que R^{13} es hidrógeno; o NR^{14} en el que R^{14} es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;
(b) $P(O)(OR^{15})_2$ en el que R^{15} es alquilo C_{1-6} ; o
(c) $C(O)R^{14}$;

25 R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

$R^3 - R^9$ es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{10} es uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-6} ;

- 30 R^{11} es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y $C(O)R^{15}$;
o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) en la que:

R^1 es

- (a) $S(O)_2R^{12}$ en el que R^{12} es alquilo C_{1-6} ; haloalquilo; heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo; arilo

opcionalmente sustituido con CN o C(O)N(R¹³)₂ en el que R¹³ es hidrógeno; o NR¹⁴ en el que R¹⁴ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o

(b) P(O)(OR¹⁵)₂ en el que R¹⁵ es alquilo C₁₋₆;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

5 R³ - R⁹ es hidrógeno;

R¹⁰ es hidrógeno;

R¹¹ es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y C(O)R¹⁵;

o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

10 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) en la que:

R¹ es

(a) S(O)₂R¹² en el que R¹² es arilo opcionalmente sustituido con CN o C(O)N(R¹³)₂ en el que R¹³ es hidrógeno; o NR¹⁴ en el que R¹⁴ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

15 R³ - R⁹ es hidrógeno;

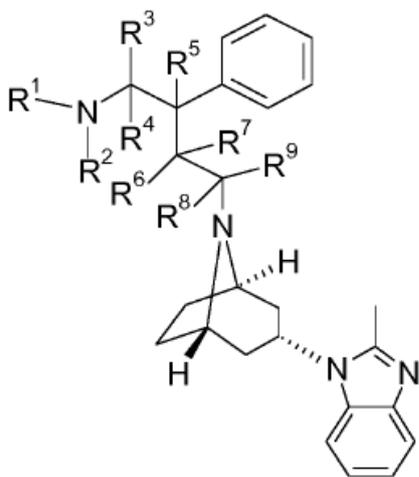
R¹⁰ es hidrógeno;

R¹¹ es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y C(O)R¹⁵;

o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

20 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) en la que R¹¹ es benzimidazolilo o triazolilo.

La invención también proporciona un compuesto de Fórmula (Ia)



(Ia)

en la que:

R¹ es

25 (a) S(O)₂R¹² en el que R¹² es alquilo C₁₋₆; haloalquilo; heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo; arilo opcionalmente sustituido con CN o C(O)N(R¹³)₂ en el que R¹³ es hidrógeno; o NR¹⁴ en el que R¹⁴ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

(b) P(O)(OR¹⁵)₂ en el que R¹⁵ es alquilo C₁₋₆; o

(c) C(O)R¹⁴;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R³ - R⁹ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (Ia) en la que

5 R¹ es

(a) S(O)₂R¹² en el que R¹² es alquilo C₁₋₆; haloalquilo; heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo; arilo opcionalmente sustituido con CN o C(O)N(R¹³)₂ en el que R¹³ es hidrógeno; o NR¹⁴ en el que R¹⁴ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o

(b) P(O)(OR¹⁵)₂ en el que R¹⁵ es alquilo C₁₋₆;

10 R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R³ - R⁹ es hidrógeno;

o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (Ia) en la que

R¹ es

15 (a) S(O)₂R¹² en el que R¹² es arilo opcionalmente sustituido con CN o C(O)N(R¹³)₂ en el que R¹³ es hidrógeno; o NR¹⁴ en el que R¹⁴ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R³ - R⁹ es hidrógeno;

o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

20 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) como se describe más arriba en la que R⁵ es hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁₋₆.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) como se describe más arriba en la que R⁵ es alquilo C₁₋₆.

25 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) como se describe más arriba en la que R⁵ es metilo.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) como se describe más arriba en la que R² es alquilo C₁₋₆.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) como se describe más arriba en la que R² es metilo.

30 La presente invención proporciona un compuesto seleccionados del grupo que consiste en:

N-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}bencenosulfonamida;

N-metil-N-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}bencenosulfonamida;

3-ciano-N-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}bencenosulfonamida;

4-ciano-N-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}bencenosulfonamida;

35 N-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}metanosulfonamida;

3-[[{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}amino)sulfonil]benzamida;

N-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-sulfonamida;

4-[[{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}amino)sulfonil]benzamida;

40 {4-[(4R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}amidofosfato de dimetilo;

2,2,2-trifluoro-N-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}etanosulfonamida;

- N-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}bencenosulfonamida;
 N-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}-4-morfolinosulfonamida;
 N-{4-[(1R,5S)-3-(5-acetil-2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}bencenosulfonamida;
- 5 N-ciclobutil-N'-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}sulfamida;
 N-(4,4-difluorociclohexil)-N'-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}sulfamida;
 4,4-difluoro-N-(4-{(1R,5S)-3-[3-metil-5-(1-metiletil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil)ciclohexanocarboxamida;
- 10 N-(4-{(1R,5S)-3-[3-metil-5-(1-metiletil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}bencenosulfonamida;
 3,3-difluoro-N-(4-{(1R,5S)-3-[3-metil-5-(1-metiletil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil)ciclobutanocarboxamida;
 N-{2-metil-4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}bencenosulfonamida;
- 15 N-metil-N-{2-metil-4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}bencenosulfonamida;
 4,4-difluoro-N-{2-metil-4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}ciclohexanocarboxamida;
- 20 4,4-difluoro-N-metil-N-{2-metil-4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}ciclohexanocarboxamida;
 4,4-difluoro-N-(2-metil-4-{(1R,5S)-3-[3-metil-5-(1-metiletil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}ciclohexanocarboxamida;
 N-(2-metil-4-{(1R,5S)-3-[3-metil-5-(1-metiletil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}bencenosulfonamida;
- 25 N-metil-N-{(2S)-2-metil-4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}bencenosulfonamida;

y sales aceptables farmacéuticamente del mismo.

- 30 El término "alquilo", solo o en combinación con cualquier otro término, se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o cadena ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, n-hexilo y similar.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico saturado o parcialmente saturado compuesto de 3-6 carbonos en cualquier configuración químicamente estable. Los ejemplos de grupos carbocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentil, ciclohexano, y ciclohexenilo.

- 35 El término "arilo", solo o en combinación con cualquier otro término, se refiere a un resto aromático carbocíclico (tal como fenilo o naftilo) que contiene el número especificado de átomos de carbono, preferiblemente de 6-14 átomos de carbono, y más preferiblemente 6-10 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, fluorenilo, antraceno, fenantrenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, fenantridina y similares. A menos que se indique lo contrario, el término "arilo" también incluye cada isómero de posición posible
- 40 de un hidrocarburo radical aromático, tal como en 1-naftilo, 2-naftilo, 5-tetrahidronaftilo, 6-tetrahidronaftilo, 1-fenantridinilo, 2-fenantridinilo, 3-fenantridinilo, 4-fenantridinilo, 7-fenantridinilo, 8-fenantridinilo, 9-fenantridinilo y 10-fenantridinilo. Los ejemplos de radicales arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, fluorenilo, antraceno, fenantrenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, fenantridinilo y similares.

- 45 El término "heterociclo", "heterocíclico" y "heterocíclico" tal como se utiliza aquí, se refieren a un sistema de anillo heterocíclico bicíclico de 8 a 11 miembros o anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros, cualquier anillo de los cuales está saturado, parcialmente saturado o insaturado, y que puede estar benzofusionado opcionalmente si es monocíclico. Cada heterociclo consiste en uno o más átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de los del grupo que consiste del en N, O y S, y en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, e
- 50 incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está

condensado con un anillo de benceno. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier carbono o heteroátomo, a condición de que la unión de como resultado la creación de una estructura estable. Los heterociclos preferidos incluyen heterociclos monocíclicos de 5-7 miembros y heterociclos bicíclicos de 8-10 miembros. Cuando el anillo heterocíclico tiene sustituyentes, se entiende que los sustituyentes pueden estar unidos a cualquier átomo en el anillo, ya sea un heteroátomo o un átomo de carbono, con la condición de que resulte una estructura química estable. "Heteroaromáticos" o "heteroarilo" se incluyen dentro de los heterociclos como se define anteriormente y, en general se refiere a un heterociclo en el que el sistema de anillo es un radical de anillo policíclico o monocíclico aromático que contiene cinco a veinte átomos de carbono, preferiblemente de cinco a diez átomos de carbono, en el que uno o más carbonos del anillo, preferiblemente de uno a cuatro, están cada uno sustituidos por un heteroátomo tal como N, O, S y P. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen heterociclos monocíclicos de 5-6 miembros y heteroarilos bicíclicos de 8-10 miembros. También se incluye dentro del alcance del término "heterociclos", "heterocíclico" o "heterociclilo" un grupo en el que un anillo que contiene un heteroátomo no aromático está fusionado a uno o más anillos aromáticos, tales como en un indolinilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidro-quinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo que contiene heteroátomos no aromáticos. A menos que se indique otra cosa, el término "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" incluye también cada posible isómero de posición de un radical heterocíclico, tales como en 1-indolinilo, 2-indolinilo, 3-indolinilo. Los ejemplos de heterociclos incluyen imidazolilo, imidazolinoilo, imidazolidinilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, indazolilo, indazolinolilo, perhidropiridazilo, piridazilo, piridilo, pirrolilo, pirrolinilo, inilo pirrolid, pirazolilo, pirazinilo, quinoxolilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, piperazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, furilo, thienilo, triazolilo, tiazolilo, carbolinilo, tetrazolilo, tiazolidinilo, benzofuranoilo, benzimidazolilo, sulfona de tiamoorfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, oxopiperidinilo, oxopirrolidinilo, oxoazepinilo, azepinilo, isoxozolilo, isotiazolilo, furazanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tiazolilo, tiadiazolilo, dioxolilo, dioxinilo, oxatiolilo, benzodioxolilo, ditiolilo, tiofenilo, tetrahidrotiofenilo, sulfolanilo, dioxanilo, dioxolanilo, tetrahidrofurodihidrofuranilo, tetrahidropiranodihidrofuranilo, dihidropiranilo, tetrahidrofurofuranilo y tetrahidropiranofuranilo.

El término "heteroátomo" significa nitrógeno, oxígeno, o azufre e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno, tal como N(O) {N⁻-O} y azufre tal como S(O) y S(O)₂ y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico.

Los compuestos de Fórmula (I) y (IIa) son útiles en la inhibición de la replicación del VIH, la prevención de la infección por VIH, el tratamiento de la infección por el VIH y en el tratamiento de SIDA y / o ARC. La presente descripción proporciona además procedimientos de tratar el SIDA, procedimientos de prevención de la infección por el VIH, y procedimientos de tratamiento de la infección por el VIH como mono terapia o en combinación con otros antivirales, antiinfecciosos, inmunomoduladores, antibióticos o vacunas. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas, que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o (IIa) que son adecuados para la prevención o tratamiento de una Infección por VIH. La presente descripción proporciona además procesos para la fabricación de compuesto de Fórmula (I) o (IIa).

El término "cantidad farmacéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la invención que es eficaz en el tratamiento de una infección por VIH, en un paciente ya sea como monoterapia o en combinación con otros agentes.

El término "tratamiento" tal como se utiliza aquí, se refiere al alivio de los síntomas de un trastorno particular en un paciente, o la mejora de una medición comprobable asociada a un trastorno particular, y puede incluir la supresión de recurrencia de los síntomas en un paciente asintomático tal como un paciente en el que una infección viral se ha convertido en latente. El término "profilaxis" se refiere a la prevención de una afección o enfermedad o la prevención de la aparición de síntomas de tal afección o enfermedad, en un paciente. Tal como se utiliza aquí, el término "paciente" se refiere a un mamífero, incluyendo un ser humano. El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo que puede ser administrado a un paciente, junto con un compuesto de Fórmula (I) o (IIa), y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para suministrar una cantidad terapéutica del agente terapéutico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) o (IIa) incluyen aquellas derivadas de bases y ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, glutámico, maleico, mandélico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, orótico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico y benceno sulfónicos. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque no en sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como intermediarios en la obtención de un compuesto de Fórmula (I) o (IIa) o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen metal alcalino (por ejemplo sodio), metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio, NW₄⁺ (en el que W es alquilo C₁₋₄) y otras sales de amina. Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de hidrógeno o un grupo amino incluyen sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido acético, láctico, tartárico, málico, isetiónico, llastobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico y ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto con un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na⁺, NH₄⁺, y

NW₄⁺ (en el que W es un grupo alquilo C₁₋₄).

Las sales de un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) pueden fabricarse por procedimientos conocidos para un experto en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento de un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) con un ácido o base o apropiado en un disolvente apropiado producirá la sal correspondiente.

5 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) para su uso en terapia médica, por ejemplo para el tratamiento o profilaxis de infecciones con HIV y las afecciones correspondientes. La referencia aquí al tratamiento se puede extender a la profilaxis así como el tratamiento de infecciones establecidas, síntomas y afecciones clínicas asociadas tales como complejo relacionado con SIDA (ARC), sarcoma de Kaposi, y demencia por SIDA.

10 La presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una infección por VIH.

De acuerdo a otro aspecto, la presente descripción proporciona un procedimiento para el tratamiento o prevención de los síntomas o efectos de una infección por VIH en un animal infectado, por ejemplo, un mamífero incluyendo un ser humano, que comprende tratar dicho animal con una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de
15 Fórmula (I) o (Ia).

Un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) de acuerdo a la invención también puede usarse en terapia adyuvante en el tratamiento de infecciones por VIH o síntomas o efectos asociados con el VIH, por ejemplo sarcoma de Kaposi.

La presente descripción proporciona además un procedimiento para el tratamiento de una afección clínica en un animal, por ejemplo, un mamífero incluyendo un ser humano cuya condición clínica incluye aquellas que se han debatido anteriormente, que comprende tratar dicho animal con una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I). La presente descripción también incluye un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de cualquiera de las enfermedades o afecciones mencionadas más arriba. En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de cualquiera de las infecciones virales o afecciones mencionadas anteriormente.

25 Un compuesto Fórmula (I) o (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser empleado en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de las infecciones o afecciones anteriores. Las terapias de combinación comprenden la administración de un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, y otro agente farmacéuticamente activo. El/los principio/s activo/s y agentes farmacéuticamente activos pueden administrarse simultáneamente, ya sea en la misma o diferentes composiciones farmacéuticas o secuencialmente en cualquier orden. Las cantidades de el/los principio/s activo/s y agente/s farmacéuticamente activo/s y los tiempos relativos de administración se seleccionarán con el fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado.

Los ejemplos de tales agentes terapéuticos incluyen agentes que son eficaces para el tratamiento de infecciones virales o afecciones asociadas. Entre estos agentes están los nucleósidos acíclicos, por ejemplo aciclovir, valaciclovir, famciclovir, famciclovir y penciclovir, fosfonatos de nucleósidos acíclicos, por ejemplo
35 (S)-1-(3-hidroxi-2-fosfonil-metoxipropil)citosina (HPMPC), ácido [[[2-(6-amino-9H-purin-9-il)etoxi]metil]fosfinilideno]bis(oximetileno)-2,2-dimetilpropanoico (bis-POM PMEA, adefovir dipivoxilo), ácido [[[1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil]fosfónico (tenofovir), y ácido (R)-[[2-(6-amino-9H-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil]fosfónico bis-(isopropoxicarboniloximetil)éster (bis-POC-PMPA), inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos, por ejemplo 3'-azido-3'-deoxitimidina (AZT, zidovudina), 2',3'-dideoxicitidina (ddC, zalcitabina), 2',3'-dideoxiadenosina, 2',3'-dideoxiinosina (ddl, didanosina), 2',3'-didehidrotimidina (d4T, stavudina), (-)-(-)-cis-1-(2-hidroximetil)-1,3-oxatiolano 5-il)-citosina (lamivudine), cis-1-(2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il)-5-fluorocitosina (FTC), (-)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9 H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol (abacavir), y ribavirin, inhibidores de proteasa, por ejemplo indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, saquinavir, fosamprenavir, lopinavir, tipranavir, interferones tal como α -interferon, inmunomoduladores tal como interleuquina II o timosina, factores estimulantes de colonias de granulocitos macrófagos, eritropoyetina, CD₄ soluble y derivados de los mismos manipulados genéticamente, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI), por ejemplo nevirapina (BI-RG-587), alfa-((2-acetil-5-metilfenil)amino)-2,6-dicloro-bencenoacetamida (lovirida), monometanosulfonato de 1-[3-(isopropilamino)-2-piridil]-4-[5-(metanosulfonamida)-1H-indol-2-ilcarbonil]piperazina (delavirdina), (S) (S) cloro-4-(ciclopropiletinil)-1,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (efavirenz, DMP 266), rilpivirina, inhibidores de integrasa, o inhibidores de la fusión, por ejemplo T-20 y T-1249.

La presente descripción incluye además el uso de un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) en la fabricación de un medicamento para la administración simultánea o secuencial con al menos otro agente terapéutico, tal como los definidos más adelante.

55 Un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) puede administrarse con un agente conocido para inhibir o reducir el metabolismo de compuestos, por ejemplo ritonavir. De acuerdo con ello, la presente descripción proporciona un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad como se ha descrito anteriormente mediante la administración de un compuesto de fórmula (I) o (Ia) en combinación con un inhibidor metabólico. Tal combinación

se puede administrar simultáneamente o secuencialmente.

En general, una dosis adecuada para cada una de las afecciones mencionadas anteriormente estará en el intervalo de, por ejemplo, 0,01 a 250 mg por kilogramo de peso corporal del receptor (por ejemplo, un ser humano) por día, en el intervalo de 0, 1 a 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, en el rango de 0,5 a 30 mg por kilogramo de peso corporal por día o en el intervalo de 1,0 a 20 mg por kilogramo de peso corporal por día. A menos que se indique lo contrario, todos los pesos del principio activo se calculan como el compuesto original de Fórmula (I) o (Ia); para las sales o ésteres de los mismos, los pesos se incrementarían proporcionalmente. La dosis deseada puede presentarse como una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más sub-dosis administradas en intervalos apropiados durante todo el día. En algunos casos la dosis deseada puede darse en días alternativos. Estas subdosis pueden administrarse en formas de dosificación unitarias, por ejemplo, conteniendo de 10 a 1000 mg o de 50 a 500 mg, de 20 a 500 mg, o 50 a 400 mg del principio activo por forma de dosificación unitaria.

Si bien es posible que el principio activo se administre solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Las composiciones de la presente invención comprenden al menos un principio activo, como se define anteriormente, junto con uno o más vehículos aceptables del mismo y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Cada vehículo debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para el paciente.

Las composiciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo transdérmica, bucal y sublingual), administración vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, y intravítrea). Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Tales procedimientos representan una característica adicional de la presente descripción e incluyen la etapa de asociar los principios activos con el vehículo, que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan asociando uniforme e íntimamente los principios activos con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y a continuación, si es necesario, formar el producto

La presente divulgación incluye además una composición farmacéutica como se ha definido más arriba en la que un compuesto de la presente invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y otro agente terapéutico se presentan por separado el uno del otro como un kit de piezas.

Las composiciones adecuadas para administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos adaptados para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período prolongado de tiempo. Tales parches contienen adecuadamente el compuesto activo 1) en una solución acuosa opcionalmente tamponada o 2) disuelto y / o dispersado en un adhesivo o 3) dispersado en un polímero. Una concentración adecuada del compuesto activo es de aproximadamente 1% a 25%, preferiblemente de aproximadamente 3% a 15%. Como una posibilidad particular, el compuesto activo se puede suministrar desde el parche por electrotransporte o iontoforesis como se describe generalmente en Pharmaceutical Research 3 (6), 318 (1986).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, comprimidos oblongos, sobres o comprimidos conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de los principios activos; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido puede fabricarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar por compresión en una máquina adecuada de los ingredientes activos en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante (por ejemplo povidona, gelatina, hidroxipropil metil celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo almidón glicolato de sodio, povidona reticulada, sódica reticulada carboximetil celulosa) tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse moldeando una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte en una máquina adecuada. Los comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos o ranurados y pueden formularse de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada de los principios activos utilizando en el mismo, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Los comprimidos pueden proporcionarse opcionalmente con un recubrimiento entérico, para proporcionar la liberación en partes del intestino distintas del estómago.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden los principios activos en una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o composiciones farmacéuticas de pulverización que contienen además del ingrediente activo vehículos tales como se conocen en la técnica por ser apropiados.

Las composiciones farmacéuticas para la administración rectal pueden presentarse como un supositorio con un

vehículo adecuado que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato u otros materiales utilizados comúnmente en la técnica. Los supositorios se pueden formar convenientemente por mezcla de la combinación activa con el/los vehículo/s ablandado/s o fundido/s seguido por enfriamiento y conformación en moldes.

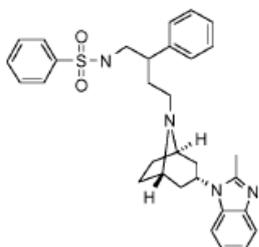
5 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles, isotónicas, acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la composición farmacéutica sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes; y liposomas u otros sistemas de micropartículas que están diseñados para dirigir el compuesto a los componentes sanguíneos o uno o más órganos. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en recipientes cerrados de múltiples dosis o dosis unitarias, por ejemplo, ampollas y viales, y pueden almacenarse en un estado liofilizado (lioofilizado) que requiere sólo la adición de vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes del uso. 10 Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.

15 Las composiciones farmacéuticas de dosificación unitaria incluyen aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis diaria de los principios activos, como se ha recitado, o una fracción apropiada de la misma.

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de composición farmacéutica en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes adicionales tales como edulcorantes, espesantes y agentes aromatizantes.

20 Los siguientes ejemplos están destinados sólo para ilustración y no están concebidos a limitar el alcance de la invención en modo alguno.

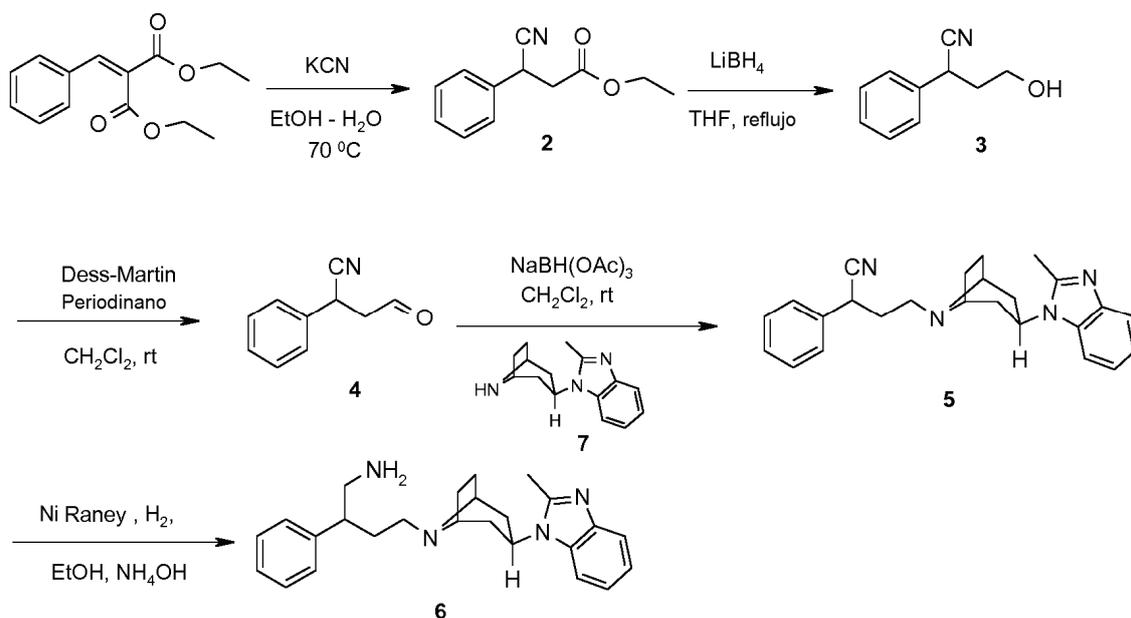
Ejemplo 1: N-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}bencenosulfonamida



25 A una solución del intermediario **6** (105 mg, 0,27 mmol) en CH_2Cl_2 (3,0 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,68 mmol) seguido por cloruro de fenilsulfonilo (0,045 ml, 0,34 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-5% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ para dar el compuesto del título (80 mg, 56% de rendimiento) como un sólido blanco.

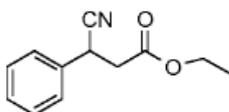
30 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,70 - 7,78 (m, 3 H), 7,53 - 7,64 (m, 3 H), 7,49 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,25 - 7,31 (m, 2 H), 7,16 - 7,22 (m, 3 H), 7,07 - 7,16 (m, 2 H), 4,54 - 4,67 (m, 1 H), 3,21 - 3,29 (m, 2 H), 2,80 - 3,00 (m, 3 H), 2,51 (s, 3 H), 2,29 - 2,44 (m, 2 H), 1,85 - 2,01 (m, 5 H), 1,79 (t, J = 12,28 Hz, 2 H), 1,52 - 1,68 (m, 3 H). HRMS: (M + H) $^+$ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ + H, 529,2632; experimental: 529,2632.

Preparación del intermediario **6**



Intermediario 2

3-ciano-3-fenilpropanoato de etilo

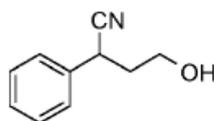


- 5 A una solución de (fenilmetilideno)propanodioato de dietilo (15,0 g, 60,4 mmol) en etanol (150 ml) y agua (18 ml) se añadió cianuro de potasio (4,3 g, 66,4 mmol) y la solución se calentó hasta 70 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico (900 ml), se lavó con agua (900 ml) seguido por salmuera y se secó la capa orgánica (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar 2 (9,01 g, 73% de rendimiento) como un sólido blanco.
- 10 1 H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) d ppm 7,27 - 7,49 (m, 5 H) 4,50 (dd, J=8,61, 6,05 Hz, 1 H) 4,06 (q, J=7,09 Hz, 2 H) 3,03 - 3,17 (m, 1 H) 2,85 - 3,01 (m, 1 H) 1,14 (t, J=7,15 Hz, 3 H).

ES-LCMS: m/z 204,13 (M + H)⁺.

Intermediario 3

4-hidroxi-2-fenilbutanonitrilo

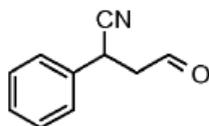


- 15
- 20 A una solución de 3-ciano-3-fenilpropanoato de etilo 2 (8,0 g, 39,4 mmol) en THF seco (200 ml) se añadió LiBH₄ como una solución 2M en THF (40 ml) y la solución se calentó hasta 65 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en NaHCO₃ saturado (800 ml) y se agitó durante 10 minutos y se extrajo con EtOAc (2 x 600 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 20 - 75% hexanos/acetato de etilo para dar 3 (3,72 g, 59% de rendimiento) como un aceite transparente.

1 H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) d ppm 7,23 - 7,44 (m, 5 H) 4,75 (t, J=4,94 Hz, 1 H) 4,19 (dd, J=8,97, 6,59 Hz, 1 H) 3,33 - 3,55 (m, 2 H) 1,78 - 2,12 (m, 2 H). ES-LCMS: m/z 162,12 (M + H)⁺.

Intermediario 4

- 25 4-oxo-2-fenilbutanonitrilo

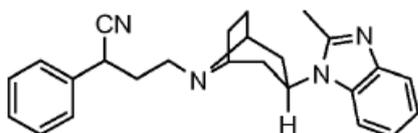


5 A una solución de 4-hidroxi-2-fenilbutanonitrilo **3** (2,0 g, 12,4 mmol) en CH₂Cl₂ seco (100 ml) se añadió Dess-Martin Periodinano (10,5 g, 24,8 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se vertió en una solución acuosa de Na₂S₂O₃ (350 ml) y NaHCO₃ saturado (200 ml) y se agitó durante 10 minutos. Se extrajo la solución con CH₂Cl₂ (2 x 200 ml), las capas orgánicas se combinaron y se secaron (MgSO₄) y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 20 - 75% hexanos/acetato de etilo para dar **4** (1,75 g, 89% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.

1 H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) d ppm 9,63 (s, 1 H) 7,24 - 7,53 (m, 5 H) 4,54 (dd, J=8,71, 5,59 Hz, 1 H) 3,15 (d, J=5,68 Hz, 1 H) 3,10 (d, J=5,50 Hz, 1 H). ES-LCMS: m/z 158,19 (M - H)⁻.

10 Intermediario **5**

4-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutanonitrilo



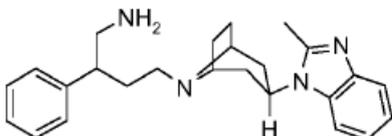
15 A una solución de 4-oxo-2-fenilbutanonitrilo **4** (375 mg, 2,3 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20 ml), se añadió 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazol **7** (660 mg, 2,6 mmol) preparado como se describió previamente en el documento WO 2000/038680 A1 seguido por la adición de NaBH(OAc)₃ (1,0 g, 4,6 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La reacción se vertió en solución acuosa de K₂CO₃ (50 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-10% acetato de etilo/metanol para producir **5** (618 mg, 70% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

20 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) d ppm 7,35 - 7,51 (m, 6 H) 7,26 - 7,35 (m, 1 H) 7,00 - 7,16 (m, 2 H) 4,67 - 4,83 (m, 1 H) 4,36 (dd, J=8,33, 5,59 Hz, 1 H) 3,32 (br. s., 2 H) 2,50 (s, 3 H) 2,24 (t, J=6,23 Hz, 2 H) 1,98 - 2,11 (m, 3 H) 1,87 - 1,98 (m, 1 H) 1,82 (t, J=12,45 Hz, 2 H) 1,59 - 1,75 (m, 2 H). ES-LCMS: m/z 385,35 (M + H)⁺.

1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazol **7** puede fabricarse de acuerdo a procedimientos divulgados en el documento WO 2004/054974 o Journal of Medicinal Chemistry (2008), 51(20), 6538-6546.

25 Intermediario **6**

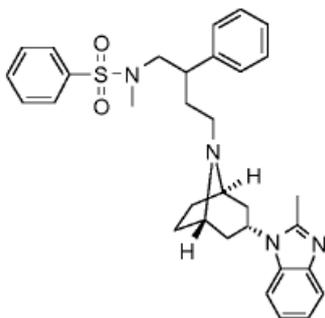
4-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenil-1-butanamina



30 A una solución de 4-[3-(2-metil-1 H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutanonitrilo **5** (610 mg, 1,6 mmol) en etanol absoluto (20 ml) se añadió amoníaco acuoso concentrado (3,5 ml) seguido por una espátula de níquel Raney y se hidrogenó la mezcla en un aparato Fischer-Porter a 340 kPa durante 18 horas después de lo cual se descubrió que la reacción estaba completa por TLC. La reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío para dar **6** (613 mg, 99% de rendimiento) como un sólido blanco que se utilizó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

35 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) d ppm 7,47 (d, J=7,15 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=7,33 Hz, 2 H) 7,15 - 7,26 (m, 3 H) 7,10 (dd, J=16,04, 1,19 Hz, 2 H) 4,49 - 4,68 (m, 1 H) 2,73 (br. s., 2 H) 2,56 - 2,67 (m, 1 H) 2,25 - 2,42 (m, 4 H) 1,86 - 2,15 (m, 8 H) 1,71 - 1,86 (m, 3 H) 1,54 - 1,71 (m, 4 H). ES-LCMS m/z 389,34 (M + H)⁺.

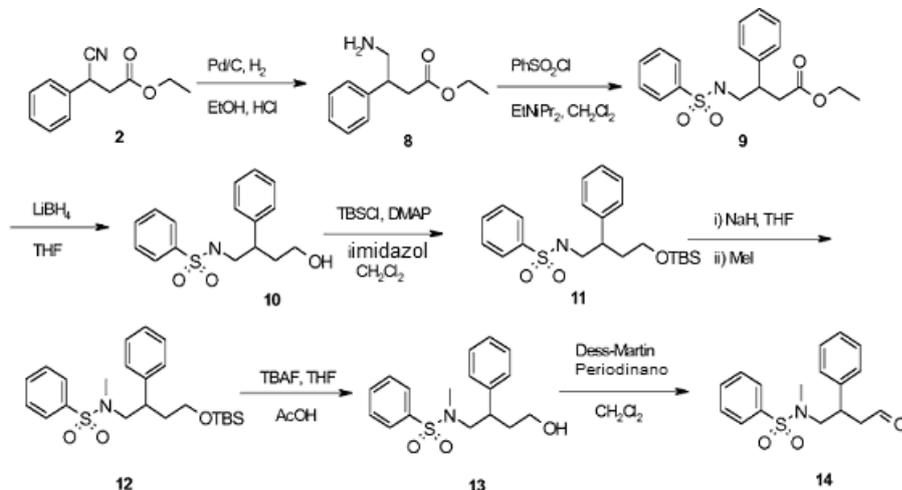
Ejemplo 2: N-metil-N-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil} benzenosulfonamida



5 A una solución del intermediario **14** (90 mg, 0,28 mmol) en CH_2Cl_2 seco (3 ml), se añadió 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazol **7** (660 mg, 2,6 mmol) seguido por la adición de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (120 mg, 0,56 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La reacción se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se combinaron y se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0 - 10% acetato de etilo/metanol para producir el compuesto del título (95 mg, 63% de rendimiento) como un sólido blanco.

10 ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 7,72 (d, $J = 7,51$ Hz, 2 H), 7,64 - 7,69 (m, 1 H), 7,59 (t, $J = 7,92$ Hz, 2 H), 7,49 (d, $J = 7,94$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J = 7,91$ Hz, 1 H), 7,19 - 7,34 (m, 6H), 7,06 - 7,15 (m, 2 H), 4,56 - 4,67 (m, 1 H), 3,19 - 3,29 (m, 3 H), 3,01 - 3,16 (m, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,30 - 2,44 (m, 3 H), 2,04 (t, $J = 6,97$ Hz, 2 H), 1,93 - 1,99 (m, 3 H), 1,76 - 1,87 (m, 3 H), 1,59 - 1,70 (m, 4 H). HRMS: (M + H)⁺ calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ + H, 543,2788; experimental, 543,2789.

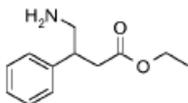
Preparación del intermediario **14**



15

Intermediario **8**

Hidrocloreto de 4-amino-3-fenilbutanoato de etilo

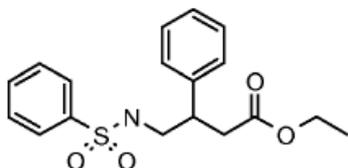


20 A una solución de 3-ciano-3-fenilpropanoato de etilo **2** (9,27 g, 45,6 mmol) en etanol (70 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (2,4 ml) seguido por 10% paladio sobre carbono (1,0 g) y la reacción se hidrogenó a 544 kPa durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El residuo se trituró en éter y se filtró para dar **2** (4,97 g en 2 cosechas, 45%) como un sólido blanco.

25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,85 (br. s., 3 H) 7,16 - 7,38 (m, 5 H) 3,91 (qd, $J=7,09$, 2,75 Hz, 2 H) 3,05 - 3,17 (m, 1 H) 2,95 - 3,04 (m, 1 H) 2,88 (dd, $J=15,95$, 5,50 Hz, 1 H) 2,61 (dd, $J=16,04$, 9,62 Hz, 1 H) 1,01 (t, $J=7,15$ Hz, 3 H). ES-LCMS: m/z 208,33 (M + H)⁺.

Intermediario 9

3-fenil-4-[(fenilsulfonyl)amino]butanoato de etilo

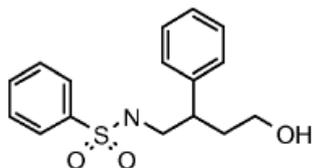


5 A una suspensión de hidrocloreto de 4-amino-3-fenilbutanoato de etilo **8** (3,0 g, 12,3 mmol) en CH₂Cl₂ seco (60 ml) se añadió cloruro de fenilsulfonilo (1,6 ml, 12,3 mmol) seguido por diisopropiletilamina (6,5 ml, 36,9 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La reacción se vertió en CH₂Cl₂ y se lavó con HCl 0,1 N y se secó la capa orgánica (MgSO₄) y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10-60% hexanos/acetato de etilo para dar **9** (3,94 g, 92%).

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,71 (d, 3 H) 7,51 - 7,64 (m, 3 H) 7,21 - 7,29 (m, 2 H) 7,10 - 7,21 (m, 3 H) 3,87 (qd, J=7,09, 2,93 Hz, 2 H) 3,06 - 3,18 (m, 1 H) 2,90 (br. s., 2 H) 2,74 (dd, J=15,76, 5,50 Hz, 1 H) 0,99 (t, J=7,15 Hz, 3 H) ES-LCMS: m/z 348,22 (M + H)⁺.

Intermediario 10

N-(4-hidroxi-2-fenilbutil)bencenosulfonamida

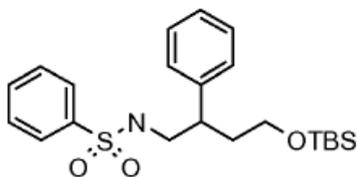


15 A una solución de 3-fenil-4-[(fenilsulfonyl)amino]butanoato de etilo **9** (3,94 g, 11,3 mmol) en THF seco (100 ml) se añadió borohidruro de litio como una solución 2M en THF (11,3 ml) y la reacción se calentó hasta 65 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en tampón acuoso pH 8 (400 ml) y se agitó durante 10 minutos. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y se secó la capa orgánica (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar **10** en rendimiento cuantitativo como un aceite transparente.

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,69 (d, J=7,33 Hz, 2 H) 7,44 - 7,62 (m, 4 H) 7,18 - 7,29 (m, 2 H) 7,11 - 7,18 (m, 1 H) 7,08 (d, J=7,14 Hz, 2 H) 4,31 (t, J=4,94 Hz, 1 H) 3,10 - 3,20 (m, 1 H) 3,00 - 3,10 (m, 1 H) 2,84 (t, J=6,13 Hz, 2 H) 2,69 - 2,81 (m, 1 H) 1,74 - 1,87 (m, 1 H) 1,42 - 1,59 (m, 1 H). ES-LCMS: m/z 306,13 (M + H)⁺.

Intermediario 11

N-(4-[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)-2-fenilbutil)bencenosulfonamida

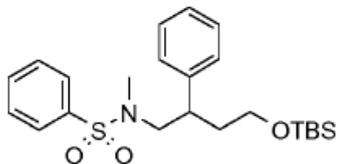


25 A una solución de N-(4-hidroxi-2-fenilbutil)bencenosulfonamida **10** (3,45 g, 11,3 mmol) en CH₂Cl₂ seco (70 ml) se añadió imidazol (1,92 g, 28,2 mmol), 4-dimetilaminopiridina (160 mg, 1,3 mmol) y cloruro de terc-butildimetilsililo (2,21 g, 14,7 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos. La reacción se vertió en CH₂Cl₂ y se lavó secuencialmente con K₂CO₃ acuoso y agua. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5-50% hexanos/acetato de etilo para dar **11** (4,17 g, 88%).

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,73 (d, J=7,02 Hz, 2 H) 7,48 - 7,68 (m, 4 H) 7,26 (d, J=7,62 Hz, 2 H) 7,15 - 7,22 (m, 1 H) 7,12 (d, J=7,02 Hz, 2 H) 3,34 - 3,44 (m, 1 H) 3,18 - 3,29 (m, 1 H) 2,90 (br. s., 2 H) 2,76 - 2,86 (m, 1 H) 1,82 - 1,95 (m, 1 H) 1,54 - 1,66 (m, 1 H) 0,80 (s, 9 H) -0,10 (d, J=5,82 Hz, 6 H). ES-LCMS: 420,15 m/z (M + H)⁺.

35 Intermediario 12

N-(4-[[1,1-dimetiletil](dimetil)silil]oxi)-2-fenilbutil)-N-metilbencenosulfonamida

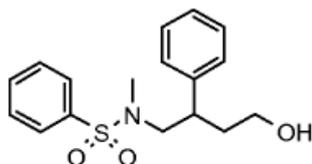


5 A una solución de N-(4-[[1,1-dimetiletil](dimetil)silil]oxi)-2-fenilbutil)bencenosulfonamida **11** (419 mg, 1,0 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió hidruro de sodio (48 mg, 1,2 mmol) como una suspensión al 60% en aceite mineral y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió yoduro de metilo (0,25 ml, 4,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió NaHCO₃ saturado y la reacción se agitó durante 10 minutos. La reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, la capa acuosa se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar **12** en rendimiento cuantitativo como un aceite amarillo.

10 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) d ppm 7,62 - 7,74 (m, 3 H) 7,53 - 7,62 (m, 2 H) 7,25 - 7,34 (m, 2 H) 7,14 - 7,24 (m, 3 H) 3,38 - 3,50 (m, 2 H) 3,12 - 3,23 (m, 1 H) 2,95 - 3,08 (m, 2 H) 2,52 (s, 3 H) 1,89 (br. s., 1 H) 1,66 (br. s., 1 H) 0,81 (s, 6 H) -0,08 (d, J=5,68 Hz, 9 H). ES-LCMS: 434,20 m/z (M + H)⁺.

Intermediario **13**

N-(4-hidroxi-2-fenilbutil)-N-metilbencenosulfonamida

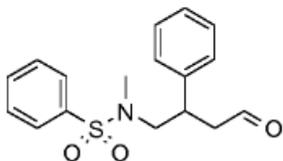


15 A una solución de N-(4-[[1,1-dimetiletil](dimetil)silil]oxi)-2-fenilbutil)-N-metilbencenosulfonamida **12** (432 mg, 1,0 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió ácido acético glacial (0,75 ml) seguido por fluoruro de tetrabutilamonio como una solución 1 M en THF (1,5 ml) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se vertió en saturado NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar **13** en rendimiento cuantitativo.

20 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) d ppm 7,62 - 7,74 (m, 3 H) 7,52 - 7,62 (m, 2 H) 7,23 - 7,33 (m, 2 H) 7,14 - 7,24 (m, 3 H) 4,38 (t, J=5,13 Hz, 1 H) 3,09 - 3,27 (m, 3 H) 2,93 - 3,08 (m, 2 H) 2,52 (s, 3 H) 1,84 (br. s., 1 H) 1,64 (br. s., 1 H). ESLCMS: 320,11 m/z (M + H)⁺.

Intermediario **14**

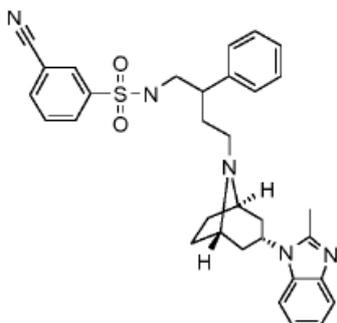
N-metil-N-(4-oxo-2-fenilbutil)bencenosulfonamida



30 A una solución de N-(4-hidroxi-2-fenilbutil)-N-metilbencenosulfonamida **13** (317 mg, 1,0 mmol) en CH₂Cl₂ seco (12 ml) se añadió Dess-Martin Periodinano (840 mg, 2,0 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 1,5 horas. La reacción se vertió en una solución acuosa de Na₂S₂O₃ (30 ml) y NaHCO₃ (15 ml) saturado y se agitó durante 10 minutos. Se extrajo la solución con CH₂Cl₂, las capas orgánicas se combinaron y se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10 - 70% hexanos/acetato de etilo para dar **14** (269 mg, 85% de rendimiento) como un aceite transparente.

35 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) d ppm 9,59 (t, J=1,65 Hz, 1 H) 7,63 - 7,76 (m, 3 H) 7,53 - 7,63 (m, 2 H) 7,24 - 7,36 (m, 4 H) 7,15 - 7,24 (m, 1 H) 3,45 - 3,59 (m, 1 H) 3,11 - 3,20 (m, 1 H) 3,01 (dd, J=13,20, 7,52 Hz, 1 H) 2,86 (dd, J=5,96, 1,37 Hz, 1 H) 2,73 (dd, J=8,34, 2,11 Hz, 1 H) 2,56 (s, 3 H).

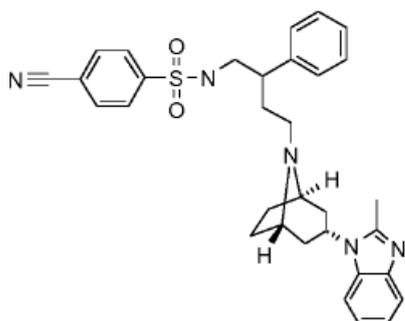
Ejemplo 3: 3-ciano-N-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}bencenosulfonamida



5 A una solución de cloruro de 3-cianobencenosulfonilo (39 mg, 0,19 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1 ml) se añadió una solución del intermediario **6** (75 mg, 0,19 mmol) en CH_2Cl_2 seco (2 ml) seguido por diisopropiletilamina (0,085 ml, 0,48 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-5% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ para dar el compuesto del título (77 mg, 73% de rendimiento) como un sólido blanco.

10 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,08 (d, J = 8,98 Hz, 2 H), 8,02 (d, J = 8,25 Hz, 1 H), 7,93 (t, J = 5,87 Hz, 1 H), 7,76 (t, J = 7,88 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,23 - 7,29 (m, 2 H), 7,14 - 7,21 (m, 3 H), 7,06 - 7,13 (m, 2 H), 4,53 - 4,65 (m, 1 H), 3,19 - 3,29 (m, 2 H), 2,95 - 3,09 (m, 2 H), 2,78 - 2,87 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 2,28 - 2,42 (m, 2 H), 1,89 - 2,01 (m, 4 H), 1,74 - 1,88 (m, 3 H), 1,52 - 1,67 (m, 3 H). HRMS: (M + H) $^+$ calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ + H, 554,2584; experimental, 554,2586.

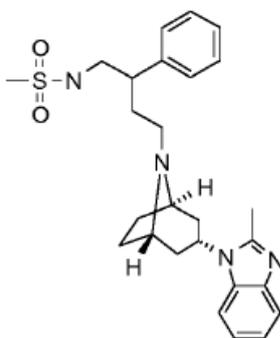
Ejemplo 4: 4-ciano-N-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil} bencenosulfonamida



15 A una solución de cloruro de 4-cianobencenosulfonilo (39 mg, 0,19 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1 ml) se añadió a solución del intermediario **6** (75 mg, 0,19 mmol) en CH_2Cl_2 seco (2 ml) seguido por diisopropiletilamina (0,085 ml, 0,48 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-5% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ para dar el compuesto del título (80 mg, 76% de rendimiento) como un sólido blanco.

20 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,00 - 8,05 (m, señales superpuestas, 3 H), 7,87 (d, J = 8,61 Hz, 2 H), 7,48 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,26 (t, J = 7,15 Hz, 2 H), 7,14 - 7,21 (m, 3 H), 7,06 - 7,14 (m, 2 H), 4,53 - 4,65 (m, 1 H), 3,19 - 3,28 (m, 2H), 2,92 - 3,06 (m, 2 H), 2,80 - 2,88 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 2,28 - 2,42 (m, 2 H), 1,90 - 2,00 (m, 4 H), 1,74 - 1,88 (m, 3 H), 1,52 - 1,68 (m, 3 H). HRMS: (M + H) $^+$ calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ + H, 554,2584; experimental, 554,2588.

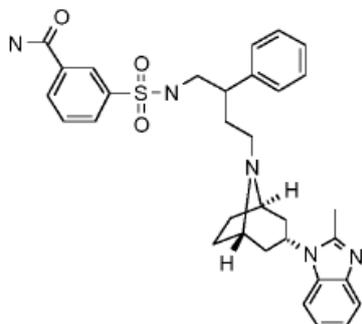
25 **Ejemplo 5: N-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}metanosulfonamida**



5 A una solución del intermediario **6** (60 mg, 0,15 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1,5 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,065 ml, 0,38 mmol) y la reacción se enfrió hasta 0 °C. Una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,012 ml, 0,15 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml) se añadió y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-5% CH₂Cl₂/MeOH para dar el compuesto del título (46 mg, 66% de rendimiento) como un sólido blanco.

10 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,46 (d, J = 7,51 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 7,87 Hz, 1 H), 7,29 (t, J = 7,33 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 7,14 Hz, 2 H), 7,18 (t, J = 7,14 Hz, 1 H), 7,00 - 7,12 (m, 3 H), 4,53 - 4,65 (m, 1 H), 3,05 - 3,19 (m, 2 H), 2,84 - 2,93 (m, 1 H), 2,72 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 2,27 - 2,42 (m, 2 H), 1,98 - 2,06 (m, 2 H), 1,87 - 1,98 (m, 3 H), 1,77 (t, J = 11,35 Hz, 2 H), 1,56 - 1,67 (m, 3 H). HRMS: (M + H)⁺ calculado para C₂₆H₃₄N₄O₂S + H, 467,2481; experimental, 467,2487.

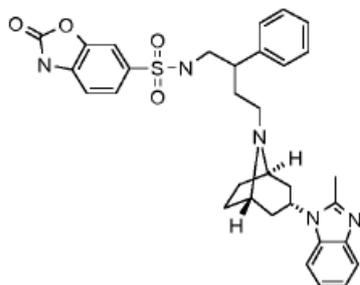
Ejemplo 6: 3-[[4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil]amino]sulfonil]benzamida



15 El compuesto del título del ejemplo **3** (65 mg, 0,12 mmol) se disolvió en acetona (1 ml) y agua (0,5 ml). A la solución se añadió peróxido hidrógeno de urea (110 mg, 1,2 mmol) seguido por K₂CO₃ (5 mg, 0,036 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual la reacción se encontró que estaba casi completa por LC-MS. La reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por HPLC de fase inversa eluyendo con 10-90% agua/acetonitrilo/0,1% TFA. El
20 compuesto del título (37 mg, 54% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco (de base libre con K₂CO₃).

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,24 (s, 1 H) 8,16 (br. s., 1 H) 8,05 (d, J=7,69 Hz, 1 H) 7,85 (d, J=7,87 Hz, 1 H) 7,79 (t, J=5,68 Hz, 1 H) 7,61 (t, J=7,69 Hz, 1 H) 7,55 (br. s., 1 H) 7,46 (d, J=7,51 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=7,69 Hz, 1 H) 7,24 (t, J=7,14 Hz, 2 H) 7,10 - 7,20 (m, 3 H) 7,08 (t, J=7,97 Hz, 2 H) 4,48 - 4,64 (m, 1 H) 3,13 - 3,25 (m, 2 H) 2,85 - 3,06 (m, 2 H) 2,79 (br. s., 2 H) 2,47 (s, 3 H) 2,24 - 2,42 (m, 2 H) 1,91 (d, J=6,59 Hz, 4 H) 1,43 - 1,68 (m, 2 H). HRMS: (M + H)⁺ calculado para C₃₂H₃₇N₅O₃S + H, 572,2695; experimental, 572,2687.

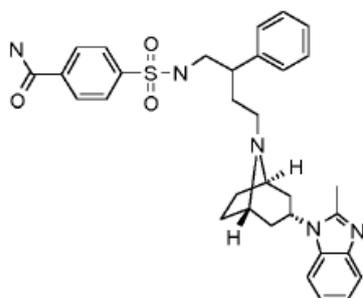
Ejemplo 7: N-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-sulfonamida



5 A una solución de cloruro de 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-sulfonilo (35 mg, 0,15 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1 ml) se añadió a solución del intermediario **6** (60 mg, 0,15 mmol) en CH_2Cl_2 seco (2 ml) seguido por diisopropiletilamina (0,065 ml, 0,38 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-5% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, seguido por HPLC de fase inversa eluyendo con 10-90% agua/acetonitrilo/0,1% TFA para dar el compuesto del título (56 mg, 53% de rendimiento) como la sal de TFA.

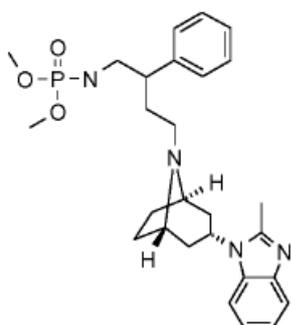
10 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,11 (s, 1 H) 9,21 (br. s., 1 H) 7,74 (d, $J=5,49$ Hz, 2 H) 7,66 (s, 1 H) 7,49 - 7,59 (m, 2 H) 7,46 (br. s., 2 H) 7,28 (t, $J=7,23$ Hz, 2 H) 7,18 (t, $J=8,88$ Hz, 3 H) 5,04 (br. s., 1 H) 3,95 - 4,16 (m, 2 H) 2,80 - 3,05 (m, 2 H) 2,69 (s, 3 H) 2,17 (br. s., 3 H). HRMS: $(M + H)^+$ calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4\text{S} + \text{H}$, 586,2488; experimental, 586,2480.

Ejemplo 8: 4-[(4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil)amino]sulfonil] benzamida



15 A una suspensión del compuesto del título del ejemplo **4** (63 mg, 0,11 mmol) en *t*-butanol (1 ml) se añadió NaOH 1 M (0,28 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido por calentamiento hasta 80 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo y solución tampón pH 8. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por HPLC de fase inversa eluyendo con 10-90% agua/acetonitrilo/0,1% TFA. El compuesto del título (40 mg, 63% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco (base libre con K_2CO_3). ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 8,13 (s, 1 H), 8,00 (d, $J = 8,43$ Hz, 2 H), 7,79 - 7,87 (m, 3 H), 7,58 (s, 1 H), 7,48 (d, $J = 7,33$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J = 8,07$ Hz, 1 H), 7,24 - 7,31 (m, 2 H), 7,15 - 7,23 (m, 3 H), 7,06 - 7,14 (m, 2 H), 4,53 - 4,65 (m, 1 H), 3,18 - 3,26 (m, 2 H), 2,90 - 3,02 (m, 2 H), 2,80 - 2,89 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 2,29 - 2,43 (m, 3 H), 1,90 - 1,99 (m, 3 H), 1,73 - 1,87 (m, 3 H), 1,50 - 1,68 (m, 3 H). HRMS: $(M + H)^+$ calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} + \text{H}$, 572,2690; experimental, 572,2690.

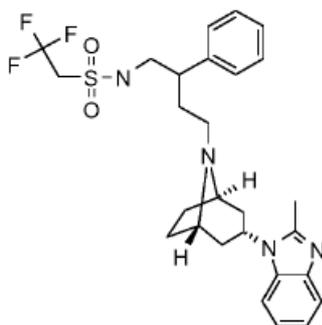
25 **Ejemplo 9:** {4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}amidofosfato de dimetilo



A una solución del intermediario **6** (65 mg, 0,17 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1,5 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,075 ml, 0,42 mmol) y la reacción se enfrió hasta 0 °C. A solución de dimetil cloridofosfato (0,018 ml, 0,17 mmol) se añadió y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-6% CH₂Cl₂/MeOH para dar el compuesto del título (36 mg, 43% de rendimiento) como un sólido blanco.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,46 (d, J = 7,51 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 7,51 Hz, 1 H), 7,28 (t, J = 7,32 Hz, 2 H), 7,13 - 7,23 (m, 3 H), 7,04 - 7,13 (m, 2 H), 4,87 - 4,96 (m, 1 H), 4,52 - 4,65 (m, 1 H), 3,36 (dd, J = 24,87, 11,17 Hz, 6 H), 2,82-3,02 (m, 3 H), 2,73 - 2,82 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,26 - 2,42 (m, 2 H), 1,86 - 2,04 (m, 5 H), 1,72 - 1,82 (m, 3 H), 1,54 - 1,67 (m, 3 H). HRMS: (M + H)⁺ calculado para C₂₇H₃₇N₄O₃P + H, 497,2676; experimental, 497,2676.

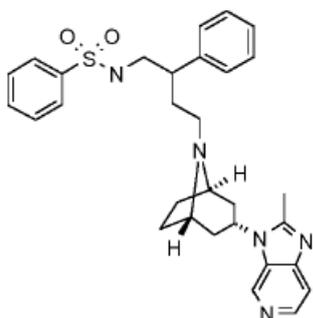
Ejemplo 10: 2,2,2-trifluoro-N-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil} etanosulfonamida



A una solución del intermediario **6** (65 mg, 0,17 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1,5 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,075 ml, 0,42 mmol) y la reacción se enfrió hasta 0 °C. se añadió una solución de cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo (0,019 ml, 0,17 mmol) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-6% CH₂Cl₂/MeOH para dar el compuesto del título (33 mg, 37% de rendimiento) como un sólido blanco.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,83 (t, J = 5,49 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 7,51 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 7,51 Hz, 1 H), 7,26 - 7,33 (m, 2 H), 7,16 - 7,26 (m, 3 H), 7,03 - 7,13 (m, 2 H), 4,54 - 4,66 (m, 1 H), 4,14 - 4,25 (m, 2 H), 3,06 - 3,21 (m, 3 H), 2,92 (br s, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,27 - 2,42 (m, 2 H), 1,87 - 2,05 (m, 5 H), 1,77 (t, J = 11,35 Hz, 2 H), 1,55 - 1,69 (m, 2 H), 1,21 (t, J = 6,04 Hz, 2 H). HRMS: (M + H)⁺ calculado para C₂₇H₃₃F₃N₄O₂S + H, 535,2349; experimental, 535,2348.

Ejemplo 11: N-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil} bencenosulfonamida

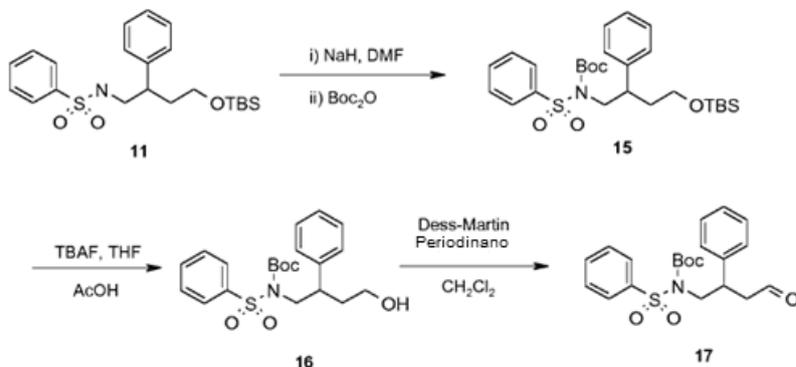


A una solución del intermediario **17** (102 mg, 0,25 mmol) en CH₂Cl₂ (2,5 ml) se añadió 3-[(3-endo)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-2-metil-3H-imidazo[4,5-c]piridina (61 mg, 0,25 mmol) preparado como se describió previamente en el documento WO 2005/101989 A2, seguido por NaBH(OAc)₃ (106 mg, 0,5 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se vertió en K₂CO₃ acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂ y se secó la capa orgánica (MgSO₄) y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-5% CH₂Cl₂ /metanol. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (1,5 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (0,3 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La reacción se vertió en K₂CO₃ acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂, la capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (108 mg, 82%) como un sólido blanco.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,79 (s, 1 H), 8,26 (d, J = 4,82 Hz, 1 H), 7,71 - 7,79 (m, 4 H), 7,51 - 7,66 (m, 5 H),

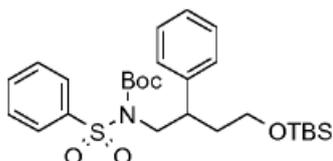
7,25 - 7,35 (m, 3 H), 7,15 - 7,25 (m, 3 H), 4,65 (br s, 1 H), 2,80 - 3,02 (m, 4 H), 2,59 (s, 3 H), 1,84 - 2,03 (m, 5 H), 1,52 - 1,84 (m, 5 H). HRMS: $(M + H)^+$ calculado para $C_{30}H_{35}N_5O_2S + H$, 530,2584; experimental, 530,2584.

Preparación del intermediario 17



5 Intermediario 15

(4-[[[(1,1-dimeteil)ilil]oxi]-2-fenilbutil](fenilsulfonil)carbamato de 1,1-dimeteililo

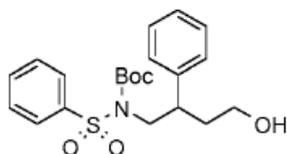


10 A solución de N-4-[[[(1,1-dimeteil)ilil]oxi]-2-fenilbutil]benzenosulfonamida **11** (2,67 g, 6,3 mmol) en DMF seco (60 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadió una suspensión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (280 mg, 7,0 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos y temperatura ambiente durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió di-terc-butildicarbonato (1,73 g, 8,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (5 ml) y la reacción se vertió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5-40% hexanos/acetato de etilo para producir **15** (1,82 g, 55%) como un aceite.

15 1 H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) d ppm 7,64 - 7,78 (m, 3 H) 7,56 (t, $J=7,72$ Hz, 2 H) 7,32 (t, $J=7,32$ Hz, 2 H) 7,12 - 7,28 (m, 3 H) 3,97 (d, $J=7,62$ Hz, 2 H) 3,50 (br. s., 1 H) 3,28 (br. s., 2 H) 1,98 (br. s., 1 H) 1,79 (br. s., 1 H) 1,16 (s, 9 H) 0,83 (s, 9 H) -0,07 (d, $J=14,05$ Hz, 6 H). ES-LCMS: m/z 542,15 ($M + Na$)⁺.

Intermediario 16

(4-hidroxi-2-fenilbutil)(fenilsulfonil)carbamato de 1,1-dimeteililo

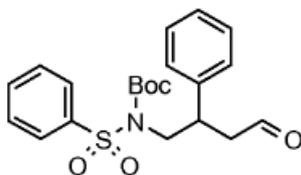


20 A una solución de (4-[[[(1,1-dimeteil)ilil]oxi]-2-fenilbutil](fenilsulfonil)carbamato de 1,1-dimeteililo **15** (1,82 g, 3,5 mmol) en THF seco (20 ml) se añadió ácido acético glacial (2,6 ml) seguido por fluoruro de tetrabutilamonio como un a solución 1 M en THF (5,2 ml) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se vertió en $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar **16** en rendimiento cuantitativo.

25 1 H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) d ppm 7,63 - 7,77 (m, 3 H) 7,55 (t, $J=7,62$ Hz, 2 H) 7,30 (t, 2 H) 7,15 - 7,27 (m, 3 H) 4,45 (t, $J=4,92$ Hz, 1 H) 3,97 (d, $J=7,62$ Hz, 2 H) 3,24 - 3,30 (m, 1 H) 3,18 (br. s., 2 H) 1,81 - 1,94 (m, 1 H) 1,68 - 1,81 (m, 1 H) 1,16 (d, $J=2,41$ Hz, 9 H). ES-LCMS: 451,23 m/z ($M + HCO_2$)⁻.

Intermediario 17

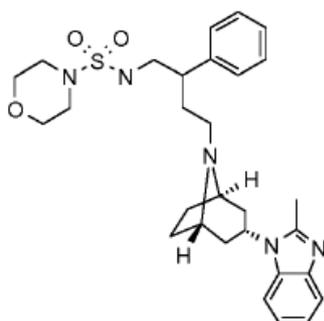
(4-oxo-2-fenilbutil)(fenilsulfonyl)carbamato de 1,1-dimetiletilo



5 A una solución de (4-hidroxi-2-fenilbutil)(fenilsulfonyl)carbamato de 1,1-dimetiletilo **16** (1,42 g, 3,5 mmol) en CH₂Cl₂ seco (40 ml) se añadió Dess-Martin Periodinano (3,0 g, 7,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La reacción se vertió en una solución de Na₂S₂O₃ acuoso al 5% (90 ml) y NaHCO₃ saturado (45 ml) y se agitó durante 10 minutos. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y se secó la capa orgánica (MgSO₄) y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10-60% hexanos/acetato de etilo para producir **17** (1,16 g, 82%) como un aceite incoloro.

10 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,59 (s, 1 H) 7,65 - 7,81 (m, 3 H) 7,57 (t, J=7,72 Hz, 2 H) 7,17 - 7,42 (m, 5 H) 4,00 (dd, J=7,42, 5,02 Hz, 2 H) 3,57 - 3,78 (m, 1 H) 2,82 - 2,97 (m, 2 H) 1,15 (s, 9 H). ES-LCMS: 348,08 m/z (M - tBu)⁺.

Ejemplo 12: N-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil} -4-morfolino sulfonamida

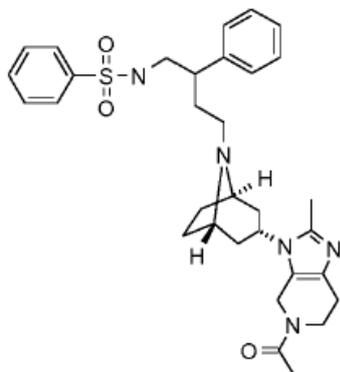


15 A una solución del intermediario **6** (61 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,070 ml, 0,4 mmol). Se añadió una solución de cloruro de 4-morfolinosulfonilo (0,022 ml, 0,16 mmol) y la reacción se agito a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 1,5 horas y después se calentó hasta 35 °C durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con 10-90% agua/acetonitrilo/0,1% TFA para dar el compuesto del título (55 mg, 64% de rendimiento) como un sólido blanco (base libre con K₂CO₃).

20

1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,50 (d, J=7,42 Hz, 1 H) 7,39 (br. s., 3 H) 7,32 (d, J=7,42 Hz, 3 H) 7,18 - 7,29 (m, 4 H) 7,05 - 7,18 (m, 3 H) 4,64 (br. s., 1 H) 3,01 - 3,23 (m, 3 H) 2,78 - 3,01 (m, 5 H) 2,53 (s, 3 H) 2,29 - 2,46 (m, 3 H) 1,90 - 2,11 (m, 3 H) 1,74 - 1,88 (m, 3 H) 1,59 - 1,73 (m, 4 H)). HRMS: (M + H)⁺ calculado para C₂₉H₃₉N₅O₃S + H, 538,2852; experimental, 538,2849

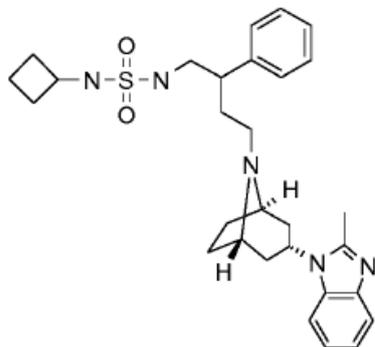
25 **Ejemplo 13: N-{4-[(1R,5S)-3-(5-acetil-2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}bencenosulfonamida**



5 A una solución del intermediario **17** (75 mg, 0,19 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió 5-acetil-3-[(3-endo)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina (59 mg, 0,2 mmol) preparada como se describió previamente en el documento WO 2005/101989 A2, seguido por NaBH(OAc)₃ (80 mg, 0,37 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se vertió en K₂CO₃ acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂ y se secó la capa orgánica (MgSO₄) y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-6% CH₂Cl₂ /metanol. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (1,5 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (0,3 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción se vertió en K₂CO₃ acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂, la capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (49 mg, 46%) como un sólido blanco.

10 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) d ppm 7,75 (d, J=7,22 Hz, 2 H) 7,69 - 7,75 (m, 1 H) 7,52 - 7,66 (m, 3 H) 7,23 - 7,34 (m, 2 H) 7,11 - 7,24 (m, 3 H) 4,51 (s, 2 H) 4,27 (br. s., 1 H) 3,56 - 3,70 (m, 2 H) 3,11 - 3,27 (m, 1 H) 2,74 - 3,00 (m, 3 H) 2,32 (br. s., 2 H) 2,22 - 2,29 (m, 3 H) 2,02 - 2,14 (m, 3 H) 1,91 (br. s., 5 H) 1,28 - 1,64 (m, 6 H). HRMS: (M + H)⁺ calculado para C₃₂H₄₁N₅O₃S + H, 576,3008; experimental, 576,3002.

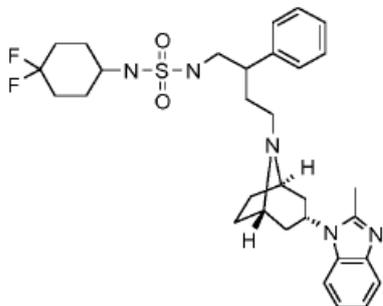
15 **Ejemplo 14: N-ciclobutil-N'-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}sulfamida**



20 A una solución del intermediario **6** (73 mg, 0,19 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) se añadió N-ciclobutil-2-oxo-1,3-oxazolidina-3-sulfonamida (46 mg, 0,2 mmol), preparado como se describe en Org. Proc. R & D, 2006, pp. 770-775, seguido por diisopropiletilamina (0,085 ml, 0,47 mmol) y la solución se calentó hasta 80 °C durante 5 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con 10-90% agua/acetonitrilo/0,1% TFA para dar el compuesto del título (70 mg, 70% de rendimiento) como un sólido blanco (base libre con K₂CO₃).

25 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) d ppm 7,45 (d, J=1,10 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=7,51 Hz, 1 H) 7,24 - 7,32 (m, 2 H) 7,16 - 7,24 (m, 3 H) 6,97 - 7,16 (m, 4 H) 6,79 (t, J=5,40 Hz, 1 H) 4,49 - 4,68 (m, 1 H) 3,38 - 3,54 (m, 1 H) 2,78 - 3,03 (m, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 2,25 - 2,42 (m, 2 H) 1,86-2,17 (m, 5 H) 1,69 - 1,87 (m, 5 H) 1,53 - 1,69 (m, 4 H) 1,35 - 1,55 (m, 3 H). HRMS: (M + H)⁺ calculado para C₂₉H₃₉N₅O₂S + H, 522,2903; experimental, 522,2903.

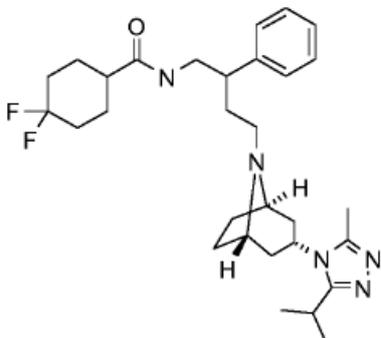
Ejemplo 15: N-(4,4-difluorociclohexil)-N'-{4-[(1R,5S)-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil} sulfamida



5 A una solución del intermediario **6** (65 mg, 0,17 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) se añadió N-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxo-1,3-oxazolidina-3-sulfonamida (43 mg, 0,15 mmol), preparada como se describe en Org. Proc. R & D, 2006, páginas 770-775, seguido por diisopropiletilamina (0,065 ml, 0,38 mmol) y la solución se calentó hasta 80 °C durante 4 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-5% diclorometano/metanol para dar el compuesto del título (63 mg, 72% de rendimiento) como un sólido blanco.

10 1 H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,50 (d, J=7,42 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,29 - 7,37 (m, 3 H) 7,18 - 7,28 (m, 3 H) 7,06 - 7,18 (m, 2 H) 6,87 - 6,99 (m, 2 H) 4,53 - 4,71 (m, 1 H) 3,33 (br. s., 2 H) 2,88 - 3,12 (m, 3 H) 2,53 (s, 3 H) 2,30 - 2,46 (m, 2 H) 1,88 - 2,11 (m, 7 H) 1,58 - 1,88 (m, 8 H) 1,46 (br. s., 2 H).). HRMS: (M + H)⁺ calculado para C₃₁H₄₁N₅O₂F₂S + H, 586,3027; experimental, 586,3021.

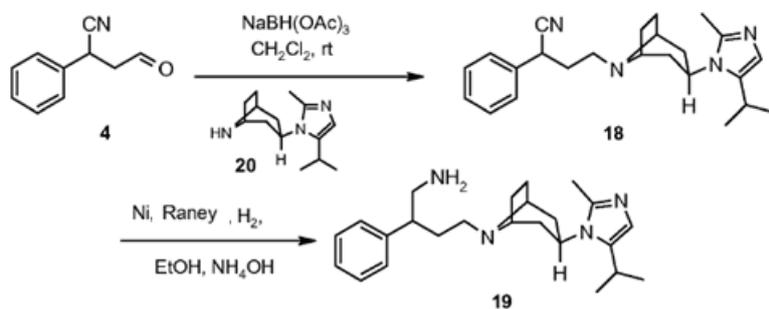
Ejemplo 16: 4,4-difluoro-N-(4-((1R,5S)-3-[3-metil-5-(1-metiletil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-2-fenilbutil)ciclohexanocarboxamida



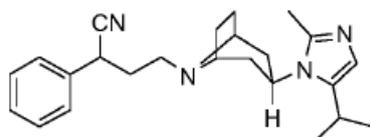
15 A una solución de ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico (26 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió HATU (60 mg, 0,16 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0,045 ml, 0,26 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 10 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de intermediario 19 (50 mg, 0,13 mmol) en CH₂Cl₂ (1,3 ml) a la reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía de fase inversa eluyendo con 10-100% agua/acetonitrilo/0,1% TFA para dar el compuesto del título (80 mg, 96%) aislado con la sal de trifluoroacetato.

20 1 H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,47 (br s, 1 H), 7,80 (t, J=5,96 Hz, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 2 H) 7,17 - 7,28 (m, 3 H) 4,74 - 4,92 (m, 1 H) 4,08 (br. s., 2 H) 3,92 - 4,04 (m, 2 H) 3,27 - 3,44 (m, 2 H) 3,15 - 3,28 (m, 2 H) 3,04 - 3,14 (m, 2 H) 2,97 (br. s., 2 H) 2,82 (br. s., 2 H) 2,60 - 2,77 (m, 4 H) 2,58 (s, 3 H) 2,08 - 2,35 (m, 2 H) 1,84 - 2,08 (m, 4 H) 1,39 - 1,82 (m, 3 H) 1,26 (dd, J=6,78, 2,93 Hz, 6 H). HRMS: (M + H)⁺ calculado para C₃₀H₄₃F₂N₅O + H, 528,3508; experimental, 528,3507.

Preparación del intermediario **19**

**Intermediario 18**

4-{3-[2-metil-5-(1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il}-2-fenilbutanonitrilo

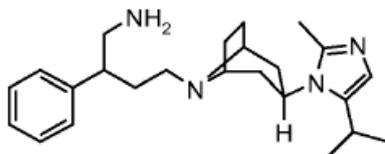


5 A una solución del intermediario **4** (500 mg, 3,1 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) se añadió
 3-[2-metil-5-(1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]-8-azabicyclo[3,2,1]octano **20** (810 mg, 3,4 mmol) preparado como se
 describió previamente en el documento WO 2005/101989, seguido por $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,30 g, 6,2 mmol) y se agitó la
 solución a temperatura ambiente durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se vertió en K_2CO_3
 acuoso y se extrajo con CH_2Cl_2 y se secó la capa orgánica (MgSO_4) y se concentró al vacío. Se purificó el residuo
 10 por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-6% CH_2Cl_2 /metanol para dar **18** (1,09 g, 93%) como un sólido
 blanco.

1 H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,39 - 7,46 (m, 5 H) 7,30 - 7,37 (m, $J=8,68, 4,41, 4,41, 4,12$ Hz, 1 H) 4,42 -
 4,58 (m, 1 H) 4,34 (dd, $J=8,43, 5,68$ Hz, 1 H) 3,07 (quin, $J=6,78$ Hz, 1 H) 2,39 - 2,46 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,22 (t,
 $J=6,32$ Hz, 2 H) 1,86 - 2,11 (m, 5 H) 1,45 - 1,68 (m, 5 H) 1,23 (dd, $J=6,78, 4,22$ Hz, 6 H). ES-LCMS: 378,22 m/z ($M +$
 15 H)⁺.

Intermediario 19

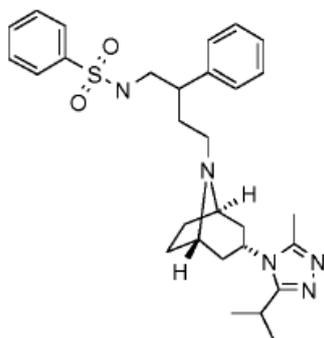
4-{3-[2-metil-5-(1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il}-2-fenil-1-butanamina



20 A una solución de 4-{3-[2-metil-5-(1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il}-2-fenilbutanonitrilo **18** (880
 mg, 2,3 mmol) en etanol absoluto (30 ml) se añadió una espátula de níquel Raney seguido por amoníaco
 concentrado (5 ml) y la reacción se hidrogenó a 408 kPa durante 18 horas. El catalizador se filtró a través de celite y
 el filtrado se concentró al vacío para dar **19** (843 mg, 95%) como un sólido blanco.

1 H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,22 - 7,35 (m, 2 H) 7,07 - 7,21 (m, 4 H) 4,05 - 4,23 (m, 1 H) 2,93 - 3,10 (m, 2
 H) 2,70 - 2,84 (m, 2 H) 2,57 - 2,70 (m, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,15 (t, 2 H) 1,69-2,03 (m, 6 H) 1,43 - 1,69 (m, 6 H) 1,18 (d,
 25 $J=6,78$ Hz, 6 H). ES-LCMS: 382,23 m/z ($M + H$)⁺.

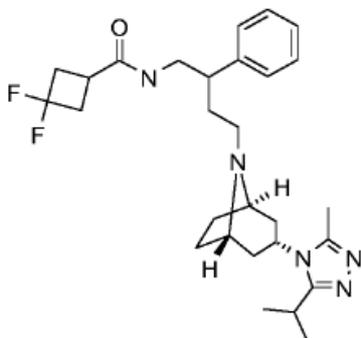
Ejemplo 17: N-(4-((1R,5S)-3-[3-metil-5-(1-metiletil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-2-fenilbutil) bencenosulfonamida



5 A una solución del intermediario **19** (100 mg, 0,26 mmol) en CH₂Cl₂ (2,6 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,65 mmol) seguido por cloruro de fenilsulfonilo (0,033 ml, 0,26 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía de fase inversa eluyendo con 10-100% agua/acetonitrilo/0,1% TFA para dar el compuesto del título (103 mg, 76% de rendimiento) como un sólido blanco (base libre con K₂CO₃).

10 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,74 (d, J=6,78 Hz, 2 H) 7,66 - 7,72 (m, 1 H) 7,50 - 7,66 (m, 3 H) 7,27 (t, J=7,33 Hz, 2 H) 7,11 - 7,23 (m, 3 H) 4,26 - 4,44 (m, 1 H) 3,26 (br. s., 2 H) 3,20 (br. s., 2 H) 2,75 - 3,06 (m, 7 H) 2,34 (s, 3 H) 2,20 - 2,33 (m, 1 H) 1,77 - 1,96 (m, 4 H) 1,42 - 1,57 (m, 2 H) 1,23 (dd, J=6,78, 1,65 Hz, 6 H). HRMS: (M + H)⁺ calculado para C₂₉H₃₉N₅O₂S + H, 522,2897; experimental, 522,2901.

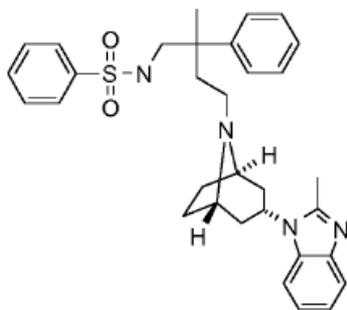
Ejemplo 18: 3,3-difluoro-N-(4-((1R,5S)-3-[3-metil-5-(1-metiletil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-2- fenilbutil)ciclobutanocarboxamida



15 A una solución de ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (22 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió HATU (60 mg, 0,16 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0,045 ml, 0,26 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 10 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de intermediario 19 (50 mg, 0,13 mmol) en CH₂Cl₂ (1,3 ml) a la reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía de fase inversa eluyendo con 10-100% agua/acetonitrilo/0,1% TFA para dar el compuesto del título (80 mg, 96%) aislado como la sal de trifluoroacetato.

20 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,33 (br. s., 1 H) 7,88 - 8,05 (m, 1 H) 7,26 - 7,36 (m, 2 H) 7,13 - 7,25 (m, 3 H) 4,67 - 4,91 (m, 1 H) 3,28 - 3,39 (m, 2 H) 3,15 - 3,28 (m, 2 H) 2,99 - 3,13 (m, 2 H) 2,94 (br. s., 1 H) 2,56 - 2,84 (m, 6 H) 2,54 (s, 3 H) 2,09 - 2,34 (m, 2 H) 1,83 - 2,09 (m, 7 H) 1,24 (dd, J=6,59, 2,56 Hz, 6 H). HRMS: (M + H)⁺ calculado para C₂₈H₃₉F₂N₅O + H, 500,3195; experimental, 500,3196.

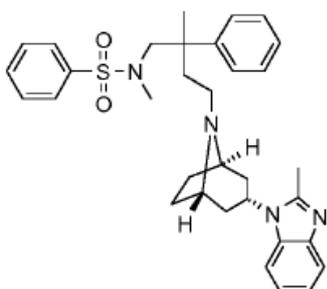
25 **Ejemplo 19: N-(2-metil-4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil)benzenosulfonamida**



5 A una solución del intermediario **23** (161 mg, 0,4 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,175 ml, 1,0 mmol) seguido por cloruro de fenilsulfonilo (0,065 ml, 0,5 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-5% metanol/ CH_2Cl_2 para dar el compuesto del título (159 mg, 73%) como un sólido blanco.

1 H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,77 (d, $J=6,97$ Hz, 2 H) 7,44 - 7,65 (m, 6 H) 7,34 (d, 0 H) 7,29 (d, $J=4,40$ Hz, 4 H) 7,18 (d, $J=4,22$ Hz, 1 H) 7,04 - 7,15 (m, 3 H) 4,52 (br. s., 0 H) 2,90 (d, $J=6,60$ Hz, 2 H) 2,26 - 2,42 (m, 2 H) 1,65 - 2,08 (m, 10 H) 1,60 (br. s., 1 H) 1,27 (s, 3 H). HRMS: (M + H) + calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ + H, 543,2788; experimental, 543,2787.

10 **Ejemplo 20: N-metil-N-{2-metil-4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}benzenosulfonamida**

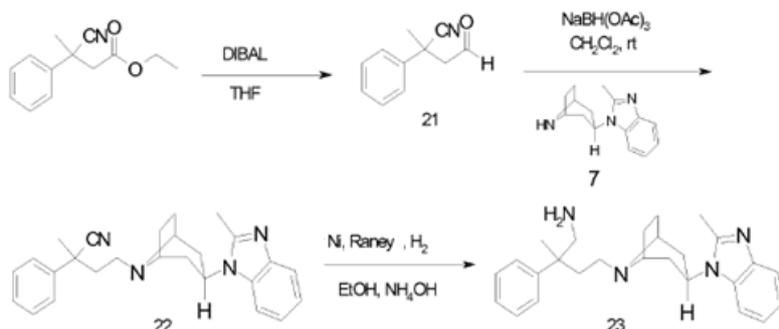


15 A una solución de el compuesto del título del ejemplo **19** (65 mg, 0,12 mmol) en THF seco (2 ml) se añadió hidruro de sodio (6 mg, 0,14 mmol) como una suspensión al 60% en aceite mineral y se agitó la solución bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió yodometano (0,03 ml, 0,48 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una porción adicional de yodometano (0,02 ml, 0,32 mmol) y se agitó la solución durante 1 hora more a temperatura ambiente. Se añadió agua y la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-4% metanol/ CH_2Cl_2 para producir el compuesto del título (50 mg, 75%) como un sólido blanco.

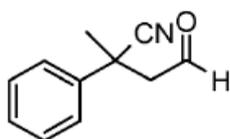
20 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,71 (d, $J=7,51$ Hz, 2 H) 7,61 - 7,68 (m, 1 H) 7,58 (t, 2 H) 7,46 (d, $J=7,33$ Hz, 1 H) 7,24 - 7,41 (m, 5 H) 7,17 (t, $J=7,14$ Hz, 1 H) 7,01 - 7,13 (m, 2 H) 4,41 - 4,59 (m, 1 H) 3,38 (d, $J=13,73$ Hz, 1 H) 2,93 (d, $J=13,73$ Hz, 1 H) 2,33 (br. s., 2 H) 2,03 - 2,14 (m, 2 H) 2,00 (s, 3 H) 1,86 - 1,96 (m, 1 H) 1,64 - 1,84 (m, 7 H) 1,47 - 1,62 (m, 2 H) 1,38 (s, 3 H). HRMS: (M + H) + calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ + H, 557,2945; experimental, 557,2944.

25

Preparación del intermediario **23**

**Intermediario 21**

2-metil-4-oxo-2-fenilbutanonitrilo



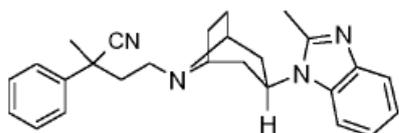
5

A una solución de 3-ciano-3-fenilbutanoato de etilo (1,0 g, 5,8 mmol) preparado como se describe en Journal of Organic Chemistry, volumen 19, páginas,1290-1295, en THF seco (10 ml) se enfrió hasta -78 °C, se añadió DIBAL (2,1 ml) como una solución 1 M en THF y se agitó durante 30 minutos después de lo cual se descubrió que la reacción estaba incompleta. Se añadió una porción adicional de DIBAL (2,1 ml) y la reacción se agitó durante 30 minutos adicionales. La reacción se vertió en solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con éter. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5-75% hexanos/acetato de etilo para producir el intermediario **21** (190 mg, 19% de rendimiento) como un aceite.

1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,69 (s, 1 H) 7,44 - 7,52 (m, 2 H) 7,41 (t, J=7,70 Hz, 2 H) 7,29 - 7,37 (m, 1 H) 3,01 (dd, J=15,67, 1,92 Hz, 2 H) 1,81 (s, 3 H).

Intermediario 22

2-metil-4-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutanonitrilo

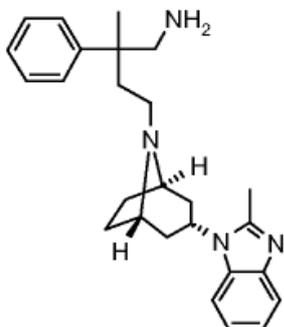


A una solución de 2-metil-4-oxo-2-fenilbutanonitrilo **21** (190 mg, 1,1 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se añadió 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazol **7** (337 mg, 1,4 mmol) seguido por NaBH(OAc)₃ (485 mg, 2,3 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10-50% hexanos/acetato de etilo para producir el intermediario **22** (375 mg, 85% de rendimiento) como un sólido blanco.

1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,67 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 7,46 - 7,55 (m, 2 H) 7,41 (t, J=7,42 Hz, 2 H) 7,33 (d, J=7,33 Hz, 2 H) 7,06 - 7,21 (m, 2 H) 4,84 (br. s., 1 H) 3,40 (br. s., 1 H) 3,23 (br. s., 1 H) 2,63 (s, 3 H) 2,34 - 2,58 (m, 2 H) 2,14-2,29 (m, 2 H) 2,01 - 2,14 (m, 3 H) 1,95 (t, J=12,36 Hz, 2 H) 1,78 (s, 3 H) 1,71 (d, J=7,69 Hz, 2 H) 1,25 (t, J=7,05 Hz, 1 H). ES-LCMS: 399,27 m/z (M + H)⁺.

Intermediario 23

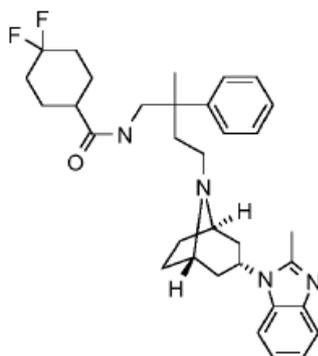
2-metil-4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenil-1-butanamina



5 A una solución de 2-metil-4-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutanonitrilo **22** (375 mg, 0,94 mmol) en etanol (15 ml) se añadió NH₄OH concentrado (2 ml) seguido por una espátula de níquel Raney y la solución se calentó hasta 50 °C bajo una atmósfera de hidrógeno de 340 kPa durante 18 horas. La reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío para producir intermediario **23** (350 mg, 90% de rendimiento) como un sólido blanco.

1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) d ppm 7,64 (d, J=6,96 Hz, 1 H) 7,26 - 7,43 (m, 5 H) 7,06 - 7,22 (m, 3 H) 4,55 - 4,84 (m, 1 H) 3,27 - 3,46 (m, 2 H) 2,94 (d, J=13,00 Hz, 1 H) 2,75 (d, J=13,00 Hz, 1 H) 2,57 (s, 3 H) 2,32 - 2,50 (m, 2 H) 2,11 - 2,26 (m, 1 H) 1,83 - 2,11 (m, 6 H) 1,47 - 1,83 (m, 5 H) 1,33 (s, 3 H). ES-LCMS: 403,35 m/z (M + H)⁺.

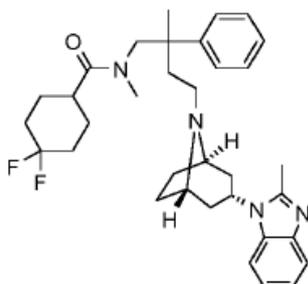
10 **Ejemplo 21: 4,4-difluoro-N-{2-metil-4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil} ciclohexanocarboxamida**



15 A una solución de ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico (60 mg, 0,36 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió HATU (140 mg, 0,36 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0,115 ml, 0,66 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 10 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de intermediario **23** (131 mg, 0,33 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) a la reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0 - 5% metanol/ CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título (131 mg, 72%) como un sólido blanco.

20 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) d ppm 7,59 (s, 1 H) 7,47 (d, J=1,65 Hz, 1 H) 7,24 - 7,40 (m, 6 H) 7,18 (t, J=6,69 Hz, 1 H) 7,04 - 7,15 (m, 2 H) 4,55 (br. s., 1 H) 2,21 - 2,42 (m, 4 H) 1,39 - 2,12 (m, 16 H) 1,26 (s, 3 H). HRMS: (M + H)⁺ calculado para C₃₃H₄₂F₂N₄O + H, 549,3399; experimental, 549,3401.

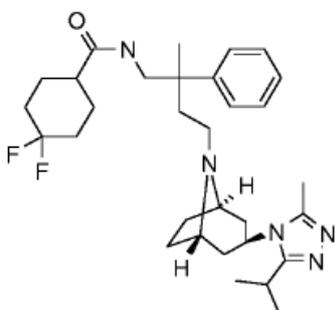
Ejemplo 22: 4,4-difluoro-N-metil-N-{2-metil-4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}ciclohexanocarboxamida



A una solución de el compuesto del título del ejemplo **21** (100 mg, 0,18 mmol) en DMF seco (1,5 ml) se añadió hidruro de sodio (9 mg, 0,22 mmol) como una suspensión al 60% en aceite mineral y se agitó la solución bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió yodometano (0,06 ml, 0,9 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-5% metanol/ CH₂Cl₂ seguido por purificación por HPLC eluyendo con 5-70% agua/acetonitrilo/0,1% TFA para producir el compuesto del título (9 mg, 7%) que se aisló como la sal de trifluoroacetato.

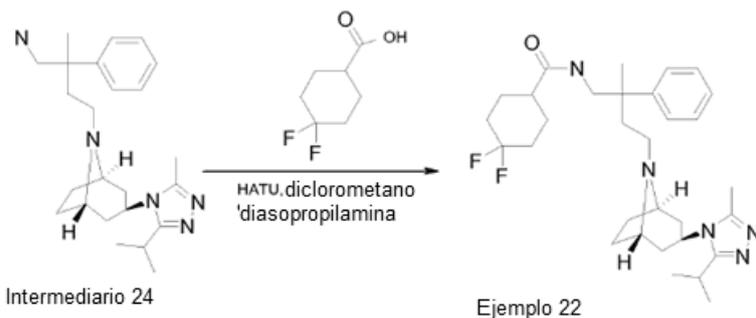
1 H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) d ppm 7,94 (d, J=4,85 Hz, 1 H) 7,49 (br. s., 4 H) 7,32 - 7,44 (m, 4 H) 7,29 (t, J=7,05 Hz, 1 H) 5,73 (br. s., 1 H) 4,07 (br. s., 2 H) 3,91 (d, J=13,64 Hz, 1 H) 3,37 (d, J=13,64 Hz, 1 H) 3,06 (br. s., 2 H) 2,89 (br. s., 3 H) 2,68 (s, 3 H) 2,57 (br. s., 4 H) 2,26 - 2,43 (m, 5 H) 2,08 - 2,26 (m, 5 H) 1,83 (br. s., 4 H) 1,66 - 1,76 (m, 1 H) 1,38 (s, 3 H). HRMS: (M + H) + calculado para C₃₄H₄₄F₂N₄O + H, 563,3556; experimental, 563,3557.

Ejemplo 23: 4,4-difluoro-N-(2-metil-4-((1R,5S)-3-[3-metil-5-(1-metiletil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil)ciclohexanocarboxamida



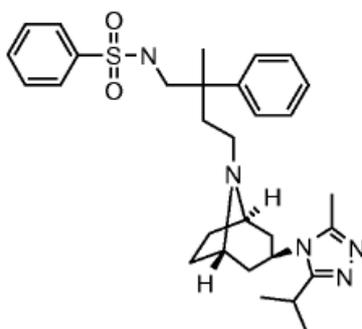
El compuesto del título se sintetizó mediante el acoplamiento de ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico y (2-metil-4-((1R,5S)-3-[3-metil-5-(1-metiletil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil)amina (intermediario 24) como se describe en el ejemplo 21.

1 H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) d ppm 7,30 - 7,47 (m, 5 H) 7,25 (t, J=6,50 Hz, 1 H) 4,55 - 4,73 (m, 1 H) 4,16 (br. s., 2 H) 3,46 - 3,64 (m, 3 H) 3,39 (d, J=13,55 Hz, 1 H) 2,83 - 2,98 (m, 1 H) 2,74 (s, 3 H) 2,66 (t, J=13,28 Hz, 2 H) 1,94 - 2,37 (m, 12 H) 1,57 - 1,88 (m, 4 H) 1,17 - 1,47 (m, 9 H). HRMS: (M + H) + calculado para C₃₁H₄₅F₂N₅O + H, 542,3665; experimental, 542,3669.



La síntesis del intermediario 24 se logró a partir de 3-ciano-3-fenilbutanoato de etilo (que se describe por ejemplo en Synthetic Communications (1993), 23(10), 1371-7) mediante la vía similar que se describe para el intermediario 6

Ejemplo 24: N-(2-metil-4-((1R,5S)-3-[3-metil-5-(1-metiletil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil) bencenosulfonamida



5 A una solución del intermediario **24** (158 mg, 0,4 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,175 ml, 1,0 mmol) seguido por cloruro de fenilsulfonilo (0,065 ml, 0,5 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-5% metanol/ CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título (150 mg, 70%) como un sólido blanco.

Aislado como la sal de trifluoroacetato.

1 H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,84 (d, J=7,69 Hz, 2 H) 7,49 -7,67 (m, 4 H) 7,27- 7,39 (m, 4 H) 7,24 (br. s., 1 H) 4,57 - 4,75 (m, 1 H) 4,20 (d, J=15,75 Hz, 2 H) 3,42 - 3,61 (m, 1 H) 3,16 (d, J=13,19 Hz, 1 H) 2,98 (d, J=13,19 Hz, 1 H) 2,89 (br. s., 2 H) 2,72 (br. s., 3 H) 2,65 (t, J=13,37 Hz, 2 H) 2,19 - 2,41 (m, 5 H) 2,06 - 2,24 (m, 3 H) 1,22 - 1,52 (m, 9 H). HRMS: (M + H)⁺ calculado para C₃₀H₄₁N₅O₂S + H, 536,3054; experimental, 536,3054.

Ejemplo 25: Ensayo HOS Actividad biológica

15 Las células HOS-Luc fueron creadas mediante la introducción de un reportero de VIH-1 LTR-luciferasa en HOS-CD4.CCR5 (Programa de reactivos de referencia e investigación del SIDA NIH, No. de cat. 3318). Las células se propagaron en medio DMEM completo. Las células se dividieron 1:20 por tripsinización estándar cuando la confluencia llegó a 80% (más o menos cada 2 a 3 días).

20 Las placas de cultivo de cultivo de tejido de paredes negras de 96 pocillos se sembraron con HOS-Luc en 6x10³ células por pocillo en 50 ml de DMEM que contenía FBS al 2% y se colocaron en un incubador humidificado a 37 °C, 5% de CO₂ durante la noche. Al siguiente día, los compuestos de ensayo se diluyeron en serie en incrementos de 4 veces a 2X la concentración final en DMEM + FBS al 2% + DMSO al 0,2%. El compuesto diluido (50 µl) se transfirió a las células HOS-Luc y las placas se colocaron en un incubador humidificado a 37 °C, 5% de CO₂ durante 1 hora. 60 µl adicionales de compuesto 2X se transfirieron a una placa de cultivo tisular de 96 pocillos de paredes transparentes y se añadió 60 µl de virus (diluido 1:50 en medio de cultivo tisular) a cada pocillo y se mezcló homogéneamente. La entrada de virus se determinó previamente mediante titulación del virus en condiciones de ensayo sin compuesto y seleccionando una dilución que da una respuesta en el intervalo lineal de la curva y una señal al fondo de al menos 30. La mezcla de VIH / compuesto (100 µl) se transfirió a las placas de paredes negras que contenían 100 µl de células/compuesto. Las placas se colocaron en un incubador humidificado a 37 °C, 5% de CO₂ durante cuatro días. Después de la incubación de cuatro días, 150 µl de sobrenadante se retiró y se añadió 50 µl de LucLite reconstituido (Promega) a cada pocillo. Para la evaluación de la citotoxicidad, se añadió 50 µl de CellTiter-Glo reconstituido (Promega) a cada pocillo. Cada placa se selló en la parte superior y se leyó en un luminómetro Topcount (Packard) en 1 s / pocillo.

Los datos en bruto del ensayo HOS-Luc se expresaron como unidades relativas de luz (RLU) y se normalizaron de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$(RLU \text{ en fármaco } [] / RLU \text{ sin fármaco}) * 100 = \% \text{ control}$$

35 La potencia de los compuestos de prueba se informan como valores de IC₅₀ derivados de la ecuación de Hill de cuatro parámetros, definidas como:

$$y = V_{max} * (1 - (x^n / (K^n + x^n))) + Y_2$$

Donde:

$$x = \text{Log}_{10}[\text{compuesto}]$$

y = datos de respuesta normalizados

40 V_{max} = límite superior de la respuesta

$$K = IC_{50}$$

Y_2 = límite inferior o línea basal de la respuesta

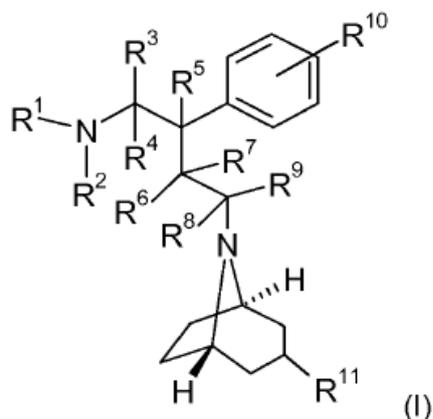
n = coeficiente de Hill

Los compuestos de Fórmula (I) tiene valores IC_{50} :

Ejemplo	HOS IC_{50} [μ M]
1	**
2	***
3	**
4	**
5	**
6	**
7	**
8	**
9	**
10	**
11	**
12	**
13	***
14	**
15	**
16	*
17	*
18	*
19	*
20	***
21	*
22	*
23	*
24	*
* 1 - 0,1 μ M ** 0,1 - 0,01 μ M *** < 0,01 μ M	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



en la que:

5 R^1 es

(a) $S(O)_2R^{12}$ en el que R^{12} es alquilo C_{1-6} ; haloalquilo; heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo; arilo opcionalmente sustituido con CN o $C(O)N(R^{13})_2$ en el que R^{13} es hidrógeno; o NR^{14} en el que R^{14} es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

(b) $P(O)(OR^{15})_2$ en el que R^{15} es alquilo C_{1-6} ; o

10 (c) $C(O)R^{14}$;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

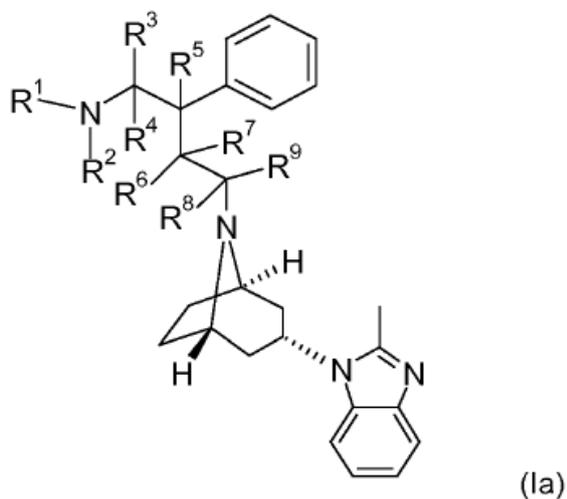
$R^3 - R^9$ es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{10} es uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-6} ;

15 R^{11} es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y $C(O)R^{15}$,

o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 que es un compuesto de Fórmula (Ia)



en la que:

R¹ es

- 5 (a) S(O)₂R¹² en el que R¹² es alquilo C₁₋₆; haloalquilo; heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo; arilo opcionalmente sustituido con CN o C(O)N(R¹³)₂ en el que R¹³ es hidrógeno; o NR¹⁴ en el que R¹⁴ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;
- (b) P(O)(OR¹⁵)₂ en el que R¹⁵ es alquilo C₁₋₆; o
- (c) C(O)R¹⁴;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R³ - R⁹ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

10 o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

3. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1 en el que:

R¹ es

- 15 (a) S(O)₂R¹² en el que R¹² es alquilo C₁₋₆; haloalquilo; heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo; arilo opcionalmente sustituido con CN o C(O)N(R¹³)₂ en el que R¹³ es hidrógeno; o NR¹⁴ en el que R¹⁴ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o
- (b) P(O)(OR¹⁵)₂ en el que R¹⁵ es alquilo C₁₋₆;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R³ - R⁹ es hidrógeno;

R¹⁰ es hidrógeno;

20 R¹¹ es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y C(O)R¹⁵,

o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

4. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1 en el que:

R¹ es

25 (a) S(O)₂R¹² en el que R¹² es arilo opcionalmente sustituido con CN o C(O)N(R¹³)₂ en el que R¹³ es hidrógeno; o NR¹⁴ en el que R¹⁴ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R³ - R⁹ es hidrógeno;

R¹⁰ es hidrógeno;

30 R¹¹ es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y C(O)R¹⁵,

o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

5. Un compuesto de Fórmula (Ia) de acuerdo a la reivindicación 2 en el que:

R¹ es

35 (a) S(O)₂R¹² en el que R¹² es alquilo C₁₋₆; haloalquilo; heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo; arilo opcionalmente sustituido con CN o C(O)N(R¹³)₂ en el que R¹³ es hidrógeno; o NR¹⁴ en el que R¹⁴ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o

(b) P(O)(OR¹⁵)₂ en el que R¹⁵ es alquilo C₁₋₆;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

40 R³ - R⁹ es hidrógeno;

o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

6. Un compuesto de Fórmula (Ia) de acuerdo a la reivindicación 2 en el que:

R¹ es

- 5 (a) S(O)₂R¹² en el que R¹² es arilo opcionalmente sustituido con CN o C(O)N(R¹³)₂ en el que R¹³ es hidrógeno; o NR¹⁴ en el que R¹⁴ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R³ - R⁹ es hidrógeno;

o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 en el que R¹¹ es benzimidazolilo o triazolilo.

- 10 8. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

N-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}bencenosulfonamida;

N-metil-N-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}bencenosulfonamida;

3-ciano-N-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}bencenosulfonamida;

4-ciano-N-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}bencenosulfonamida;

- 15 N-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}metanosulfonamida;

3-[(4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil)amino]sulfonil}benzamida;

N-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-sulfonamida;

4-[(4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil)amino]sulfonil}benzamida;

- 20 {4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}amidofosfato de dimetilo;

2,2,2-trifluoro-N-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}etanosulfonamida;

N-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}bencenosulfonamida;

N-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}-4-morfolinosulfonamida;

- 25 N-{4-[(1R,5S)-3-(5-acetil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}bencenosulfonamida;

N-ciclobutil-N'-(4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil)sulfamida;

N-(4,4-difluorociclohexil)-N-(4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil)sulfamida;

- 30 4,4-difluoro-N-(4-[(1R,5S)-3-(3-metil-5-(1-metiletil)-4H-1,2,4-triazol-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil)ciclohexanocarboxamida;

N-(4-[(1R,5S)-3-(3-metil-5-(1-metiletil)-4H-1,2,4-triazol-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}bencenosulfonamida;

3,3-difluoro-N-(4-[(1R,5S)-3-(3-metil-5-(1-metiletil)-4H-1,2,4-triazol-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil)ciclobutanocarboxamida;

- 35 N-{2-metil-4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}bencenosulfonamida;

N-metil-N-{2-metil-4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}bencenosulfonamida;

4,4-difluoro-N-{2-metil-4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}ciclohexanocarboxamida;

- 40 4,4-difluoro-N-metil-N-{2-metil-4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil}ciclohexanocarboxamida;

4,4-difluoro-N-(2-metil-4-((1R,5S)-3-[3-metil-5-(1-metiletil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil)ciclohexanocarboxamida;

N-(2-metil-4-((1R,5S)-3-[3-metil-5-(1-metiletil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil)benzenosulfonamida;

- 5 N-metil-N-((2S)-2-metil-4-((1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]-2-fenilbutil)benzenosulfonamida; y

sales aceptables farmacéuticamente del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento o prevención de una infección por VIH en un ser humano.

- 10 10. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en terapia médica.

11. Uso de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una infección por VIH.

12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 junto con un vehículo aceptable farmacéuticamente.

- 15 13. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y otro agente terapéutico para su uso en el tratamiento o prevención de una infección por VIH en un ser humano.