Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

P.C.T

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

05-68493

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 05-68493

54. **TÍTULO** Antagonistas CCRS Como Agentes Terapéuticos"

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 211/00, A61K 31/496 A61P 31/18

71. **SOLICITANTE** SmithKline Beecham Corporation

DOMICILIO Filadelfia, Estado de Pensilvania, Estados Unidos de América.

74. **APODERADO** Alicia Lloreda Ricaurte T. P. 53.215

22 **BOGOTÁ, D. C.,** 12 - Jul. 2005

SS.

(FORMA P-10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05868493 00000000 Folios: 1036
Fecha (AMD): 2005-07-12 16:39:04
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NAC1 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 13-07-05

(1) **SOLICITUD DE:**

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**	Nombre: **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION.** Dirección: One Franklin Plaza, Filadelfia, Estado de Pennsylvania 19101, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Filadelfia, Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América Lugar de Constitución: Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
(3) **REPRESENTANTE O APODERADO**	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o. Teléfono: .3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
(4) **INVENTOR(ES) (72)**	Nombre: KAZMIERSKI, Wieslaw, Mieczyslaw; AQUINO, Christopher, Joseph; BIFULCO, Neil; BOROS, Eric, Eugene; CHAUDER, Brian, Andrew; CHONG, Pek, Yoke; DUAN, Maosheng; DEANDA, JR., Felix; KOBLE, Cecilia, Suarez; MCLEAN, Ed Williams; PECKHAM, Jennifer, Poole; PERKINS, Angilique, C; THOMPSON, James, Benjamin y VANDERWALL, Dana. Dirección: GlaxoSmithKline Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

(5) **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/US2003/039644 Fecha: 12.12.2003
Publicación Internacional No. WO2004/054974 A2 Fecha: 01.07.2004

(6) **Título (54) "ANTAGONISTAS CCR5 COMO AGENTES TERAPEUTICOS"**

(7) **Clasificación Internacional (51)** C07D 211/00 ~~A61K31/496~~ ; A61P31/18

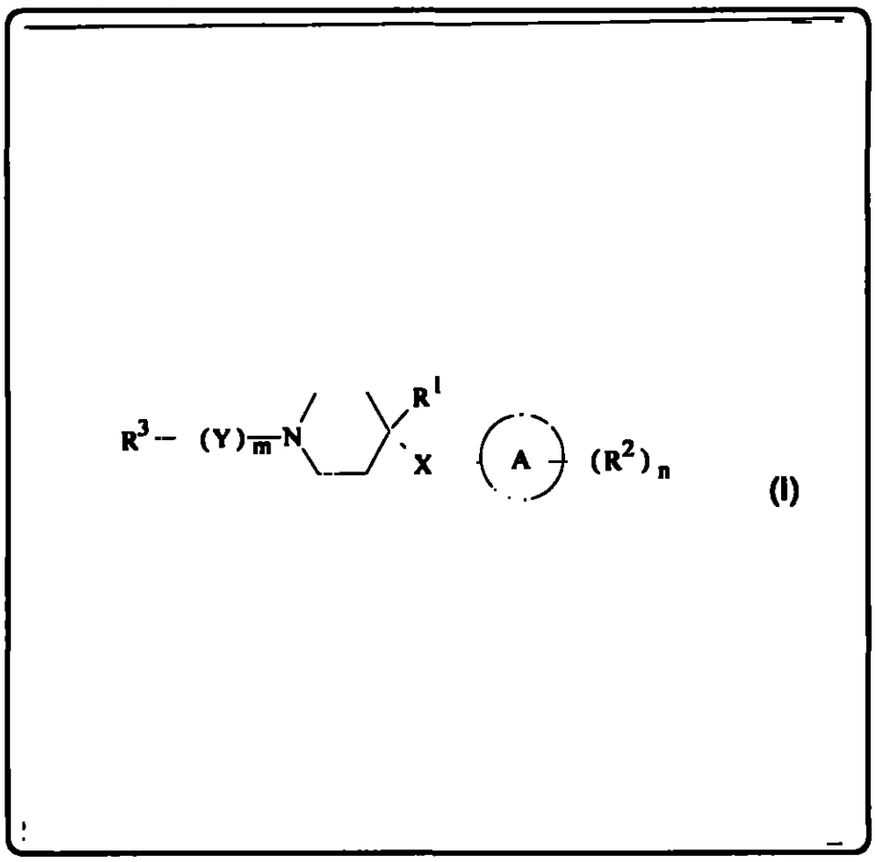
(8) **Prioridad**	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	13.12.2002	60/433,634

(9) **Comprobante de Pago No.** 05-44,935 **Fecha:** Junio 16 de 2005

(10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [x] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción.

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



(I)

(12)

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05868493 [illegible] Folios: 1836
Fecha (AMD): 2005-07-12 16:39:04
Tramite : 852 PCT-PATENT 279 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 44,935
FECHA : JUNIO 16 DE 2005

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	. Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39077691	16/06/2005	8,633,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

74
3

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

LLOREDA CAMACHO & CO

4

Yo, el infrascrito, Martin Emil BUCHNER, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don Peter John GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la corporación denominada "SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION", corporación legalmente constituída y existente de acuerdo con las leyes del Estado de Pensilvania, Estados Unidos de América, con domicilio social en 1, Franklin Plaza, Philadelphia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América;

QUE el citado Señor Don Peter John GIDDINGS está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 24 de noviembre de 2003, una copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintiseis de agosto del año dos mil cuatro.

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONTRA LA CUAL SE HA CONSTATADO ESTA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA

08 SET 2004

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Martin Emil BUCHNER
Notario Público de Londres, Inglaterra

03 SET 2004

SCRIVENER NOTARIES

DE PINNA
25 Piccadilly London W1J 0LJ
Telephone +44 (0)20 7201 2000 Facsimile: +44 (0)20 7201 0000 DX No. 40001 Piccadilly 1

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord
2. This public document / Le présent acte public
2. Has been signed by / a été signé par: Martin E Buchner
3. Acting in the capacity of / agissant en qualité de: Notary Public
4. Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/timbre de: The Said Notary Public

5. at London/à Londres
6. Certified/Attesté
   the/le 26 August 2004
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs / par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No: G499867
9. Stamp: / timbre:
10. Signature: M. Monaghan

03 SET 2004

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

Los abajo firmados, **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América.

con domicilio en **One Franklin Plaza, Filadelfia, Estado de Pennsylvania 19101, Estados Unidos de América**

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**, a corporation organized and existing under the laws of State of Pennsylvania, United States of America.

domiciled at **One Franklin Plaza, Philadelphia, State of Pennsylvania 19101, United States of America**

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals; to draw up specifications; to file amendments; to limit the scope of applications; file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts; to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 23 AUG 2004

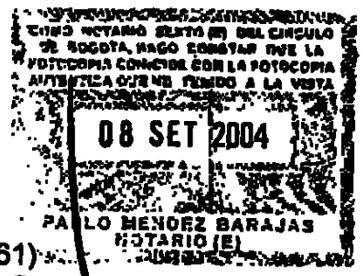
Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-02-438
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, Documento escrito en inglés y en español.

Notarización del documento es español.
Hay un sello rojo sobre una cinta verde.

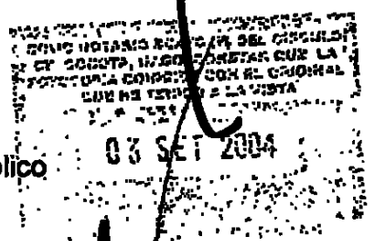


APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
   Este documento público
2. ha sido firmado por Martin E Buchner
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público



CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 26 de agosto de 2004
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. Número G499867
9. Sello/Estampilla
   Sello de la Oficina de Asuntos
10. Firma: (ilegible)
    M. Monaghan

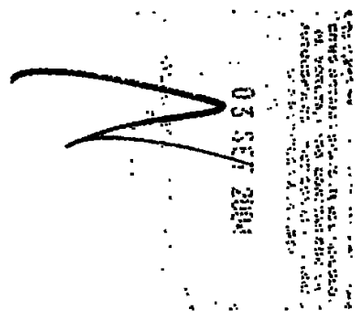
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258647
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO



Exteriores y del Commonwealth Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse en la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA

03 SET 2004

PAOLA BENJOEZ GARAJAS
NOTARIO (E)

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

03 SET 2004

8

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item	Expediente No	05068493 No de unidades	No de Folio
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	✓	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

(Vacio.) vacio

9

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
PU4962 WO		
Solicitud internacional No.	Fecha de registro internacional *(día/mes/año)*	Fecha de Prioridad (Primera) *(día/mes/año)*
PCT/US 03/39644	12/12/2003	13/12/2002
Solicitante SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de __9__ hojas.

☐ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. **Bases del reporte**

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ **Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse** (Ver Recuadro I).

3. ☒ **Falta unidad de invención** (ver Recuadro II).

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

DERIVADOS DE PIPERIDINA COMO ANTAGONISTAS CCR5

5. Respecto al resumen,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención-

☐ Ninguna de las figuras.

Folio 9 extracto
Folios 10 y 11 tarjetas

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/39644

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Aunque las reivindicaciones 42-53 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición

2. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
ver INFORMACIÓN CONTINUADA hoja PCT/ISA/210

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

Ver hoja adicional

1. ☒ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☒ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

SIGUIENTE INFORMACION CONTINUADA DE PCT/ISA/210

Continuación de Casilla I.1

A pesar que las reivindicaciones 42-53 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda se ha llevado a cabo y se ha basado en los efectos supuestos del compuesto/composición.

—

Continuación de la Casilla I.2
Reivindicaciones Nos.:

La fase inicial de la búsqueda reveló un gran número de documentos relacionados con el aspecto de novedad. Se recuperaron tantos documentos que es imposible determinar cuáles partes de las reivindicaciones pueden definir, por decir, el objeto cuya protección se busca legítimamente (Artículo 6 PCT). Por estas razones, una búsqueda significativa sobre toda la amplitud de las reivindicaciones es imposible. En consecuencia, la búsqueda ha sido restringida a los compuestos conforme a la reivindicación 3 para la invención 1. Se ha citado para la invención 2, una selección de los documentos que destruyen la novedad que revelan moduladores CCR5 espiro fusionados.

Adicionalmente, las presentes reivindicaciones no cumplen con los requerimientos del Articulo 6 PCT en cuanto a que la protección que se busca no está claramente definida. El término "derivado aceptable farmacéuticamente" no permite a la persona versada en la materia determinar cuáles características técnicas son necesarias para llevar a cabo la función establecida. Por lo tanto no es claro cuáles compuestos específicos están incluidos dentro del alcance de dicha reivindicación. Una falta de claridad dentro del significado del Artículo 6 PCT llega a dicho alcance hasta el punto que una búsqueda significativa de las reivindicaciones es imposible. En consecuencia, la búsqueda no incluye "derivados aceptables significativamente" de los compuestos de la fórmula I.

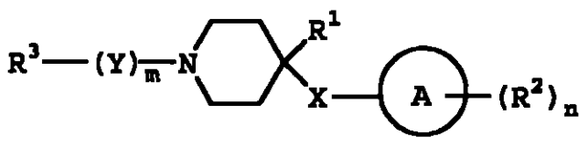
Se llama la atención del solicitante al hecho que las reivindicaciones que relacionan las invenciones con respecto de las cuales ningún reporte de búsqueda internacional establecido necesite ser objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66.1 (e) PCT. Se advierte al solicitante que la política del EPO cuando actúa como una Autoridad de Examen Preliminar normalmente no lleva a cabo un examen preliminar sobre el asunto que no se ha investigado. Este es el caso sin importar si las reivindicaciones son o no modificadas posterior al recibo del reporte o durante cualquier procedimiento del Capítulo II. Si la solicitud está dentro de la fase regional antes del EPO, se recuerda al solicitante que una búsqueda puede llevarse a cabo durante el examen antes del EPO (ver Guía EPO C-VI 8.5), si los problemas que conducen a la declaración del Artículo 17 (2) se solucionan.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US 03/39644

Item III. Texto del Resumen (sigue del punto 5 de la primera hoja)

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) o derivados farmacéuticamente aceptable de los mismos, útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedad o desordenes relacionados con CCR5, por ejemplo, en la inhibición de la réplica de VIH, la prevención o tratamiento de una infección por VIH, y en el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida resultante (SIDA).



(I)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/39644

A. CLASIFICACION DE MATERIA
IPC7: A61K 31/46 A61K31/445 C07D451/04 A61P31/18

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato WPI, PAJ, Dato CHEM ABS, Dato BEILSTEIN

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	WO 99/04794 A (OATES BRYAN; FINKE PAUL E (US); MACCOSS MALCOLM (US); MERCK & CO INC) 4 de febrero de 1999 (1999-02-04) página 103, línea 12-línea 17; reivindicaciones 1,15,18,20	1-61
Y	WO 00/38680 A (EDWARDS MARTIN PAUL; PRICE DAVID ANTHONY (GB); PFIEZER LTD (GB); WOOD) 6 de julio de 2000 (2000-07-06) página 27, línea 10; reivindicaciones 1,2,5-20	1-61
A	WO 02/079190 A (COOPER DAVID GWYN; FORBES IAN THOMSON (GB); GRIBBLE ANDREW DERRICK (G) 10 de octubre 2002 (2002-10-10) página 12, línea 1-línea 3; reivindicación 1; tabla 1	1-61

—/—

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
4 de Junio de 2004	25.06.04
Nombre y dirección del correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Seymour, L

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/39644

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 98/25605 A (SPRINGER MARTIN S; MACCOSS MALCOLM (US); MERCK & CO INC (US); MILLS S) 18 de junio de 1998 (1998-06-18) página 61, línea 5-línea 11; reivindicación 1, 11 página 16-página 34	1-61
X	US 5 340 822 A (EMONDS-ALT XAVIER ET AL) 23 de agosto 1994 (1994-08-23) columna 1, línea 11-línea 24; reivindicación 1; ejemplos 22-24	1-23, 25-28, 52-54, 59,60
X	BE 601 228 A (JANSSEN PHARMACEUTICA) 1961 página 2, línea 23-línea 27; reivindicación 1 página 9, línea 10-página 28, línea 10	1-23, 25-28,54
X	US 2 773 870 A (BILL ELPERN) 11 de diciembre de 1956 (1956-12-11) columna 1, línea 20-línea 61 ejemplo	1-23, 25-28,54
X	US 3 539 580 A (HERMANS HUBERT KAREL FRANS ET AL) 10 de noviembre de 1970 (1970-11-10) columna 1, línea 13-línea 15; reivindicaciones 1,5-7 tabla	1-23, 25-28,54
X	US 3 334 106 A (BIEL JOHN H) 1 de agosto de 1967 (1967-08-01) documento completo	1-23, 25-28,54
X	REHSE K ET AL:"Inhibición y efectos anticoagulantes de la agrupación de plaquetas de los efectos de las oligoaminas, 1: N-(4-piperidinil)metanaminas" ARCHIV DER PHARMAZIE, VCH VERLAGSGESELLSCHAFT MBH, WEINHEIM, DE, vol. 319, no.319, 1986, página 505-515, XP001085385 ISSN: 0365-6233 documento completo	1,25-28, 52-54, 59,60
X	STEVENTON ET AL: "4-4-disustituido Antagonistas de Piperidina de Alta Afinidad NK1": Relaciones de Estructura-Actividad y Actividad In vivo" JOURNALOF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 41, no.23, 1998, páginas 4623-4622, XP 002173109 ISSN: 0022-2623 documento completo	1,25-28, 54

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/39644

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	US 2 248 018 A (OTTO EISLEB) 1 de julio de 1941 (1941-07-01) columna 1, línea 52-línea 55; reivindicación 6; ejemplos 3,4	1,25-28 54
X	WO 98/25604 A (SPRINGER MARTIN S; MACCOSS MALCOLM (US); MERCK & CO INC (US); MILLS S) 18 de junio de 1998 (1998-06-18) página 30, línea 26-línea 30 página 34, línea 1-línea 22 página 55-página 85; reivindicación 1	1,7-12, 20,25-61
X	DATABASE WPI Sección Ch, semana 200335 Derwent Publications Ltd., Londres, Inglaterra; clase B02, AN 2003-367209 XP002283279 -& JP 2002 348288 A (ONO PHARM CO LTD) 4 de diciembre 2002 (2002-12-04) resumen	1-7-12, 20,25-61

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/39644

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9904794 A	04-02-1999	AU 8576098 A	16-02-1999
		CA 2296314 A1	04-02-1999
		EP 1003514 A1	31-05-2000
		JP 2002510327 T	02-04-2002
		WO 9904794 A1	04-02-1999
		US 6136827 A	24-10-2000
WO 0038680 A	06-07-2000	AU 769449 B2	29-01-2004
		AU 1290400 A	31-07-2000
		AU 763644 B2	31-07-2003
		AU 1675100 A	31-07-2000
		BG 105709 A	28-02-2002
		BG 105721 A	28-02-2002
		BR 9905977 A	14-01-2003
		BR 9916585 A	16-10-2001
		BR 9917007 A	30-10-2001
		CA 2292984 A1	23-06-2000
		CA 2350073 A1	06-07-2000
		CA 2350673 A1	06-07-2000
		CN 1331691 T	16-01-2002
		CN 1331591 T	16-01-2002
		CZ 20012297 A3	11-09-2002
		CZ 20012298 A3	11-09-2002
		EE 200100344 A	15-10-2002
		EE 200100345 A	16-12-2002
		EP 1013276 A1	28-06-2000
		EP 1140920 A1	10-10-2001
		EP 1140085 A1	10-10-2001
		HR 20010468 A1	28-02-2003
		HR 20010478 A1	30-06-2002
		HU 0104795 A2	29-04-2002
		HU 0104910 A2	28-10-2002
		WO 0039125 A1	06-07-2000
		WO 0038680 A1	06-07-2000
		ID 29031 A	26-07-2001
		ID 28965 A	19-07-2001
		JP 2000212159 A	02-08-2000
		JP 2002533393 T	08-10-2002
		JP 3522691 B2	26-04-2004
		JP 2002533461 T	08-10-2002
		JP 2004099618 A	02-04-2004
		NO 20013149 A	23-08-2001
		NO 20013183 A	08-08-2001
		NZ 511794 A	31-10-2003
		NZ 511796 A	28-11-2003
		PL 349091 A1	01-07-2002
		PL 349496 A1	29-07-2002
		SK 8752001 A3	04-02-2003
		SK 8762001 A3	04-02-2003
		TR 200101793 T2	21-12-2001
		TR 200101867 T2	21-11-2001
		TR 200200938 T2	21-06-2002
		US 6586438 B1	01-07-2003
		ZA 200104211 A	14-01-2002
WO 02079190 A	10-10-2002	WO 02079190 A1	10-10-2002
WO 9825605 A	18-06-1998	AU 5883398 A	03-07-1998

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/39644

17

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9825605 A		WO 9825605 A1	18-06-1998
		US 6962462 A	05-10-1999
US 5340822 A	23-08-1994	FR 2676055 A1	06-11-1992
		AT 181550 T	15-07-1999
		AU 652048 B2	11-08-1994
		AU 1591692 A	05-11-1992
		BR 9201656 A	15-12-1992
		CA 2067877 A1	04-11-1992
		CS 9201329 A3	18-11-1992
		DE 69229460 D1	29-07-1999
		DE 69229460 T2	20-01-2000
		DK 512901 T3	06-12-1999
		EP 0512901 A1	11-11-1992
		ES 2137176 T3	16-12-1999
		FI 921951 A	04-11-1992
		FI 961242 A	16-03-1996
		FI 951243 A	16-03-1996
		GR 3030755 T3	30-11-1999
		HK 1005138 A1	12-05-2000
		HU 61539 A2	28-01-1993
		IE 921364 A1	04-11-1992
		IL 101760 A	18-02-1997
		IL 117921 A	18-02-1997
		JP 3242980 B2	25-12-2001
		JP 5186425 A	27-07-1993
		KR 258373 B1	01-07-2000
		MX 9202027 A1	01-01-1993
		NO 921734 A ,B,	04-11-1992
		NZ 242586 A	26-10-1995
		RU 2083574 C1	10-07-1997
		US 5770735 A	23-06-1998
		US 5625060 A	29-04-1997
		ZA 9203178 A	27-01-1993
BE 601228 A		NINGUNA	
US 2773870 A	11-12-1956	NINGUNA	
US 3539680 A	10-11-1970	BE 717143 A	27-12-1968
		CH 485720 A	15-02-1970
		DE 1770604 A1	04-11-1971
		ES 354905 A1	16-11-1969
		FR 7453 M	24-11-1969
		FR 1569475 A	30-05-1969
		GB 1199365 A	22-07-1970
		NL 6808415 A	27-12-1968
US 3334106 A	01-08-1967	NINGUNA	
US 2248018 A	01-07-1941	NINGUNA	
WO 9825604 A	18-06-1998	AU 5604998 A	03-07-1998
		WO 9825604 A1	18-06-1998
		US 6013664 A	11-01-2000
JP 2002348288 A	04-12-2002	NINGUNA	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.
PU49 62WO		
International application No.	International filing date (day/month/year)	(Earliest) Priority Date (day/month/year)
PCT/US 03/39644	12/12/2003	13/12/2002
Applicant		
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 9 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

[ ] the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing :

[ ] contained in the international application in written form.

[ ] filed together with the international application in computer readable form.

[ ] furnished subsequently to this Authority in written form.

[ ] furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

[ ] the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

[ ] the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. [ ] Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. [X] Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

[ ] the text is approved as submitted by the applicant.

[X] the text has been established by this Authority to read as follows:

PIPERIDINE DERIVATIVES AS CCR5 ANTAGONISTS

5. With regard to the abstract,

[ ] the text is approved as submitted by the applicant.

[X] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

[ ] as suggested by the applicant. [ ] None of the figures.

[ ] because the applicant failed to suggest a figure.

[ ] because this figure better characterizes the invention.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/39644

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 42-53 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [X] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. [X] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[X] No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 42-53 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: -

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of the claims is impossible. Consequently, the search has been restricted to compounds according to claim 3 for invention 1. For invention 2, a selection of novelty-destroying documents disclosing spiro fused CCR5 modulators have been cited.

In addition, the present claims do not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The term "pharmaceutically acceptable derivative" does not enable the skilled person to determine which technical features are necessary to perform the stated function. It is thus unclear which specific compounds fall within the scope of said claim. A lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible. Consequently, the search does not include "pharmaceutically acceptable derivatives" of the compounds of formula I.

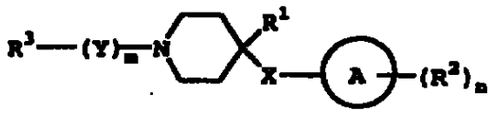
The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/39644

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates to compounds of formula (I) or pharmaceutically acceptable derivatives thereof, useful in the treatment or prophylaxis of CCR5-related diseases and disorders, for example, in the inhibition of HIV replication, the prevention or treatment of an HIV infection, and in the treatment of the resulting acquired immune deficiency syndrome (AIDS).



(I)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/39644

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/46 A61K31/445 C07D451/04 A61P31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99/04794 A (OATES BRYAN ; FINKE PAUL E (US); MACCOSS MALCOLM (US); MERCK & CO INC) 4 February 1999 (1999-02-04) page 103, line 12 - line 17; claims 1,15,18,20	1-61
Y	WO 00/38680 A (EDWARDS MARTIN PAUL ; PRICE DAVID ANTHONY (GB); PFIZER LTD (GB); WOOD) 6 July 2000 (2000-07-06) page 27, line 10; claims 1,2,5-20	1-61
A	WO 02/079190 A (COOPER DAVID GWYN ; FORBES IAN THOMSON (GB); GRIBBLE ANDREW DERRICK (G) 10 October 2002 (2002-10-10) page 12, line 1 - line 3; claim 1; table 1	1-61

-/---

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 June 2004	25.06.04

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Seymour, L

3

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98/25605 A (SPRINGER MARTIN S ; MACCOSS MALCOLM (US); MERCK & CO INC (US); MILLS S) 18 June 1998 (1998-06-18) page 61, line 5 - line 11; claims 1,11 page 16 - page 34	1-61
X	US 5 340 822 A (EMONDS-ALT XAVIER ET AL) 23 August 1994 (1994-08-23) column 1, line 11 - line 24; claim 1; examples 22-24	1-23, 25-28, 52-54, 59,60
X	BE 601 228 A (JANSSEN PHARMACEUTICA) 1961 page 2, line 23 - line 27; claim 1 page 9, line 10 - page 28, line 10	1-23; 25-28,54
X	US 2 773 870 A (BILL ELPERN) 11 December 1956 (1956-12-11) column 1, line 20 - line 61 examples	1-23, 25-28,54
X	US 3 539 580 A (HERMANS HUBERT KAREL FRANS ET AL) 10 November 1970 (1970-11-10) column 1, line 13 - line 15; claims 1,5-7 table	1-23, 25-28,54
X	US 3 334 106 A (BIEL JOHN H) 1 August 1967 (1967-08-01) the whole document	1-23, 25-28,54
X	REHSE K ET AL: "Platelet aggregation inhibiting and anticoagulant effects of oligoamines, 1: N-(4-piperidinyl)methanamines" ARCHIV DER PHARMAZIE, VCH VERLAGSGESELLSCHAFT MBH, WEINHEIM, DE, vol. 319, no. 319, 1986, pages 505-515, XP001085385 ISSN: 0365-6233 the whole document	1,25-28, 52-54, 59,60
X	STEVENTON ET AL: "4,4-disubstituted Piperidine High-Affinity NK1 Antagonists: Structure-Activity Relationships and in Vivo Activity" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 41, no. 23, 1998, pages 4623-4622, XP002173109 ISSN: 0022-2623 the whole document	1,25-28, 54

-/--

International Application No
PCT/US 03/39644

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2 248 018 A (OTTO EISLEB) 1 July 1941 (1941-07-01) column 1, line 52 - line 55; claim 6; examples 3,4	1,25-28, 54
X	WO 98/25604 A (SPRINGER MARTIN S ; MACCOSS MALCOLM (US); MERCK & CO INC (US); MILLS S) 18 June 1998 (1998-06-18) page 30, line 26 - line 30 page 34, line 1 - line 22 page 55 - page 85; claim 1	1,7-12, 20,25-61
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 200335 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 2003-367209 XP002283279 -& JP 2002 348288 A (ONO PHARM CO LTD) 4 December 2002 (2002-12-04) abstract	1,7-12, 20,25-61

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 03/39644

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9904794 A	04-02-1999	AU 8576098 A	16-02-1999
		CA 2296314 A1	04-02-1999
		EP 1003514 A1	31-05-2000
		JP 2002510327 T	02-04-2002
		WO 9904794 A1	04-02-1999
		US 6136827 A	24-10-2000
WO 0038680 A	06-07-2000	AU 769449 B2	29-01-2004
		AU 1290400 A	31-07-2000
		AU 763644 B2	31-07-2003
		AU 1675100 A	31-07-2000
		BG 105709 A	28-02-2002
		BG 105721 A	28-02-2002
		BR 9905977 A	14-01-2003
		BR 9916585 A	16-10-2001
		BR 9917007 A	30-10-2001
		CA 2292984 A1	23-06-2000
		CA 2350073 A1	06-07-2000
		CA 2350573 A1	06-07-2000
		CN 1331691 T	16-01-2002
		CN 1331591 T	16-01-2002
		CZ 20012297 A3	11-09-2002
		CZ 20012298 A3	11-09-2002
		EE 200100344 A	15-10-2002
		EE 200100345 A	16-12-2002
		EP 1013276 A1	28-06-2000
		EP 1140920 A1	10-10-2001
		EP 1140085 A1	10-10-2001
		HR 20010468 A1	28-02-2003
		HR 20010478 A1	30-06-2002
		HU 0104795 A2	29-04-2002
		HU 0104910 A2	28-10-2002
		WO 0039125 A1	06-07-2000
		WO 0038680 A1	06-07-2000
		ID 29031 A	26-07-2001
		ID 28965 A	19-07-2001
		JP 2000212159 A	02-08-2000
		JP 2002533393 T	08-10-2002
		JP 3522691 B2	26-04-2004
		JP 2002533461 T	08-10-2002
		JP 2004099618 A	02-04-2004
		NO 20013149 A	23-08-2001
		NO 20013183 A	08-08-2001
		NZ 511794 A	31-10-2003
		NZ 511796 A	28-11-2003
		PL 349091 A1	01-07-2002
		PL 349495 A1	29-07-2002
		SK 8752001 A3	04-02-2003
		SK 8762001 A3	04-02-2003
		TR 200101793 T2	21-12-2001
		TR 200101867 T2	21-11-2001
		TR 200200938 T2	21-05-2002
		US 6586430 B1	01-07-2003
		ZA 200104211 A	14-01-2002
WO 02079190 A	10-10-2002	WO 02079190 A1	10-10-2002
WO 9825605 A	18-06-1998	AU 5803398 A	03-07-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 03/39644

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9825605	A		WO	9825605 A1	18-06-1998
			US	5962462 A	05-10-1999
US 5340822	A	23-08-1994	FR	2676055 A1	06-11-1992
			AT	181550 T	15-07-1999
			AU	652046 B2	11-08-1994
			AU	1591692 A	05-11-1992
			BR	9201656 A	15-12-1992
			CA	2067877 A1	04-11-1992
			CS	9201329 A3	18-11-1992
			DE	69229460 D1	29-07-1999
			DE	69229460 T2	20-01-2000
			DK	512901 T3	06-12-1999
			EP	0512901 A1	11-11-1992
			ES	2137176 T3	16-12-1999
			FI	921951 A	04-11-1992
			FI	951242 A	16-03-1995
			FI	951243 A	16-03-1995
			GR	3030755 T3	30-11-1999
			HK	1005138 A1	12-05-2000
			HU	61539 A2	28-01-1993
			IE	921364 A1	04-11-1992
			IL	101760 A	18-02-1997
			IL	117921 A	18-02-1997
			JP	3242980 B2	25-12-2001
			JP	5186425 A	27-07-1993
			KR	258373 B1	01-07-2000
			MX	9202027 A1	01-01-1993
			NO	921734 A ,B,	04-11-1992
			NZ	242586 A	26-10-1995
			RU	2083574 C1	10-07-1997
			US	5770735 A	23-06-1998
			US	5625060 A	29-04-1997
			ZA	9203178 A	27-01-1993
BE 601228	A		NONE		
US 2773870	A	11-12-1956	NONE		
US 3539580	A	10-11-1970	BE	717143 A	27-12-1968
			CH	485720 A	15-02-1970
			DE	1770604 A1	04-11-1971
			ES	354905 A1	16-11-1969
			FR	7453 M	24-11-1969
			FR	1569475 A	30-05-1969
			GB	1199365 A	22-07-1970
			NL	6808415 A	27-12-1968
US 3334106	A	01-08-1967	NONE		
US 2248018	A	01-07-1941	NONE		
WO 9825604	A	18-06-1998	AU	5604998 A	03-07-1998
			WO	9825604 A1	18-06-1998
			US	6013664 A	11-01-2000
JP 2002348288	A	04-12-2002	NONE		

(12)SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
1 de Julio de 2004 (01.07.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/054974 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 211/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2003/039644

(22) Fecha de Registro Internacional: 12 de diciembre de 2003 (12.12.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/433,634 13 de diciembre de 2002 (13.12.2002) US

(71) Solicitante: (para todos los estados designados excepto Estados Unidos) SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION [US/US]; One Franklin Plaza, Philadelphia, PA PA (US).

(72) Inventores; y

(75) Inventores/ solicitantes (para Estados Unidos solamente): KAZMIERSKI, Wiesław, Mieczysław [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). AQUINO, Christopher, Joseph [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). BIFULCO, Neil [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). BOROS, Eric, Eugene [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). CHAUDER, Brian, Andrew [CA/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). CHONG, Pek, Yoke [MY/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). DUAN, Maosheng [CN/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). DEANDA, JR., Felix [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). KOBLE, Cecilia, Suarez [VE/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). MCLEAN, Ed, Williams [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). PECKHAM, Jennifer, Poole [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). PERKINS, Angilique, C [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). THOMPSON, James, Benjamin [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). VANDERWALL, Dana [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US).

(74) Agentes: LEVY, David, J et al; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US).

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

– sin reporte de Búsqueda Internacional y para ser republicado al recibo de ese reporte

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: ANTAGONISTAS CCR5 COMO AGENTES TERAPEUTICOS

(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) o derivados farmacéuticamente aceptable de los mismos, útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedad o desordenes relacionados con CCR5, por ejemplo, en la inhibición de la réplica de VIH, la prevención o tratamiento de una infección por VIH, y en el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida resultante (SIDA).

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
1 July 2004 (01.07.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/054974 A2

(51) International Patent Classification[7]: C07D 211/00

(21) International Application Number:
PCT/US2003/039644

(22) International Filing Date:
12 December 2003 (12.12.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/433,634 13 December 2002 (13.12.2002) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION [US/US]; One Franklin Plaza, Philadelphia, PA PA (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): KAZMIERSKI, Wieslaw, Mieczyslaw [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). AQUINO, Christopher, Joseph [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). BIFULCO, Neil [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). BOROS, Eric, Eugene [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). CHAUDER, Brian, Andrew [CA/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). CHONG, Pek, Yoke [MY/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). DUAN, Maosheng [CN/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). DRANDA, JR., Felix [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). KOBLE, Cecilia, Suarez [VE/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). MCLEAN, Ed, Williams [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). PECKHAM, Jennifer, Poole [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). PERKINS, Angilique, C [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). THOMPSON, James, Benjamin [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). VANDERWALL, Dana [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US).

(74) Agents: LEVY, David, J et al.; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2004/054974 A2

(54) Title: CCR5 ANTAGONISTS AS THERAPEUTIC AGENTS

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I) or pharmaceutically acceptable derivatives thereof, useful in the treatment or prophylaxis of CCR5-related diseases and disorders, for example, in the inhibition of HIV replication, the prevention or treatment of an HIV infection, and in the treatment of the resulting acquired immune deficiency syndrome (AIDS).

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Articulo 36 y Regla 70)

Referencia Solicitantes o agentes	SI SE REQUIERE ACCION POSTERIOR	Ver Notificación de Transmisión de Informe de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)
PU4962WO		

Solicitud Internacional No.	Fecha de registro internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
PCT/US03/39644	12.12.2003	13.12.2002

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7

A61K31/46, A61K31/445, C07D451/04, A61P31/18

Solicitante

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION et al.

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total 8 de páginas, incluyendo la carátula.

☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Estos anexos constan de un total de páginas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

I	☒	Bases del reporte
II	☐	Prioridad
III	☒	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial
IV	☒	Falta de unidad de invención
V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 66.2(a) (ii)respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación
VI	☐	Ciertos documentos citados
VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional
VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda	Fecha de terminación de este reporte
09.06.2004	09.03.2005

Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar
European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399-0 Tx:523656 epmu d
Fax +49 89 2399-4465

Funcionario autorizado
Seymour, L
Teléfono No. +49 89 2399-8694

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US03/39644

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-813 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Nos.:

1-61 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, Hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

☐ toda la solicitud internacional.

☒ las reivindicaciones Nos. 42-53 con respecto a la aplicabilidad industrial; 1,2,4-23,25-61 (todo en parte)

Porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación Nos 42-53. se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):

ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☒ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos:1,2,4-23,25-61 (todo en parte)

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

IV. Falta de Unidad de Invención

1. En respuesta a la invitación a restringir o pagar tazas adicionales, el solicitante ha:

☐ Restringido las reivindicaciones

☒ Pagado tazas adicionales

☐ Pagado tazas adicionales bajo protesta

☐ Ni restringido ni pagado tazas adicionales

2. ☐ Esta Autoridad encontró que el requisito de unidad de invención no se cumple y decidió, de acuerdo con la Regla 68.1, no invitar al solicitante a restringirlo o pagar tazas adicionales.

3. Esta Autoridad considera que el requisito de unidad de invención de acuerdo con las Reglas 13.1, 13.2 y 13.3 es:

☐ Cumplido

☒ No cumplido por las siguientes razones:

Ver hoja separada

4. En consecuencia, las siguientes partes de la solicitud internacional, fueron el objeto del Examen Preliminar Internacional para establecer este informe

☒ Todas la partes

☐ Las partes que se relacionan a las reivindicaciones Nos.

V. Afirmación razonada bajo el Articulo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones 24
	No:	Reivindicaciones 1-23,25-61
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones 24
	No:	Reivindicaciones 1-23,25-61
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones 1-41,54-61
	No:	Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

Ver hoja separada

Re Item III

Las reivindicaciones 42-53 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) del PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

Para el razonamiento respecto a materia objeto inescrutable, ver la Forma PCT/ISA/210 del Reporte de Búsqueda Internacional. No se llevará a cabo ningún Examen Preliminar Internacional respecto a la materia objeto que no está cubierta por el reporte de búsqueda (Regla 66.1(e) PCT).

Re Item IV

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró múltiples invenciones en esta solicitud internacional, así:

1. Compuestos de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1 donde el anillo piperidina no es espiro fusionado y las correspondientes composiciones y usos

2. Compuestos de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1 donde el anillo piperidina no es espiro fusionado y las correspondientes composiciones y usos

El problema implícito en la presente solicitud es visto en la disposición de derivados de piperidina adicionales útiles en el tratamiento de desórdenes mediados por CCR5, tales como infecciones del VIH.

La fase inicial de la búsqueda reveló el documento D4 (ver el Item V) que revela antagonistas espiro fusionados del receptor CCR5 de quimocina que caen dentro del alcance de la reivindicación 1 (cf. "R1 y X tomadas en conjunto forman un anillo de 5-7 miembros saturado, parcialmente saturado o aromático que tiene de 0-3 heteroátomos escogidos del oxigeno, azufre, nitrógeno y fósforo, fusionado a un Anillo A").

El requerimiento de la Regla 13.2 PCT por lo tanto no se ha cumplido en la presente solicitud puesto que dicha técnica anterior destruye la novedad de ambas estructuras y actividad comunes presentes. En otras palabras, la característica estructural que distingue los compuestos presentes de aquellos de dicha técnica anterior difiere en

los grupos anteriormente mencionados, es decir en el grupo 1 la característica distintiva yace en el hecho de que la posición 4 del anillo piperidina está disustituida y en el grupo 2 en la naturaleza de los sustituyentes en la estructura central del espiro-piperidina. Comenzando con dicha técnica anterior, el problema anteriormente mencionado por lo tanto ha sido resuelto por medios técnicos diferentes, que no están tan unidos para formar un concepto inventivo único y general (Regla 13.1 PCT).

Re Item V

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO-A-99 04794 D2: WO-A-00 38680 D3: WO-A-02 079190
D4: WO-A-98 25605 D5: US-A-5 340 822 D6: BE-A-601 228
D7: US-A-2 773 870 D8: US-A-3 539 580 D9: US-A-3 334 106
D10: Archiv der Pharmazie, vol. 319, no. 319, 1986, p. 505-515, XP001085385
D11: J. Med. Chem. vol. 41, no. 23, 1998, p. 4623-4622, XP002173109
D12: US-A-2 248 018 D13: WO-A-98 25604 D14: JP-A-2002 348288

La opinión expresada a continuación respecto a la novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial se refiere únicamente a la materia objeto para la cual se ha redactado un reporte de búsqueda internacional.

2. Novedad (Artículo 33(2) PCT)

2.1 La región de superposición con D1 puede considerarse como novedosa puesto que este documento no revela piperidinas 4,4-disustituidas donde uno de los 4-sustituyentes es –X-A según se define en la presente reivindicación 1.

2.2 Los compuestos de D2 difieren de los presentes compuestos puesto que la piperidina se revela únicamente como uno de los heterociclos terminales potenciales en la página 27, línea 10.

2.3 Los compuestos de D3 difieren de los compuestos presentes en que el anillo piperidina no está 4,4-disustituido.

2.4 Los compuestos de D4, D13 y D14 revelan antagonistas espiro fusionados del receptor de quimocina CCR5 que caen dentro del alcance de la reivindicación 1 (cf. invención 2).

2.5 Los compuestos específicos revelados en la reivindicación 24 son novedosos respecto a la técnica anterior, pero no los compuestos de fórmula I según se definen en la reivindicación 1 y las reivindicaciones dependientes de ello (ver razonamiento para una búsqueda incompleta para la invención 1 y citaciones D5-D12 en el reporte de búsqueda) Las actividades farmacéuticas reveladas en dicha técnica anterior se sobreponen parcialmente con aquellas reivindicadas (cf. específicamente D5, columna 1, líneas 11-24 y v.g. la reivindicación 52).

3. Paso inventivo (Artículo 33(3) PCT)

El problema implícito en la presente solicitud es visto en la disposición de derivados de piperidina adicionales útiles en el tratamiento de desórdenes mediados por CCR5, tales como infecciones del VIH.

Invención 1

Los documentos D1 y D2 revelan antagonistas del receptor de quimocina CCR5 útiles en el tratamiento de infecciones del VIH (ver D1, reivindicación 20 y p. 103, líneas 12-17; D2 reivindicaciones 5,6). D3 revela antagonistas del receptor de quimocina MCP-1 también útiles en el tratamiento de infecciones del VIH (p. 12, líneas 1-3).

La fórmula general de D1 se sobrepone con la presente fórmula I. Los derivados de piperidina 4,4-disustituidos específicamente revelados en la reivindicación 15 de D1 difieren de los presentes compuestos únicamente en la falta del ciclo terminal A o en la falta de enlazante X (cf. v.g. D1, p. 206, 2do compuesto). Dado que únicamente se requieren modificaciones bastante menores a los compuestos anteriores presentes para llegar a los derivados reivindicados, y que la posibilidad de estas modificaciones son sugeridas por D1, los compuestos presentes en el espacio reivindicado en las reivindicaciones 1-23 deben considerarse como una solución obvia al problema anteriormente mencionado.

Para los ejemplos presentes según se han reivindicado en la reivindicación 24, D2 podría considerarse como la técnica anterior más cercana (cf. D2, reivindicación 2), puesto que los compuestos revelados ahí difieren de los compuestos de D2 únicamente en la definición de [Región α] (según se definen en D2). No hay ninguna sugerencia en D2 de que esta región pudiese remplazarse por la mitad de 4-fenilpiperidina-4-ilo. La persona versada no examinaría D1 al intentar modificar los compuestos de D2 puesto que en el primero mencionado el grupo cíclico terminal (ver definición de R3) debe ser un grupo aromático y no puede ser una mitad del tipo tropano. En D3 la mitad de piperidina no es 4,4-sustituido, para que este documento

no llevara también a los compuestos presentes. Un paso inventivo puede por lo tanto ser reconocido para la reivindicación 24.

Invención 2

Dado que los compuestos de D4, D13 y D14 tienen la misma estructura y actividad que los compuestos presentes de la invención 2, el último mencionado debe ser considerado como una solución obvia al problema anteriormente mencionado.

4. Aplicabilidad industrial (Artículo 33(4) PCT)

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 42-53 sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones respecto al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para un primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

ATENT COOPERATION TRL .TY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PU4962WO	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/US 03/39644	International filing date (day/month/year) 12.12.2003	Priority date (day/month/year) 13.12.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/46, A61K31/445, C07D451/04, A61P31/18		
Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.

   ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

   These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   - I ☒ Basis of the opinion
   - II ☐ Priority
   - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - IV ☒ Lack of unity of invention
   - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - VI ☐ Certain documents cited
   - VII ☐ Certain defects in the international application
   - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
09.06.2004	09.03.2005
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Seymour, L. Telephone No. +49 89 2399-8694

Form PCT/IPEA/409 (Cover Sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT International application No. PCT/US 03/39644

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17))*:

Description, Pages

1-813 as originally filed

Claims, Numbers

1-61 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT International application No. PCT/US 03/39644

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

   ☐ the entire international application,

   ☒ claims Nos. 42-53 with respect to industrial applicability; 1,2,4-23,25-61 (all part)

   because:

   ☒ the said international application, or the said claims Nos. 42-53 with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

   see separate sheet

   ☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

   ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

   ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1,2,4-23,25-61 (all part)

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/ or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

   ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

   ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees, the applicant has:

   ☐ restricted the claims.

   ☒ paid additional fees.

   ☐ paid additional fees under protest.

   ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

   ☐ complied with.

   ☒ not complied with for the following reasons:

   see separate sheet

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

   ☒ all parts.

   ☐ the parts relating to claims Nos. .

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	24
	No:	Claims	1-23, 25-61
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	24.
	No:	Claims	1-23, 25-61
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-41, 54-61.
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

   see separate sheet

Re Item III

Claims 42-53 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

For reasoning with regards to unsearched subject-matter, see Form PCT/ISA/210 of the International Search Report. No international Preliminary Examination will be carried out with respect to subject-matter which is not covered by the search report (Rule 66.1(e) PCT).

Re Item IV

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. Compounds of formula 1 according to claim 1 wherein the piperidine ring is not spiro fused and corresponding compositions and uses

2. Compounds of formula 1 according to claim 1 wherein the piperidine ring is spiro fused and corresponding compositions and uses

The problem underlying the present application is seen in the provision of further piperidine derivatives useful in the treatment of CCR5 mediated disorders, such as HIV infections.

The initial phase of the search revealed document D4 (see Item V) which discloses spiro fused antagonists of the chemokine receptor CCR5 falling within the scope of claim 1 (cf. "R1 and X taken together form a saturated, partially saturated or aromatic 5-7 membered ring having 0-3 heteroatoms chosen from oxygen, sulfur, nitrogen and phosphorus, that is fused to Ring A").

The requirement of Rule 13.2 PCT is thus not fulfilled in the present application since said prior art destroys the novelty of both the present common structure and activity. In other words, the structural feature that distinguishes the present compounds from those of said prior art differs in the above-mentioned groups i.e.

In group 1 the distinguishing feature lies the fact that position 4 of the piperidine ring is disubstituted and in group 2 in the nature of the substituents at the spiro-piperidine core structure. Starting from said prior art, the above-mentioned problem has thus been solved by different technical means, which are not so linked as to form a single general inventive concept (Rule 13.1 PCT).

Re Item V

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO-A-99 04794 D2: WO-A-00 38680 D3: WO-A-02 079190
D4: WO-A-98 25605 D5: US-A-5 340 822 D6: BE-A-601 228
D7: US-A-2 773 870 D8: US-A-3 539 580 D9: US-A-3 334 106
D10: Archiv der Pharmazie, vol. 319, no. 319, 1986, p. 505-515; XP001085385
D11: J. Med. Chem. vol. 41, no. 23, 1998, p: 4623-4622, XP002173109
D12: US-A-2 248 018 D13: WO-A-98 25604 D14: JP-A-2002 348288

The opinion expressed below with regard to novelty, inventive step and industrial applicability refers only to subject-matter for which an international search report has been drawn up.

2. Novelty (Article 33(2) PCT)

2.1 The region of overlap with D1 can be regarded as a novel selection since this document does not disclose 4,4-disubstituted piperidines wherein one of the 4-substituents is -X-A as defined in present claim 1.

2.2 The compounds of D2 differ from the present compounds since piperidine is only disclosed as one of the potential terminal heterocycles on page 27, line 10.

2.3 The compounds of D3 differ from the present compounds in that the piperidine ring is not 4,4-disubstituted.

2.4 The compounds of D4, D13 and D14 disclose spiro fused antagonists of the chemokine receptor CCR5 falling within the scope of claim 1 (cf. Invention 2).

2.5 The specific compounds disclosed in claim 24 are novel with respect to the prior art, but not the compounds of formula I as defined in claim 1 and claims dependent thereon (see reasoning for incomplete search for invention 1 and citations D5-D12 in search report). The pharmaceutical activities disclosed in said prior art partially overlap with those claimed (cf. specifically D5, column 1, lines 11-24 and e.g. claim 52).

3. Inventive step (Article 33(3) PCT)

The problem underlying the present application is seen in the provision of further piperidine derivatives useful in the treatment of CCR5 mediated disorders, such as HIV infections.

Invention 1

Documents D1 and D2 disclose CCR5 chemokine receptor antagonists useful in the treatment of HIV infections (see D1, claim 20 and p. 103, lines 12-17; D2, claims 5, 6). D3 discloses antagonists of the chemokine receptor MCP-1 also useful in the treatment of HIV infections (p. 12, lines 1-3).

The general formula of D1 overlaps with present formula I. The 4,4-disubstituted piperidine derivatives specifically disclosed in claim 15 of D1 differ from the present compounds only in the lack of terminal cycle A or in the lack of linker X (cf. e.g. D1, p. 206, 2nd compound). Given that only very minor modifications to the above compounds are required in order to arrive at the claimed derivatives, and the possibility of these modifications are suggested by D1, the present compounds in the breadth claimed in claims 1-23 must be regarded as an obvious solution to the above-mentioned problem.

For the present examples as claimed in claim 24, D2 could be regarded as being the closest prior art (cf. D2, claim 2), since the compounds disclosed therein differ from the compounds of D2 only in the definition of [Region α] (as defined in D2). There is no suggestion in D2 that this region could be replaced by 4-phenylpiperidin-4-yl moiety. The skilled person would not look to D1 when attempting to modify the compounds of D2 since in the former the terminal cyclic group (see definition of R^5) must be an aromatic group and may not be a tropane-like moiety. In D3 the piperidine moiety is not 4,4-substituted, so that this

document would also not lead to the present compounds. An inventive step can thus be acknowledged for claim 24.

Invention 2

Given that the compounds of D4, D13 and D14 have the same structure and activity as the present compounds of invention 2, the latter must be regarded as an obvious solution to the above-mentioned problem.

4. Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

For the assessment of the present claims 42-53 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

ANTAGONISTAS CCR5 COMO AGENTES TERAPÉUTICOS

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) o derivados farmacéuticamente aceptable de los mismos, útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedad o desordenes relacionados con CCR5, por ejemplo, en la inhibición de la réplica de VIH, la prevención o tratamiento de una infección por VIH, y en el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida resultante (SIDA).

ANTAGONISTAS CCR5 C MO AGENTES TERAPÉUTICOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una nueva clase de derivados de piperidina útiles como antagonistas del receptor de quimioquina CCR5, composiciones que contiene tales compuestos y métodos para tratar infección por VIH y condiciones asociadas. La invención también se refiere a métodos de tratamiento o profilaxis de otras enfermedades mediadas por CCR5 y trastornos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

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 células $CD4^+T$, con susceptibilidad concurrente a infecciones oportunísticas, y su complejo relacionado con SIDA precursor ("ARC"), un síndrome caracterizado por síntomas tales como linfadenopatía generalizada persistente, fiebre y pérdida de peso.

Además de CD4, VIH requiere un co-receptor para la entrada en células objetivo. Los receptores de quimioquina funcionan junto con CD4 como co-receptores de VIH. Los receptores de quimioquina CXCR4 y CCR5 se han identificado como los co-receptores principales para VIH-1. CCR5 actúa como un co-receptor principal para fusión y entrada de VIH trópico de macrófago en células

97

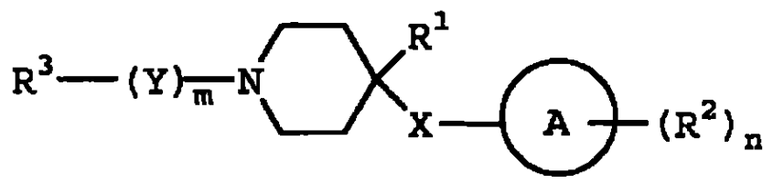
huésped. Estos receptores de quimioquina se piensa que juegan un papel esencial en el establecimiento y diseminación de una infección por VIH. Por lo tanto, los antagonistas CCR5 son útiles como agentes terapéuticos activos contra VIH.

Los receptores CCR5 se han reportado que median la transferencia celular en trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunoreguladoras tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, diabetes autoinmune, rechazo de implante crónico, asma, artritis reumatoide, enfermedad de Chrohn, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad inflamatoria crónica, enfermedad glomerular, nefritis de suero nefrotóxico, enfermedad del riñón, enfermedad de Alzheimer, encefalomielitis autoinmune, trombosis arterial, rinitis alérgica, arterioesclerosis, síndrome de Sjogren (dermatomiositis), lupus sistémico eritematoso, rechazo de injerto, cánceres con infiltración de leucocito de la piel u órganos, infección de virus de papiloma humano, cáncer de próstata, curación de herida, esclerosis lateral amiotrófica, y desordenes mediados por inmune.

Existe una necesidad continua de encontrar nuevos agentes terapéuticos para tratar enfermedades humanas. CCR5 es un objetivo atractivo para el descubrimiento de nuevos terapéuticos debido a su papel importante en infecciones virales, particularmente infecciones por VIH, y otros trastornos y enfermedades inmune e inflamatorias.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención comprende compuestos que son antagonistas CCR5 y por lo tanto son útiles en la inhibición de réplica de VIH, y el tratamiento de SIDA y/o ARC. Estos compuestos teniendo la fórmula general:



(I)

en donde R^1, R^2, R^3, X, Y, m, n, y Anillo A son como se definen en la presente. Los compuestos de esta invención también pueden ser ya sea sales farmacéuticamente aceptables o ingredientes de composición farmacéuticos.

La presente invención comprende también composiciones farmacéuticas, que comprenden los compuestos arriba mencionados que son adecuados para la prevención o tratamiento de condiciones y enfermedades relacionadas con CCR5.

La presente invención también comprende métodos para antagonizar actividad del receptor de quimioquina CCR5 en una muestra biológica que comprende contactar la muestra biológica con una cantidad efectiva de compuestos de la fórmula I o composiciones o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente invención también comprende métodos para antagonizar la actividad del receptor de quimioquina CCR5 en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de compuestos de la fórmula I o composiciones o derivados

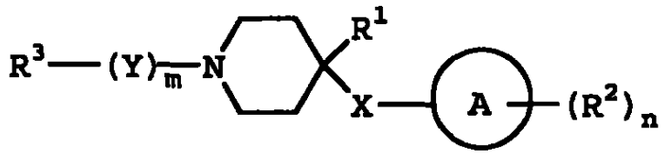
farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención comprende además métodos para tratar SIDA, métodos para prevenir la infección por VIH, y métodos para tratar la infección por VIH como monoterapia o en combinación con otros antivirales, anti-infectivos, inmunomoduladores, antibióticos o vacunas.

La presente invención comprende además métodos para sintetizar compuestos de la fórmula I y preparar composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos arriba mencionados.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención comprende un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es alquilo, carbociclilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo, en donde dicho alquilo se substituye opcionalmente por uno o más R^7, dicho carbociclilo o heterociclilo se substituye opcionalmente por uno o más R^8 y dicho arilo o heteroarilo se substituye opcionalmente por uno o más R^9; o R^1 y X tomados juntos forman un anillo de 5-7 miembros aromático, parcialmente saturado, saturado que tiene 0-3 heteroátomos elegidos de oxígeno, azufre,

nitrógeno y fósforo que se fusiona al Anillo A;

X es una cadena de alquileno C_{1-6}, en donde dicha cadena de alquileno C_{1-5} se substituye opcionalmente por uno o más grupos elegidos de =O, =S y halo, y en donde dicha cadena de alquileno C_{1-5} opcionalmente contiene 1-3 heteroátomos elegidos de oxígeno, azufre, nitrógeno y fósforo;

Anillo A es un anillo biciclico de 8-10 miembros o monociclico de 5-6 miembros aromático, parcialmente saturado o saturado que tiene 0-5 heteroátomos de anillo elegidos de oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada R^2 se elige independientemente de $-OR^0$, $-C(O)R^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-N(R^0)(-V_m-R^+)$, $-S(O)_2-R^0$, $-S(O)_2-N(R^0)_2$, $-(CH_2)_a-N(R^0)(-V_b-R^+)$, $-(CH_2)_a-(-V_b-R^+)$, halo, alquilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo y heterociclilo, en donde dicho alquilo se substituye opcionalmente por uno o más R^7, dicho arilo o heteroarilo se substituye opcionalmente por uno o más R^6, y dicho carbociclilo o heterociclilo se substituye opcionalmente por uno o más R^8; o dos R^2s adyacentes en el Anillo A se toman opcionalmente juntos para formar un anillo de 4-7 miembros aromático, parcialmente saturado o saturado, fusionado que tiene 0-3 heteroátomos elegidos de oxígeno, azufre, nitrógeno y fósforo; o dos R^2s germinales se toman opcionalmente juntos para formar un anillo de 5-6 miembros aromático, parcialmente saturado o saturado, espiro que tiene 0-3 heteroátomos elegidos de oxígeno, azufre y nitrógeno, dicho anillo espiro o fusionado siendo opcionalmente substituido por uno o más grupos elegidos de oxo, alquilo opcionalmente substituido

por uno o más R^7, y arilo opcionalmente substituido por uno o más R^8;

cada a es independientemente 0-3;

cada b es independientemente 0 o 1;

V es alquilo, -C(O)-, $-S(O)_2-$, -C(O)O-, o $-C(O)-N(R^0)-$ (en donde V se une a R^+ a través del lado a mano derecha del radical como se muestra de aquí en adelante);

R^+ es alquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroaralquilo, en donde dicho alquilo se substituye opcionalmente por uno o más R^7 y dicho aralquilo o arilo es opcionalmente substituido por uno o más R^8;

m es 0 o 1;

n es 0-5;

R^3 es H, halo, $-N(R^0)_2$, $-N(R^0)C(O)R^0$, -CN, $-CF_3$, alquilo opcionalmente substituido por uno o más grupos elegidos de R^7, y –S-arilo opcionalmente substituido por $-(CH_2)_{1-8}-N(R^0)SO_2(R^0)$, carbociclilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde dicho carbociclilo o heterociclilo se substituye opcionalmente por uno o más R^8, y dicho arilo o heteroarilo se substituye opcionalmente por uno o más R^8;

Y es $-(CR^4R^5)_p-$, -C(O)-, -C(O)C(O)-, -C(S)-, $-O-(CH_2)_{0-4}-$C(O)-, $-N(R^0)-C(O)-$, $-C(O)-N(R^0)-$, $-N(R^0)-C(S)-$, $-S(O)_t-$, -O-C(=N-CN)-, $O-C(=N-R^0)-$, -S-C(=N-CN)-, $-N(R^0)-C(=N-CN)-$, -C(=N-CN)-, $-N(R^0)-C[=N-C(O)-R^0]-$, $-N(R^0)-C[=N-S(O)_t-R^0]-$, $-N(R^0)-C(=N-OR^0)-$, $-N(R^0)-C(=N-R^0)-$, $-C(=N-R^0)-$, $-(CH_2)_{0-4}-C(O)-O-$, -C(=N-CN)-O-, $-C(=N-R^0)-O-$, o -C(=N-CN)-S-(en donde Y se une a R^3 a través del lado a

mano izquierda del radical como se muestra de aquí en adelante);

cada R^4 es independientemente H o alquilo opcionalmente substituido por R^7;

cada R^5 es independientemente elegido de H, $-C(O)-OR^0$, arilo opcionalmente substituido por R^6, $-C(O)-OR^6$, $-C(O)-N(R^0)_2$, $-S(O)_2-N(R^0)_2$, $-S(O)_2-R^0$, y heteroarilo opcionalmente substituido por R^6;

p es 1-5;

t es 1 o 2;

cada R^6 es independientemente elegido de halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^0$, $-SR^0$, $-SCF_3$, $-R^0$, metilenodioxi, etilenodioxi, $-NO_2$, -CN, $-N(R^0)_2$, $-NR^0C(O)R^0$, $-NR^0C(O)N(R^0)_2$, $-NR^0C(S)N(R^0)_2$, $-NR^0CO_2R^0$, $-NR^0NR^0C(O)R^0$, $-NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$, $-NR^0NR^0CO_2R^0$, $-C(O)C(O)R^0$, $-C(O)CH_2C(O)R^0$, $-CO_2R^0$, $-O-C(O)R^0$, $-C(O)R^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-OC(O)N(R^0)_2$, $-S(O)_tR^0$, $-S(O)_t-OR^0$, $-SO_2N(R^0)C(O)R^0$, $-NR^0SO_2N(R^0)_2$, $-NR^0SO_2R^0$, $-C(=S)N(R^0)_2$, $-C(=NH)-N(R^0)_2$, $-C(=N-OR^0)-N(R^0)_2$, $-O-(CH_2)_{0-6}-SO_2N(R^0)_2$, $-(CH_2)_{1-6}NHC(O)R^0$, $-SO_2N(R^0)_2$, $-(CH_2)_{1-6}-OR^0$, $-(CH_2)_{1-6}-SR^0$, $-(CH_2)_{1-6}-CN$, $-(CH_2)_{1-6}-N(R^0)_2$, $-(CH_2)_{1-6}CO_2R^0$, $-C(O)N(R^0)N(R^0)_2$, $-C(O)N(R^0)OH$, $-C(O)N(R^0)SO_2R^0$, $-S(O)_tN(R^0)OR$, y $-(CH_2)_{1-6}-C(O)R^0$, en donde los dos R^0s en el mismo nitrógeno opcionalmente tomados juntos forman un anillo aromático, parcialmente saturado o saturado de 5-8 miembros que tienen 0-4 heteroátomos de anillo adicionales elegidos de oxígeno, nitrógeno, azufre y fósforo;

cada R^7 se selecciona independientemente de halógeno, -

CF_3, $-R^0$, $-OR^0$, $-SR^0$, arilo opcionalmente substituido por R^8, $-NO_2$, -CN, $-N(R^0)_2$, $-NR^0C(O)R^0$, $-NR^0C(O)N(R^0)_2$, $-N(R^0)C(S)N(R^0)_2$, $-NR^0CO_2R^0$, $-NR^0NR^0C(O)R^0$, $-NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$, $-NR^0NR^0CO_2R^0$, $-C(O)C(O)R^0$, $-C(O)CH_2C(O)R^0$, $-CO_2R^0$, $-C(O)R^0$, $-C(O)N(R^0)-N(R^0)_2$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-C(O)NR^0SO_2R^0$, $-OC(O)N(R^0)_2$, $-S(O)_tR^0$, $-NR^0SO_2N(R^0)_2$, $-NR^0SO_2R^0$, $-C(=S)(R^0)_2$, $C(=NH)-N(R^0)_2$, $-(CH_2)_{1-6}-C(O)R^0$, $-SO_2N(R^0)_2$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $-(CH_2)_{1-6}-SR^0$, metilenodioxi, etilenodioxi, $-(CH_2)_{1-6}=CN$, $-(CH_2)_{1-6}-N(R^0)_2$, $-S(O)_tN(R^0)OR^0$, $-(CH_2)_{1-6}-C(O)R^0$, $-C(=N-OR^0)-N(R^0)_2$, $-O-(CH_2)_{0-6}-SO_2N(R^0)_2$, y $-(CH_2)_{1-6}-NHC(O)R^0$, en donde los dos R^0s en el mismo nitrógeno opcionalmente tomados juntos forman un anillo aromático, parcialmente saturado o saturado de 5-8 miembros que tienen 0-4 heteroátomos de anillo adicionales elegidos de oxigeno, nitrógeno, azufre y fósforo;

cada R^8 se elige independientemente de R^7, =O, =S, $=N(R^0)$, y =N(CN);

cada R^0 se elige independientemente de R*, -C(O)-aralquilo, $-S(O)_t$-heteroarilo, carbociclilalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, y heterociclilalquilo, en donde cada miembro de R^0 excepto H es opcionalmente substituido por uno o más grupos elegidos de R*, -OR*, $N(R^*)_2$, =O, =S, halo, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -O-arilo, aralquilo, $-S(O)_t$-arilo, $-NR^*SO_2R^*$, $-NR^*C(O)R^*$, $-NR^*C(O)N(R^*)_2$, $-N(R^*)C(S)N(R^*)_2$, $-NR^*CO_2R^*$, $-NR^*NR^*C(O)R^*$, $-NR^*NR^*C(O)N(R^*)_2$, $-NR^*NR^*CO_2R^*$, $-C(O)C(O)R^*$, $-C(O)CH_2C(O)R^*$, $-C(O)N(R^*)N(R^*)_2$, $-C(O)N(R^*)_2$, $-C(O)NR^*SO_2R^*$, $-OC(O)N(R^*)_2$, $-S(O)_tR^*$, $-NR^*SO_2N(R^*)_2$, y -

$SO_2N(R^*)_2$; en donde los dos R*s en el mismo nitrógeno opcionalmente tomados juntos forman un anillo aromático, parcialmente saturado o saturado de 5-8 miembros que tienen 0-4 heteroátomos de anillo adicionales elegidos de oxígeno, nitrógeno, azufre y fósforo; y

cada R* es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo;

siempre que cuando R^1 sea m-metilfenilo, X es a cadena de alquileno saturada no substituida C_2, y Anillo A substituid por R^2 es 4-benzil o 4-fenil-4'-hidroxi substituido N-piperinilo, R^3-$(Y)_m$- es diferente a H, trifenilmetilo, benzoilo, 2,4-dimetoxibenzoilo, (3,5-dimetoxifenil)acetilo, o (3-clorofenil)acetilo.

Como se utiliza en la presente, las siguientes definiciones deben aplicarse al menos que se indique otra manera. La frase "opcionalmente substituido" se utiliza de manera intercambiable con la frase "substituido o no substituido" o con el término "(no)substituido". Al menos que se indique de otra manera, un grupo opcionalmente substituido puede tener un substituyente en cada posición substituible del grupo, y cada substitución es independiente de la otra.

El término "alquilo", solo o en combinación con cualquier otro término, se refiere a un radical de hidrocarburo acíclicio ramificado o recto C_{1-20} que ya sea se satura completamente o contiene una o más unidades de insaturación. Preferentemente, un radical alquilo contiene de uno a doce átomos de carbono. Más preferentemente, un radical alquilo contiene de uno a ocho átomos de

carbono. Un radical alquilo ramificado o lineal C_{2-20} teniendo al menos un enlace doble de carbono-carbono también se refiere como "alquenilo". El(los) enlace(s) doble(s) de la cadena de hidrocarburo no saturada puede ser ya sea de configuración cis o trans y puede ocurrir en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Un alquilo ramificado o lineal C_{2-20} teniendo al menos un enlace triple de carbono-carbono también se refiere como "alquinilo". El(los) enlace(s) triple(s) puede(n) en un radical alquinilo pueden ocurrir en cualquier punto adecuado a lo largo de la cadena. Los términos "alcoxi", "hidroxialquilo", "alcoxialquilo", y "alcoxicarbonil", solos o en combinación con cualquier otro término, incluyen tanto cadenas de hidrocarburo rectas como ramificadas.

Ejemplos de radicales alquilo incluyen pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isoamilo, n-hexilo, etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, pentenilo, hexenilo, hexadienilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y lo similar.

El término "alcoxi" se refiere a un radical de éter alquilo (-O-alquil). Ejemplos de radicales alcoxi incluye pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi y lo similar.

El término "cicloalquilo", "carbociclilo", "carbocíclico", "carbociclo", o "carbocicio", solos o en combinación con cualquier otro término, se refiere a un anillo de hidrocarburo no aromático policíclico o monocíclico que tiene tres a veinte átomos de carbono,

preferentemente de tres a doce átomos de carbono, y más preferentemente de tres a diez átomos de carbonos. Si es policíclico, cada anillo en un radical carbocicilio es no aromático al menos que se indique de otra manera. Un radical carbocicilio ya sea se satura completamente o contiene una o más unidades de insaturación pero no es aromático. La insaturación, si está presente, puede ocurrir en cualquier punto en el anillo que puede resultar en cualquier configuración químicamente estable. El término "cicloalquilo", "carbociclilo", "carbocíclico", "carbociclo", o "carbocicio" también incluye anillos de hidrocarburo que se fusionan a uno o más anillos aromáticos, tal como en tetrahidronaftilo, en donde el radical o punto de unión está en el anillo no aromático.

Al menos que se indique de otra manera, el término "cicloalquilo", carbociclilo", "carbocíclico", "carbociclo" o "carbociclo" también incluye cada isómero posicional posible de un radical hidrocarburo no aromático, tal como en 1-decahidronaftilo, 2-decahidronaftilo, 1-tetrahidronaftilo y 2-tetrahidronaftilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, decahidronaftilo, tetrahidronaftilo y lo similar.

El término "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

El término "arilo", solo o en combinación con cualquier otro término, se refiere a un radical de anillo de hidrocarburo policíclico o monocíclico aromático que contiene cinco a veinte

átomos de carbono, preferentemente de seis a catorce átomos de carbono, y más preferentemente de seis a diez átomos de carbono. También se incluyen dentro del alcance del término "arilo", como se utiliza en la presente, un grupo en el cual un anillo de hidrocarburo aromático se fusiona a uno o más anillos que contienen heteroátomo o carbocíclico no aromático, tales como en un indanilo, fenantridinilo o ciclotetrahidronaftilo, en donde el radical o punto de unión está en el anillo de hidrocarburo.

Al menos que se indique de otra manera, el término "arilo" también incluye cada isómero posicional posible de un radical hidrocarburo 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-fenantridinil y 10-fenantridinilo. Ejemplos de radicales arilo incluyen, pero no se limitan a fenilo, naftilo, indenilo, azulenilo, fluorenilo, antracenilo, fenantrenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, fenantridinilo y lo similar. El término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo substituido por un arilo. Ejemplos de grupos aralquilo incluyen pero no se limitan a benzilo y fenetilo.

El término "heterociclo", "heterocíclico", o "heterociclilo", solo o en combinación con cualquier otro término, se refiere a un radical de anillo policíclico o monocíclico no aromático que contiene tres a veinte átomos de carbono, preferentemente tres a siete átomos si es monocíclico y ocho a nueve átomos de carbono si es bicíclico, y en el cual uno o más carbonos de anillo, preferentemente uno a

cuatro, se reemplazan cada uno por un heteroátomo tal como N, O y S. Si es policíclico, cada anillo en un radical heterociclilo es no aromático al menos que se indique de otra manera. Un anillo heterocíclico puede saturarse completamente o puede contener una o más unidades de insaturación pero no es aromático. La insaturación, si está presente, puede ocurrir en cualquier punto en el anillo que puede resultar en cualquier configuración químicamente estable. El anillo heterocíclico puede unirse a un carbono o heteroátomo que resulta en la creación de una estructura estable. Los heterocicios preferidos incluyen heterocicios monocíclicos de 5-7 miembros y heterocicios bicíclicos de 8-10 miembros.

También se incluye dentro del alcance de la presente invención el término "heterocicio", "heterocíclico", o "heterociclilo" que es un grupo en el cual un anillo que contiene heteroátomo no aromático se fusiona a uno o más anillos aromáticos, tales como en indolinilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidro-quinolinilo, en donde el radical o punto de unión está en el anillo que contiene heteroátomo no aromático. Al menos que se indique de otra manera, el término "heterocicio", "heterocíclico", o "heterociclilo" también incluye cada isómero posicional posible de un radical heterocíclico, tal como en 1-decahidroquinolina, 2-decahidroquinolina, 3-decahidroquinolina, 4-decahidroquinolina, 5-decahidroquinolina, 6-decahidroquinolina, 7-decahidroquinolina, 7-decahidroquinolina, 8-decahidroquinolina, 4a-decahidroquinolina, 8a-decahidroquinolina, 1-indolinilo, 2-indolinilo, 3-indolinilo, 1-tetrahidroquinolina, 2-tetrahidro-quinolina, 3-

tetrahidroquinolina y 4-tetrahidro-quinolina. El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo substituido por un heterociclilo.

Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, imidazolinilo, 2,3-dihidro-1H-imidazolilo, imidazolidinilo, indazolinolilo, perhidropiridazilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, 4H-pirazolilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, tiamorfolinilo, oxopiperidinilo, oxopirrolidinilo, azepinilo, tetrahidrofuranilo, oxoazepinilo, tetrahidropiranilo, tiazolilo, dioxolilo, dioxinilo, oxatiolilo, benzodioxolilo, ditiolilo, ditiolanilo, tetrahidrotiofenilo, sulfolanilo, dioxanilo, dioxolanilo, tetahidrofurodihidrofuranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranodihidrofuranilo, tetradirofurofuranilo, tetrahidropiranofuranilo, diazolonilo, ftalimidinilo, benzoxanilo, benzopirrolidinilo, benzopiperidinilo, benzoxolanilo, benzotiolanil y benzotianilo.

El término "heteroarilo", solo o en combinación con cualquier otro término, se refiere a un radical de anillo policíclico o monocíclico aromático que contiene cinco a veinte átomos de carbono, preferentemente cinco a diez átomos de carbono, en los cuales uno o más carbonos de anillo, preferentemente uno a cuatro, cada uno se reemplazan por un heteroátomo tal como N, O, S y P. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen heteroarilos monocíclicos de 5-6 miembros y heteroarilos bicíclicos de 8-10 miembros.

También se incluyen dentro del alcance del término

60

"heteroarilo" un grupo en el cual un anillo heteroaromático se fusiona a uno o más anillos no aromáticos o aromáticos en donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, pirido[3,4-d]pirimidinilo, 7,8-dihidro pirido[3,4-d]pirimidina y 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina. Al menos que se indique de otra manera, el término "heteroarilo" también incluye cada isómero posicional posible de un radical heteroarilo, tal como en 2-pirido[3,4-d]pirimidinilo y 4-pirido[3,4-d]pirimidinilo. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo substituido por heteroarilo.

Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a imidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, indazolilo, piridazilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, quinoxalilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, tienilo, triazolilo, tiazolilo, carbazolilo, carbolinilo, tetrazolilo, benzofuranilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxozolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, oxadiazolilo, benzimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, isoquinolinilo, isoindolilo, acridinilo y benzoisoxazolilo.

El término "heteroátomo" significa nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno, tal como N(O)[N^+-O], azufre tal como S(O) y $S(O)_2$, fósforo tal como PO_3 y PO_4 y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico. Los substituyentes adecuados en un anillo substituible incluyen alquilo, -$N(R')_2$, -C(O)R', -CO_2R', -C(O)C(O)R', -$C(O)CH_2C(O)$R', -SO_2R', -$SO_2N(R')^2$, -C(=S)$N(R')^2$, -C(=NH)-$N(R')^2$, y -NR'SO^2R'; en donde R' es

hidrógeno, alquilo, fenil (F), -OF, -CH_2F, en donde dicho alquilo o fenilo es opcionalmente substituido por uno o más grupos independientemente elegidos de alquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxi, haloalcoxi, y haloalquilo.

El término "cadena de alquileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo ramificada o recta que puede saturarse completamente o tener una o más unidades de insaturación. La insaturación puede ocurrir en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. El(los) enlace(s) doble(s) en la cadena de alquilideno saturada puede estar en ya sea la configuración cis o trans.

Una combinación de substituyentes o variables es permisible solamente si tal combinación resulta en un compuesto químicamente factible o estable. Un compuesto estable o compuesto químicamente factible es uno en el cual la estructura química no se altera substancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menos, en la ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, por al menos una semana.

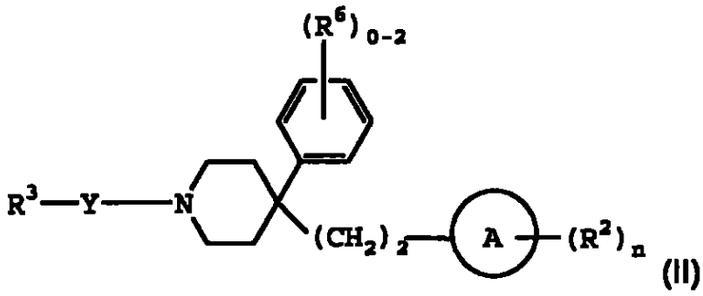
Al menos que se establezca de otra manera, las estructuras representadas en la presente también significan incluir todos los isómeros endo o exo, cis o trans, así como también todas las formas esteroquímicas de la estructura, es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por lo tanto, los

racematos y mezclas racémicas, enantiómeros únicos, mezclas diastereoméricas, y diastereoisómeros individuales de los presentes compuestos se incluyen expresamente dentro del alcance de la invención. Aunque los compuestos específicos ejemplificados en la presente pueden representarse en una configuración estereoquímica particular, los compuestos que tienen ya sea la estereoquímica opuesta en cualquier centro quiral dado o mezclas de la misma también pueden comprenderse.

Al menos que se establezca de otra manera, las estructuras representadas en la presente también significan incluir compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras excepto para el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbonilo por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C también se encuentran dentro del alcance de esta invención.

Como será aparente para un experto en la materia ciertos compuestos de esta invención pueden existir en formas tautoméricas alternativas. Todas tales formas tautoméricas de los presentes compuestos se encuentran dentro del alcance de la invención. Al menos que se indique de otra manera, la representación de cualquier tautómero significa incluir la otra.

Ciertos compuestos preferidos de la presente invención son aquellos representados por la fórmula II:



(II)

o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^2, R^3, R^6, n, Y y el Anillo A son como se definen en la fórmula I.

Los compuestos preferidos de la fórmula II son aquellos en donde el Anillo A es un heterociclo que tiene un nitrógeno de anillo y 0-1 oxígeno de anillo adicional o nitrógeno de anillo. Otros compuestos preferidos de la fórmula II son aquellos en donde el Anillo A es piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, azabiciclo[3.2.1]octanilo, aza-biciclo[3.2.1]octenil o oxa-aza-biciclo[4.3.1]decanilo. En algunas modalidades de la invención, el Anillo A se conecta a la cadena de alquileno X a través de un nitrógeno endocíclico.

También se prefieren compuestos de la fórmula II, en donde R^2 es arilo, aralquilo, heteroarilo, heterociclilo, -N(H)(-V_m-R^+), ciclo-N(alquil)(-V_m-R^+), en donde V es -C(O)-, -$S(O)_2$-, -C(O)O- o -C(O)-N(H)-, m es 0 o 1, R^+ es fenilo o benzilo, y dicho arilo, aralquilo, heteroarilo o heterociclilo es opcionalmente substituido. Más preferentemente, R^2 de los compuestos de la fórmula II es fenilo, naftilo, benzilo, -NH-fenilo, -NH-benzilo, -NHC(O)-fenilo, -$NHSO_2$-fenilo, -NHC(O)NH-fenilo, benzoimidazolilo, dihidrobenzo-imidazolilo, oxodihidrobenzoimidazolilo, 3H-indolilo, quinolinilo, dihidro-1H-

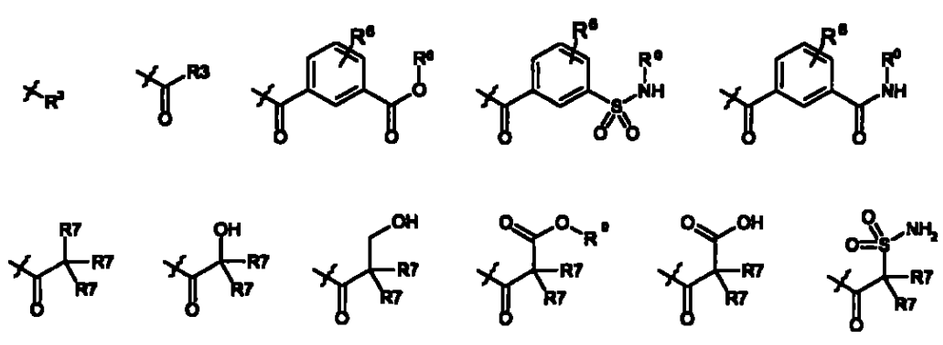
isoindolilo, dioxodihidro-1H-isoindolilo, tetrahidroquinoxalinilo, dioxotetrahidro-quinoxalinilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo, dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridinilo, benzotriazolilo, oxadiazolilo o triazolilo, en donde cada miembro de R^2 es opcionalmente substituido. Los substituyentes preferidos de R^2 incluyen alquilo, halo, $-SO_2R^0$, $-CF_3$, alcoxi, $-NR^0$, $-N(R^0)C(O)R^0$, $-N(R^0)C(O)OR^0$, $-N(R^0)C(S)N(R^0)2$, =O, $-(CH_2)_{1-6}-C(O)R^0$, alquilo opcionalmente substituido, y aralquilo opcionalmente substituido. Los substituyentes más preferidos de R^2 incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, F, Cl, $-SO_2CH_3$, $-CF_3$, -OMe, -OEt, $-NH_2$, -NHMe, -N(H)C(O)Me, -N(H)C(O)OMe, -N(H)C(O)OEt, -N(H)C(S)N(H)(Me), =O, $-(CH_2)_2SO_2Ph$, =O, $-CH_2$-C(O)-ciclopropilo, y benzilo substituido por metoxi. preferentemente, n es 1-3, y más preferentemente, n es 1-2. En ciertas modalidades de la invención, R^2 es unido al Anillo A a través de un nitrógeno R^2.

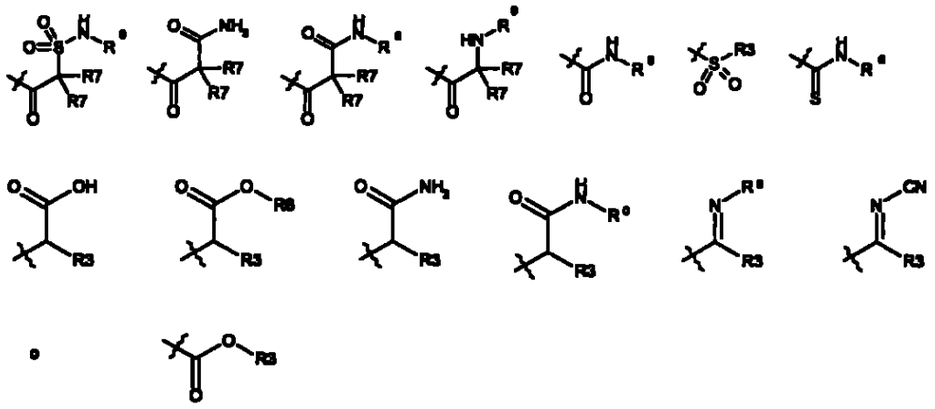
Y preferido de la fórmula II incluye -C(O)-, -O-C(O)-, $-N(R^0)$-C(O)-, $-S(O)_2$-, -O-C(=N-CN)-, -S-C(=N-CN)-, $-N(R^0)$-C(=N-CN)-, -C(=N-CN)-, $-N(R^0)$-C(S)-, $-N(R^0)$-C(=N-OR^0)-, $-N(R^0)$-C[=N-S(O)$_mR^0$], -O-C(=N-R^0)-, $-N(R^0)$-C[=N-C(O)-R^0], $-N(R^0)$-C(=N-R^0)-, y -C(=N-R^0)-. Más preferentemente, cada R^0 en Y es independientemente R* y m es 1.

R^3 preferido de la fórmula II incluye alquilo opcionalmente substituido, arilo, heteroarilo, heterociclilo y carbociclilo. R^3 más preferido de la fórmula II incluye alquilo completamente saturado opcionalmente substituido, carbociclilo de 3-7 miembros, arilo de 5-7

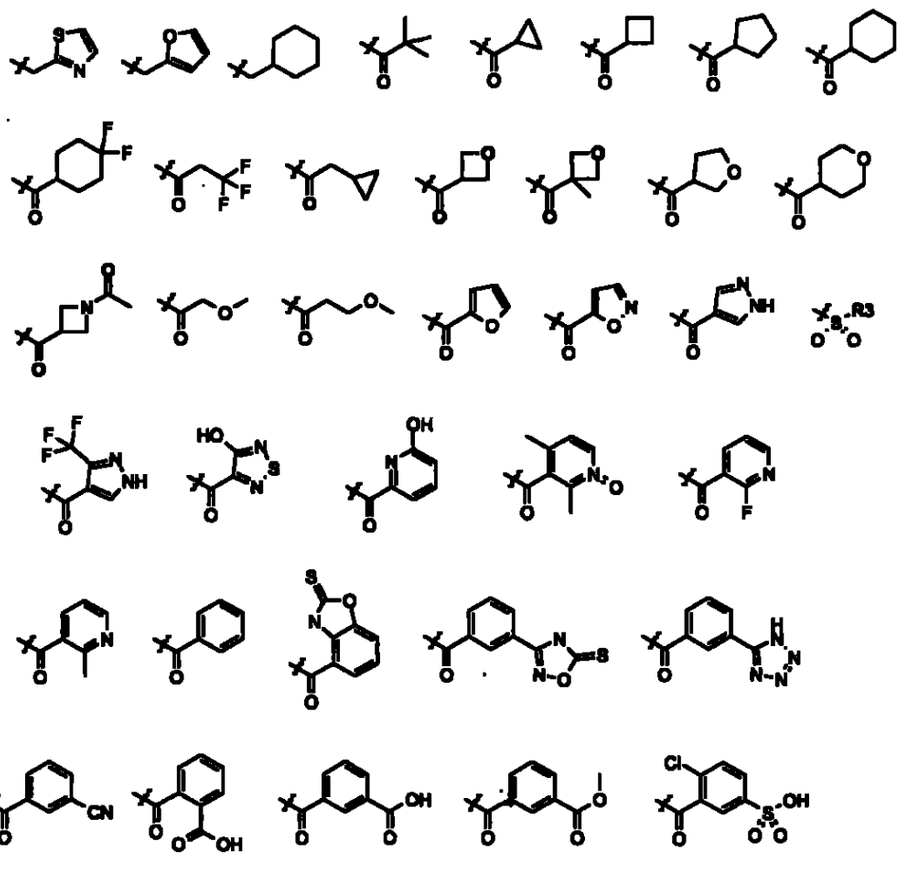
miembros, heteroarilo de 6-10 miembros y heterociclilo de 4-10 miembros. R^3 aún más preferido de la fórmula II incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexenilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo, piperidinilo, hexahidrofuro[2,3-b]furanilo, oxopirrolidinilo, dihidro-2H-[1,3]tiazinilo, tetrahidropirimidinilo, dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, dihidro-2H-benzo[1,2,4]tiadiazinilo, dihidrobenzo[d]isotiazolilo, morfolinilo, dihidro-1H-imidazolilo, dihidrobenzooxazolilo, cromenilo, dihidroquinolinilo, pirrolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, furanilo, piridilo, tienilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiazolilo, benzolio, isotiazolilo, imidazolilo, indolilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, quinoxalinilo, y fenilo. Los substituyentes preferidos de R^3 incluyen halo, metilenodioxi, $-OR^0$, R^0; $-C(O)OR^0$, $-SO_2R^0$, $-SO_2(OR^0)$, $-SO_2N(R^0)_2$, $-SO_2N(R^0)OR^0$, y $-SO_2N(R^0)C(O)R^0$. Los substituyentes más preferidos de R^3 incluyen Cl, Br, F, CF^3, Me, tetrazolilo, metilenodioxi, -OMe, -C(O)OH, $-SO_2R^0$, $-SO_2(OH)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHMe$, $-SO_2N(H)C(O)Me$, y $-SO_2N(H)$ OMe.

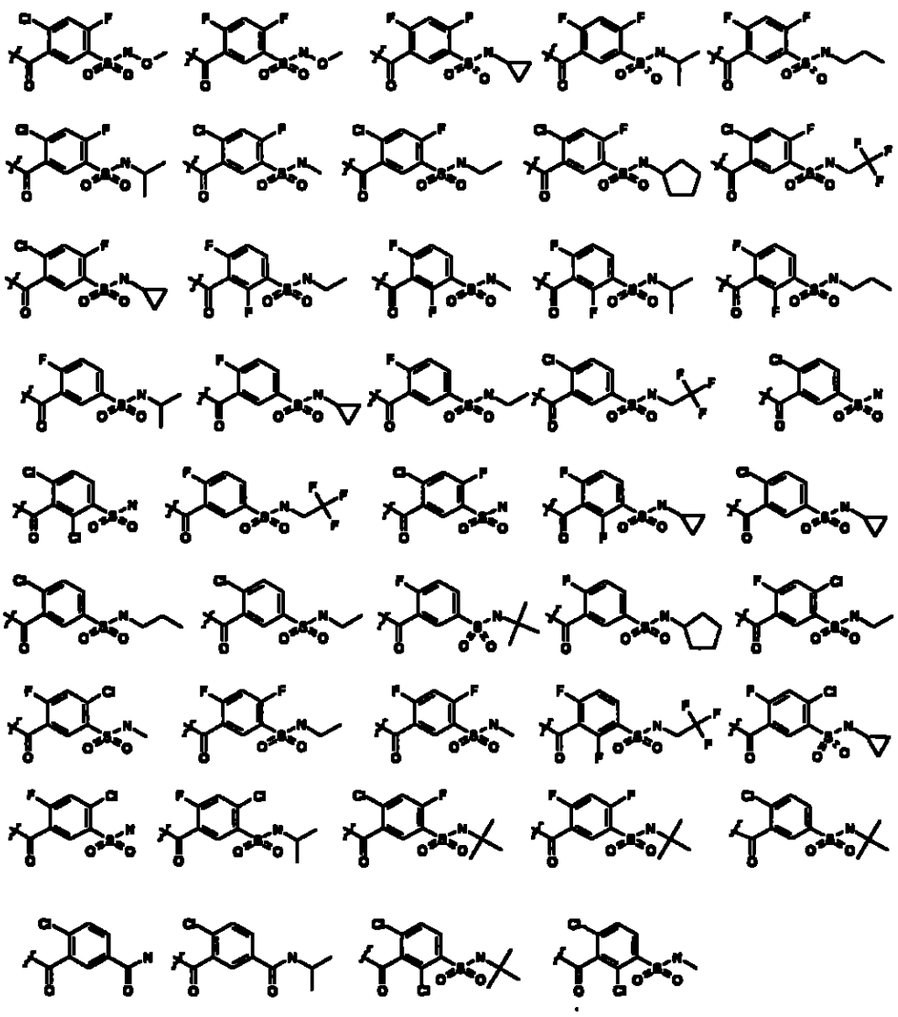
En ciertas modalidades de la invención, $-(Y)_m-R_3$ se selecciona de lo siguiente:

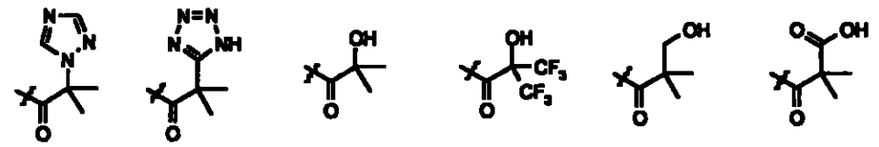


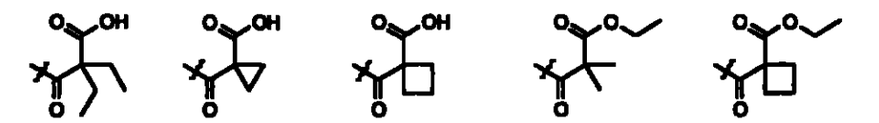


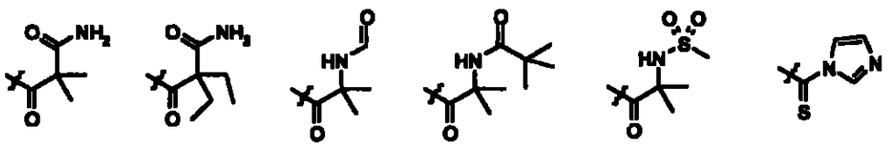
Más preferentemente, $-(Y)_m-R^3$ se selecciona de lo siguiente:

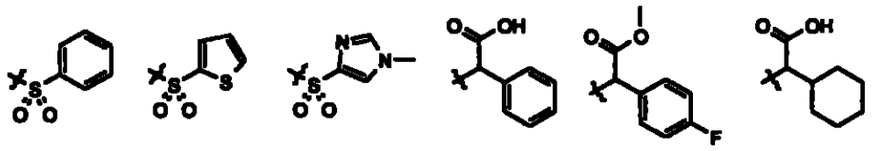


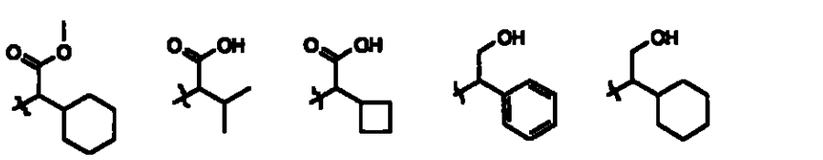


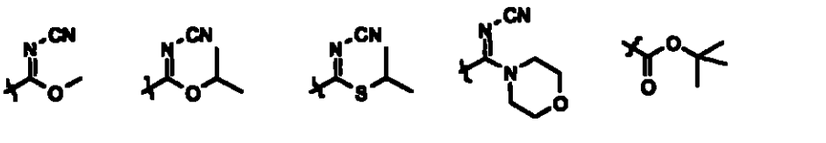


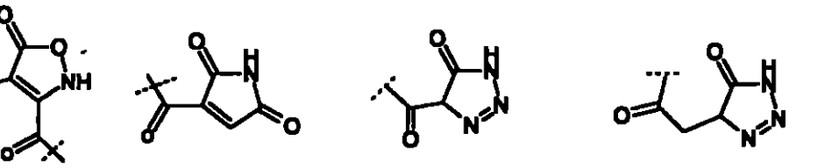


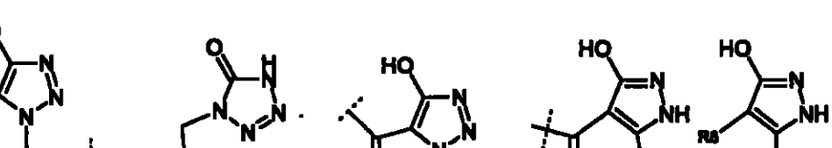


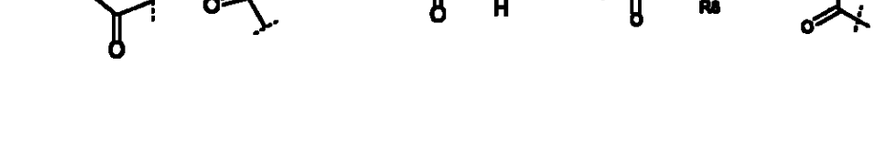


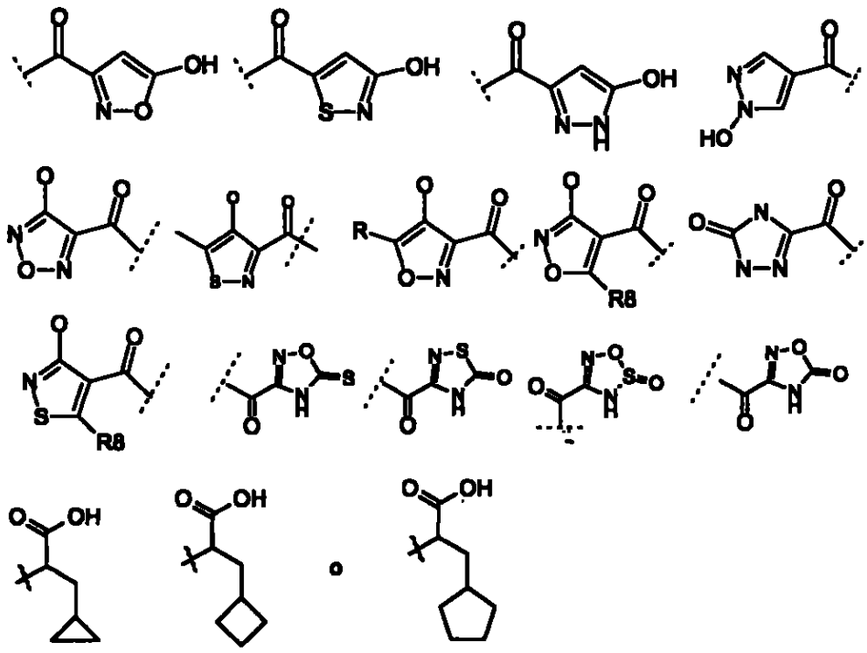












En una modalidad m es 1, Y es $-C(CH_2)-$, y R^3 es arilo opcionalmente substituido.

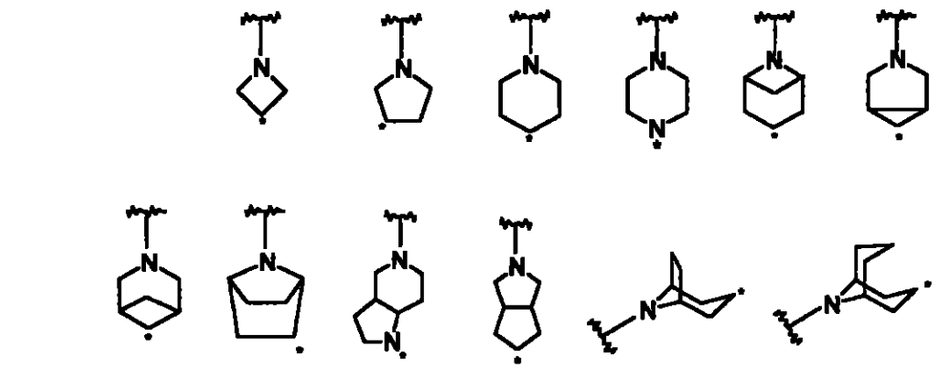
En una modalidad m es 1, Y es $-C(O)O-$, y R^3 es alquilo opcionalmente substituido o arilo opcionalmente substituido.

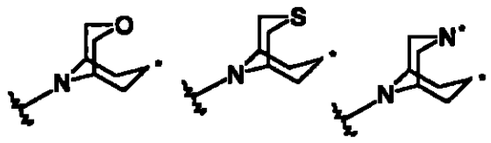
En una modalidad m es 0 y R^3 es heteroarilo opcionalmente substituido o heterocicilo opcionalmente substituido.

En una modalidad X es $-(CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2)-$, o $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$. Además X es opcionalmente substituid por uno o más halógeno u oxo. Además aún X se disubstituye con halógeno. Además todavía X se disubstituye con flúor. Específicamente X puede ser $-(CF_2-CH_2)-$. Además X opcionalmente tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, fósforo, azufre o nitrógeno.

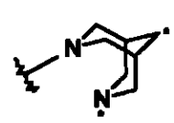
En una modalidad el anillo A se selecciona de lo

siguiente, en donde el asterisco (*) indica el(los) punto(s) preferido(s), pero no limitantes, de substitución:

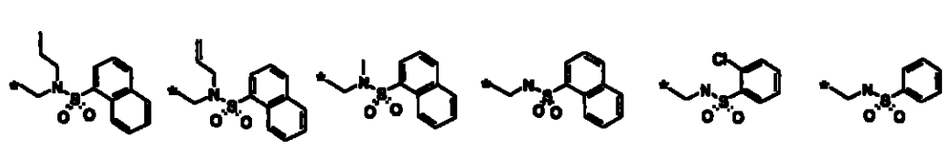


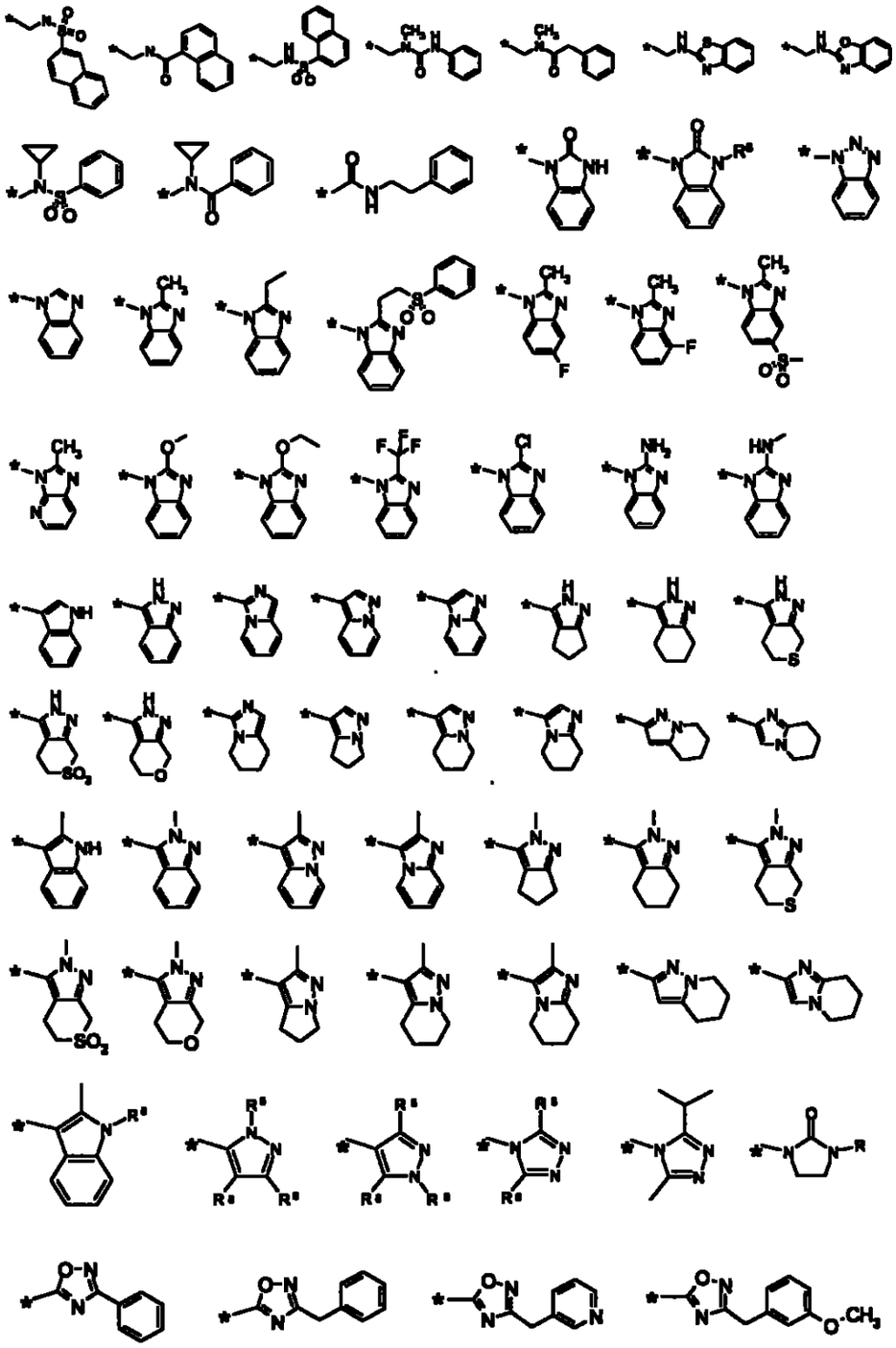


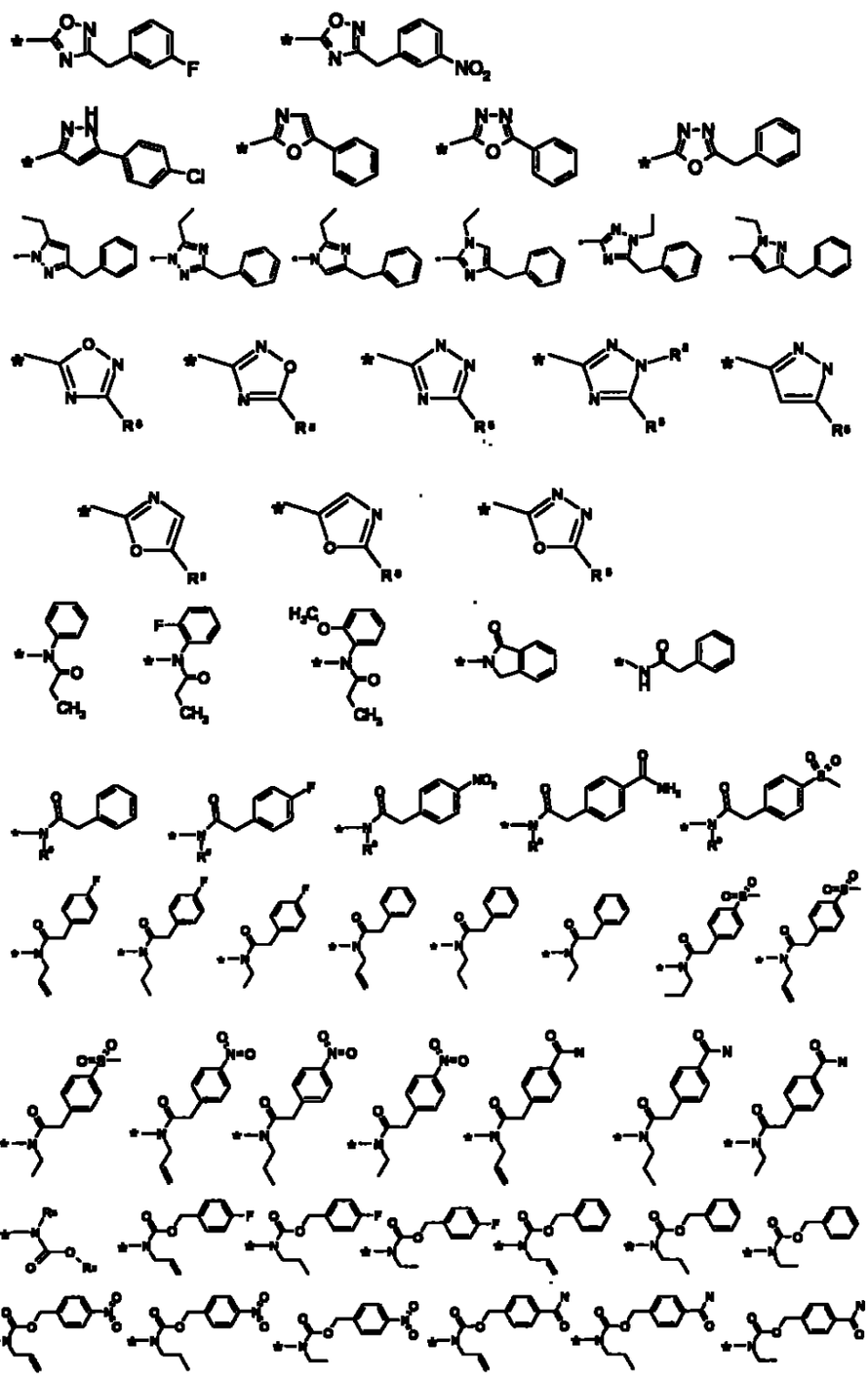
o

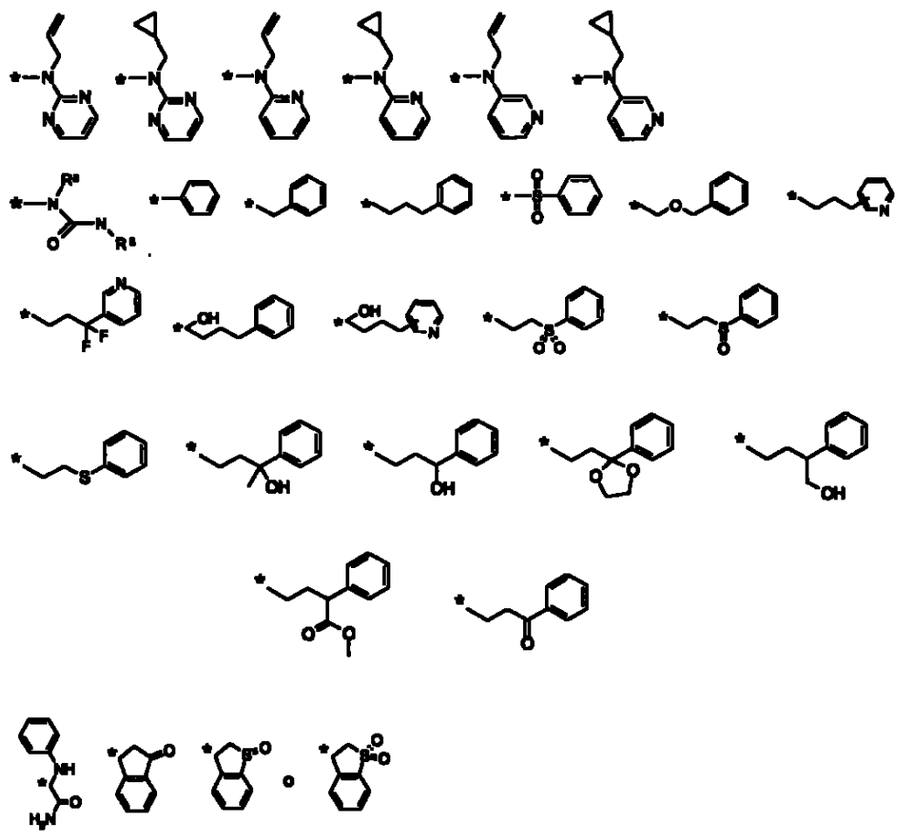


De manera adecuada cada R^2, con el astérico (*) indicando un punto preferido, pero no limitante, de substitución del Anillo A, independientemente seleccionado de

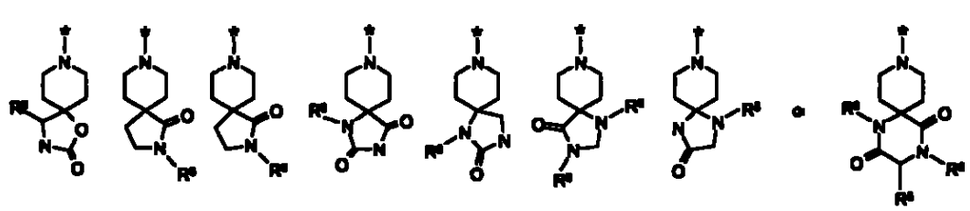




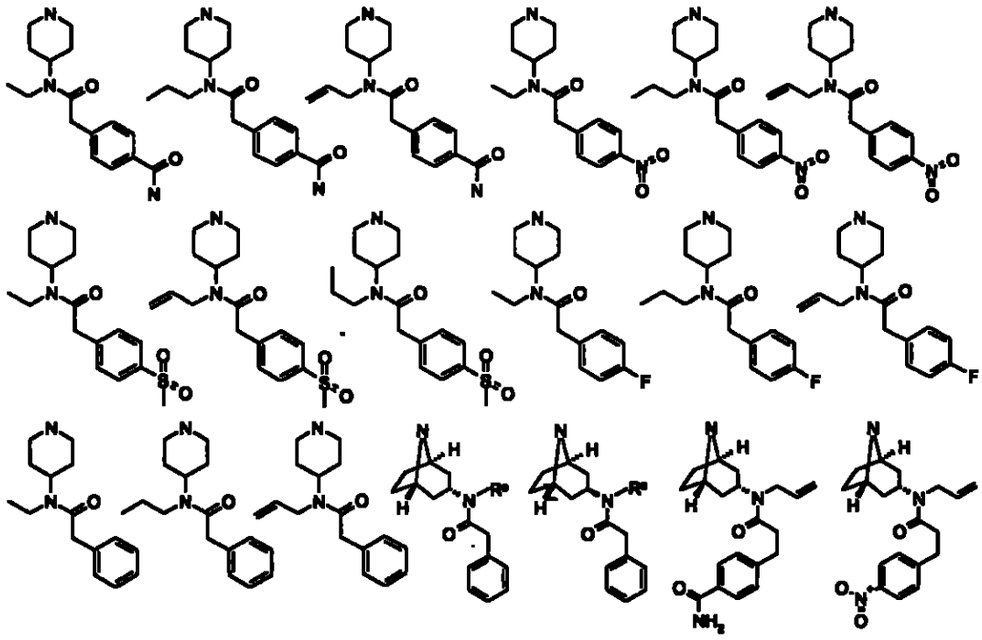


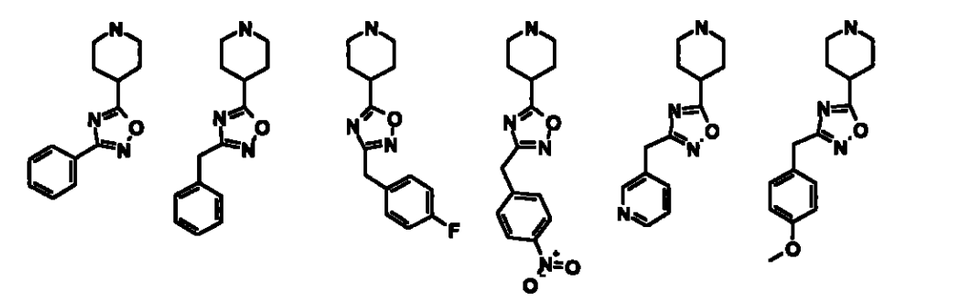


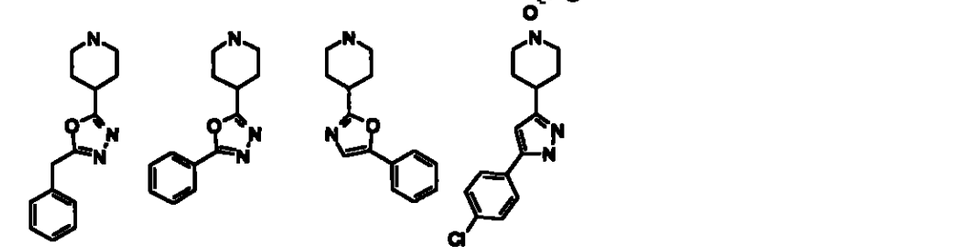
En una modalidad del anillo , con dos R^2s geminales se selecciona de:

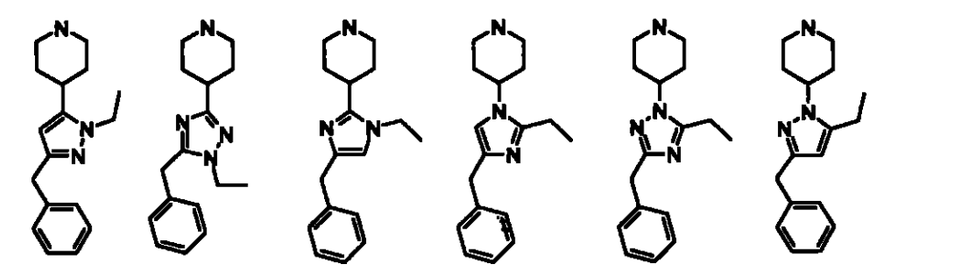


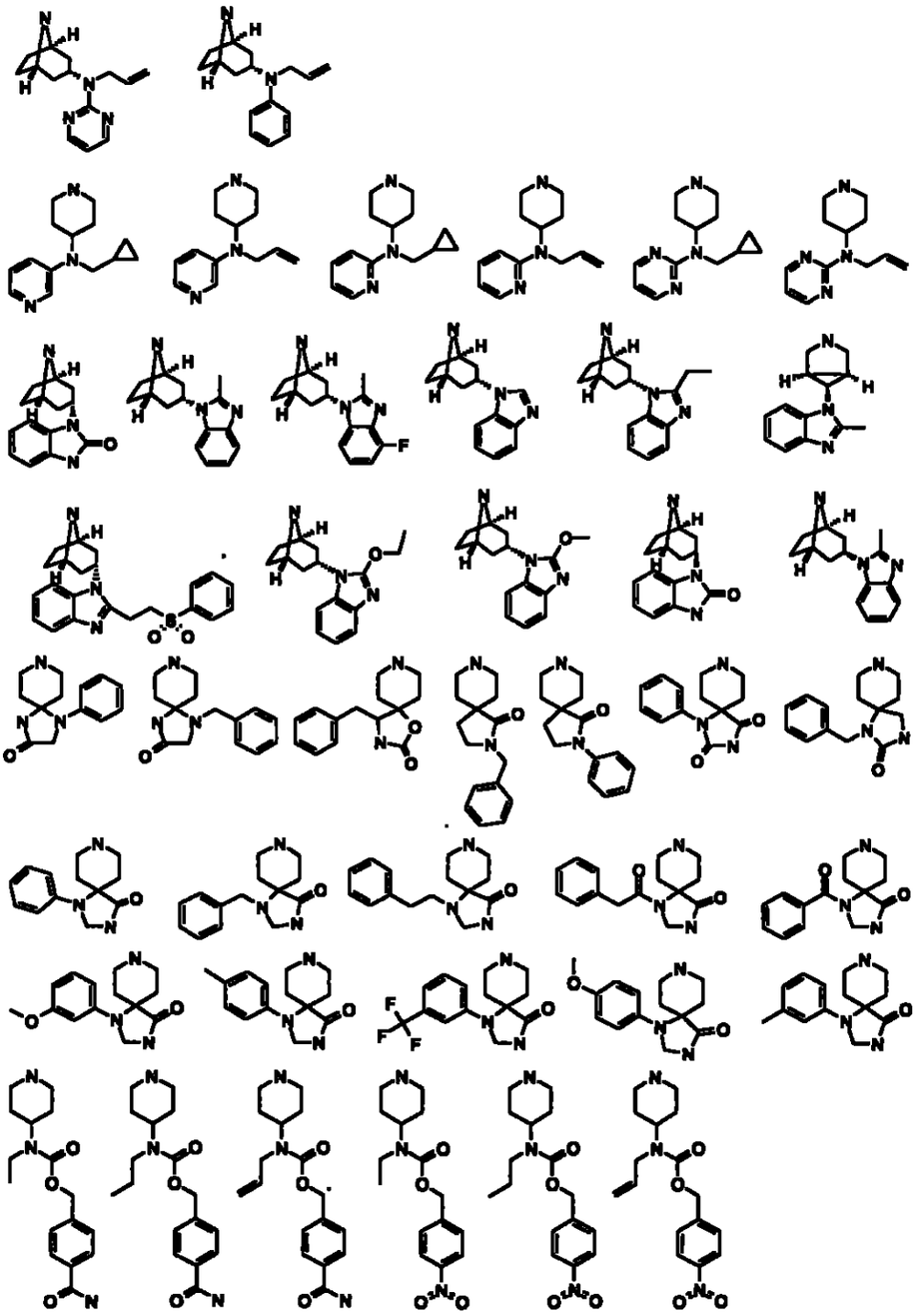
De manera adecuada el anillo A es tropano o piperidina, ya sea opcionalmente substituido con uno o más R^2. Preferentemente, A--R^2 se comprende de uno de los siguientes:

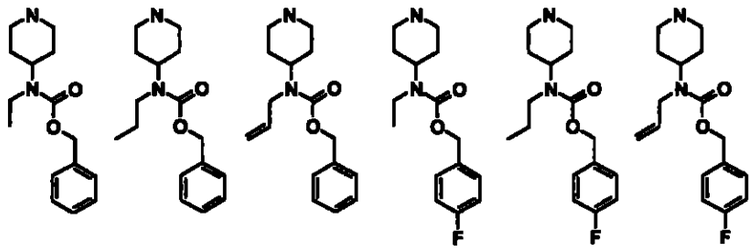


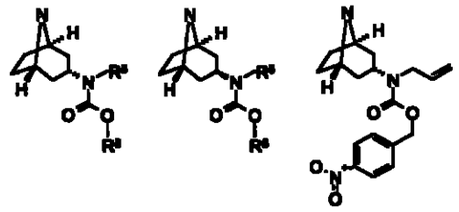


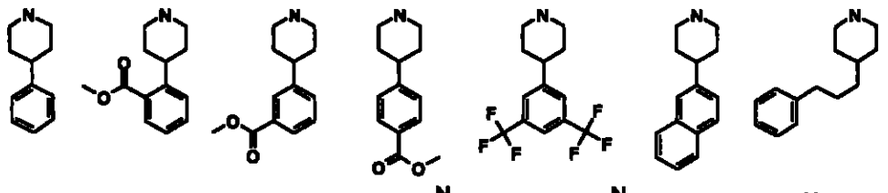


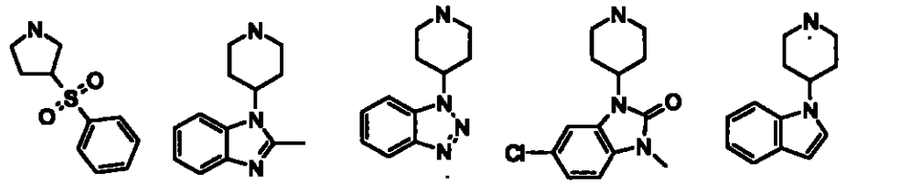


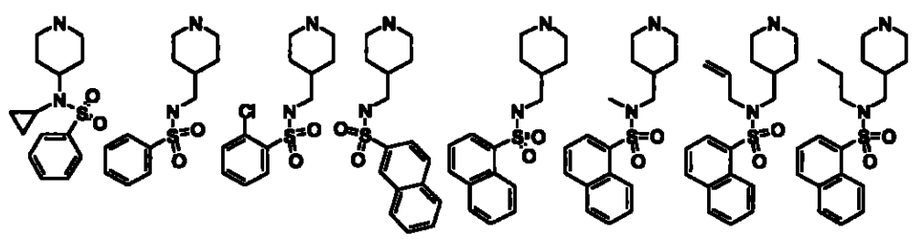




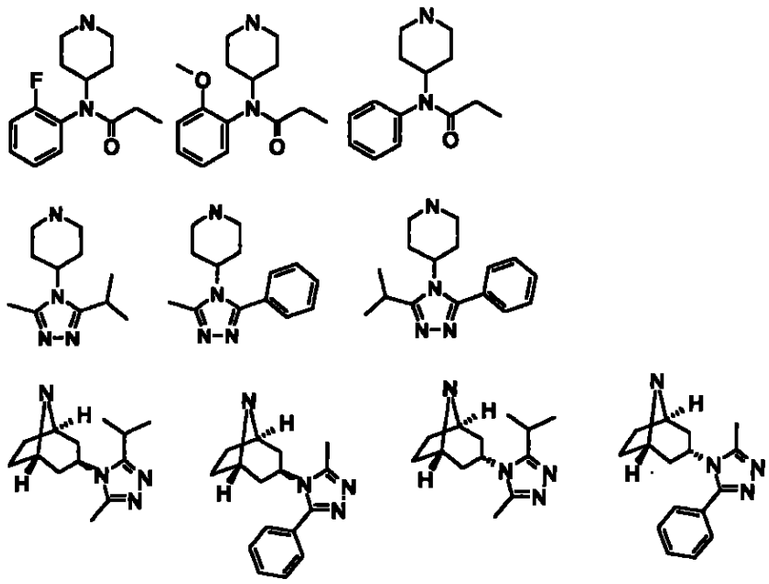








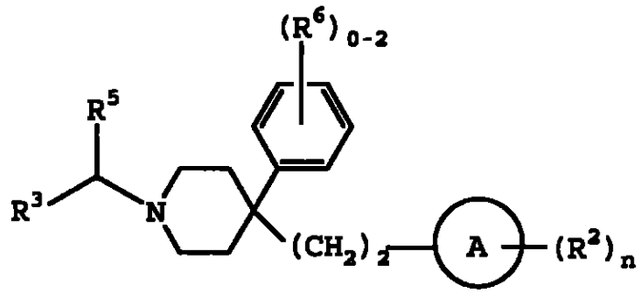
77



En una modalidad el anillo A contiene al menos un átomo de nitrógeno adicional y dicho anillo A opcionalmente se N-substituye. Adecuadamente el anillo A es N-substituido con $-(CH_2)_a-(V_b-R+)$.

R^6 preferido de la fórmula II incluye alquilo, halo, SO_2R^0 y $SO_2N(R^0)_2$. R^6 más preferido de la fórmula II incluye Me, F, Cl, SO_2NH_2, SO_2Me, y metilenodioxi.

Otros compuestos preferidos de la presente invención son aquellos representados por la fórmula III:



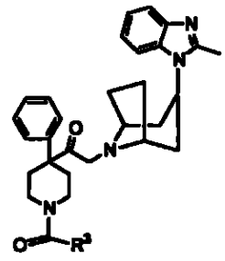
(III)

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2,

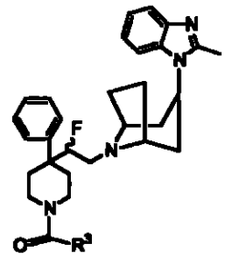
78

R^3, R^5, R^6, n y Anillo A son como se definen para la fórmula I. Los compuestos preferidos de la fórmula III son aquellos en donde R^3 es arilo opcionalmente substituido. Más preferentemente, R^3 es fenilo opcionalmente substituido por uno o más alquilo (tal como Me) o halo (tal como F y Cl).

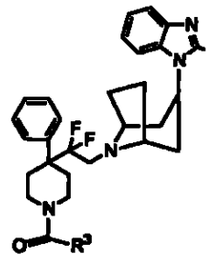
Otros compuestos preferidos de la presente invención son aquellos representados por las fórmulas IV-IX:



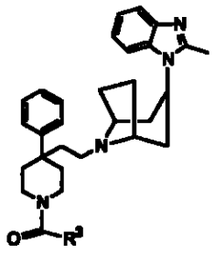
IV



V



VI



VII

R^3 en las fórmulas IV-VII es como se define para la fórmula I.

Los compuestos preferidos de la fórmula I tiene una o más, y más preferentemente todas, las características seleccionadas del grupo que consiste de:

(a) R^1 es alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde dicho alquilo es opcionalmente substituido por uno o más R^7,

dicho arilo o heteroarilo se substituye opcionalmente por uno o más R^6, y dicho heterociclilo se substituye opcionalmente por uno o más R^8;

(b) X es una cadena de alquileno C_{1-5} opcionalmente substituida por uno o más grupos elegidos de =O y halo;

(c) Anillo A es un anillo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 0-5 heteroátomos de anillo elegidos de oxígeno, azufre y nitrógeno.

(d) R^2 es arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde dicho arilo o heteroarilo se substituye opcionalmente por uno o más R^6 y dicho heterociclilo se substituye opcionalmente por uno o más R^8;

(e) Y es $C(R^0)[C(O)OR^0]$-, -C(O)-, -O-C(O)-, $-N(R^0)$-C(O)-, $-S(O)_2$-, -O-C(=N-CN)-, -S-C(=N-CN)-, $-N(R^0)$-C(=N-CN)-, -C(=N-CN)-, $-N(R^0)$-C(S)-, $-N(R^0)$-C(=N-OR^0)-, $-N(R^0)$-C[=N-$S(O)_tR^0$], -O-C(=N-R^0)-, $-N(R^0)$-C[=N-C(O)-R^0], $-N(R^0)$-C(=N-R^0)-, o -C(=N-R^0)-; en donde cada R^0 es independientemente R^* y m es 1; y

(f) R^3 es alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, en donde dicho alquilo es opcionalmente substituido por uno o más R^7, dicho arilo o heteroarilo es opcionalmente substituido por uno o más R^6, y dicho heterociclilo o carbociclilo es opcionalmente substituido por uno o más R^8.

Los compuestos más preferidos de la presente invención tienen uno o más, preferentemente todas las características seleccionadas del grupo que consiste de:

(a) R^1 es arilo opcionalmente substituido por uno o más

80

R^6;

(b) X es una cadena de alquileno C_2 opcionalmente substituida por uno o más grupos elegidos de =O y halo;

(c) Anillo A es un anillo bicíclico de 8-9 miembros que tiene un nitrógeno de anillo y 0-4 heteroátomos de anillo adicionales elegidos de oxígeno, azufre y nitrógeno;

(d) R^2 es heteroarilo opcionalmente substituido por uno o más R^6, o heterociclilo opcionalmente substituido por uno o más R^6;

(e) Y es $-C(R^0)[C(O)OR^0]-$, $-CH(COOH)-$, $-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-N(R^0)-C(O)-$, $-O-C(=N-CN)-$, o $-N(R^0)-C(S)-$; en donde cada R^0 es independientemente R^* y m es 1; y

(f) R^3 es alquilo opcionalmente substituido por uno o más R7, arilo o heteroarilo en donde dicho arilo o heteroarilo es opcionalmente substituido por uno o más R^6.

Otros compuestos más preferidos de la presente invención tienen una o más, y más preferentemente todas las características seleccionadas del grupo que consiste de:

(a) R^1 es fenilo opcionalmente substituido por uno o más grupos elegidos de alquilo, halo, $-OR^0$, $-CF_3$, R^0, $-SO_2R^0$, metilenodioxi y $-SO_2N(R^0)_2$; en donde cada R^0 es independientemente R^*;

(b) X es una cadena de alquileno C_2 saturado opcionalmente substituida por uno o más grupos elegidos de =O y halo;

(c) Anillo A es un anillo bicíclico no aromático de 8-9

miembros que tiene un nitrógeno de anillo y 0-1 heteroátomos de anillo adicionales elegidos de oxígeno, azufre y nitrógeno;

(d) R^2 es un heterociclilo o heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros cada uno teniendo uno a tres nitrógenos, en donde dicho heteroarilo se substituye opcionalmente por uno o más grupos elegidos de alquilo, halo, $-SO_2R^0$, $-CF_3$, alcoxi, $-NR^0$, $-N(R^0)C(O)R^0$, $-N(R^0)C(O)OR^0$, y $-N(R^0)C(S)N(R^0)_2$ y dicho heterociclilo es opcionalmente substituido por uno o más grupos elegidos de alquilo, halo, $-SO_2R^0$, $-CF_3$, alcoxi, $-NR^0$, $-N(R^0)C(O)R^0$, $-N(R^0)C(O)OR^0$, $-N(R^0)C(S)N(R^0)_2$ y =O;

(e) Y es-CH(COOH)-, -CH(COOMe)-, -C(O)-, -O-C(O)-, $-N(R^0)$-C(O)-, -O-C(=N-CN)-, o $-N(R^0)$-C(S)-; en donde cada R^0 es independientemente H y m es 1; y

(f) R^3 es metilo, butilo, pentilo, ciclobutilo opcionalmente substituido por uno o más R^6, fenilo, pirazolilo, tiadiazolilo, benzotriazolilo, pirrolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, furanilo, piridilo, tienilo, isoxazolilo, triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, indolilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, o quinoxalinilo, en donde cada miembro de R^3 excepto metilo, butilo, pentilo y ciclobutilo es opcionalmente substituido por uno o más R^6 y dicho metilo, butilo y pentilo son opcionalmente substituidos por uno o más R^7.

Los compuestos aún más preferidos de la presente invención tienen una o más, y más preferentemente todas las características seleccionadas del grupo que consiste de:

(a) R^1 es fenilo opcionalmente substituido por uno o más

grupos elegidos de halo, $-CF_3$, metilenooxi, alquilo, alcoxi y sulfonamida;

(b) X es una cadena de alquileno C_2 saturada;

(c) Anillo A es azabiciclo[3.2.1]octanil o piperidinil;

(d) R^2 es benzoimidazolilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, benzotriazolilo, o oxadiazolilo, en donde cada miembro de R es opcionalmente substituido por uno o más grupos elegidos de alquilo, halo, R^0, $-SO_2R^0$, $-CF_3$, alcoxi, benzilo, $-CH_2$-piridilo y $-NR^0$;

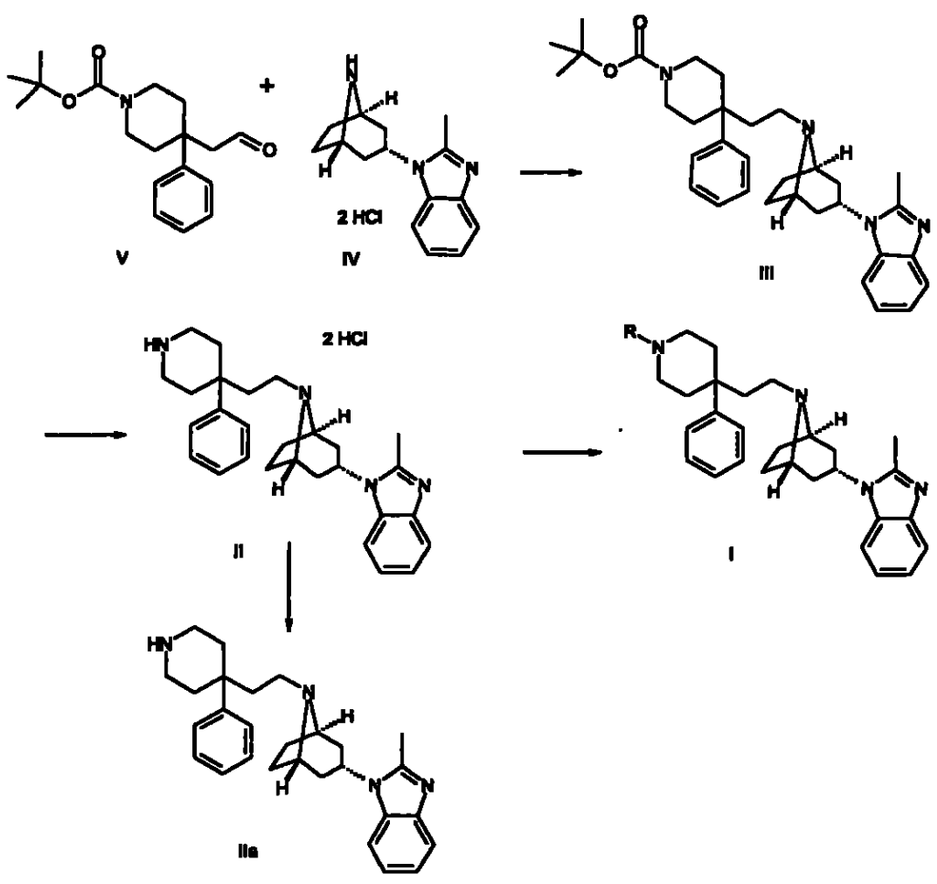
(e) Y es -C(O)-, -C(S)-, -C(O)C(O)-, -O-C(O)-, -CH(COOH)-, -CH(COOMe)-, -NH-C(O)-, -NH-C(S)-, $-SO_2$-, $-CH_2$-, o -O-C(=N-CN)- y m es 0 o 1; y

(f) R^3 es metilo, butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptanilo, fenilo, naftilo, tienilo, furanilo, benzofuranilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, piperidinilo, pirimidinilo, benzooxazola-2-tionilo, imidazolilo, oxiranilo, pirazol[3,4-b]piridinilo, pirazol[1,5-a]pirimidinilo, tioxodihidrotriazinonilo, dihidrotetrazoletionilo, benzotriazolilo, pirrolidinonilo, pirrolidina-2,5-dionilo, imidazolidin-2-onilo, indolilo, dihidrofuran-2-onilo, pirimidina-2,4-dionilo, quinolinilo, piran-2-onilo, benzotiazolilo, dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, quinoxalinilo, cromen-4-onilo, tetrazolilo, piridilo, tiadiazolil o tiazinedionilo, en donde dicho R^3 es opcionalmente substituido por uno o más grupos elegidos de $-C(O)OR^0$, $-C(O)N(R^0)SO_2R^0$, $-N(R^0)C(O)R^0$, $-N(R^0)C(O)OR^0$, NO_2, CN, CF_3, halo, metilenodioxi, $-OR^0$, $-N(R^0)_2$, R^0, tetrazolilo, $-SO_2R^0$, $-SO_2(OR^0)$, $-SO_2N(R^0)_2$, $-SO_2N(R^0)OR^0$, $-SO_2N(CH_2CH_2OR^0)_2$, -O-

$SO_2N(R^0)_2$, $-NR^0SO_2R^0$, $-N(R^0)C(O)N(R^0)_2$, $-SO_2N(R^0)(CH_2CF_3)$, $-SO_2NH$(ciclopropil), y $-SO_2N(R^0)-C(O)R^0$.

Los compuestos de esta invención generalmente pueden prepararse de materiales iniciales fácilmente preparados o conocidos, siguiendo los métodos conocidos por aquellos expertos en la materia, tales como aquellos ilustrados por el Esquema I general de abajo, en donde R corresponde a $R_3-(Y)_m-$ en la fórmula I, y por los ejemplos descritos en la presente.

Esquema I



Otros compuestos de esta invención pueden prepararse

por un experto en la materia siguiendo las enseñanzas de la especificación acoplada con el conocimiento en la materia utilizando reactivos que se sintetizan fácilmente o están comercialmente disponibles.

Los compuestos de la presente invención son útiles como antagonistas CCR5. Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para antagonizar la actividad del receptor de quimioquina CCR5 en una muestra biológica que comprende contactar la muestra biológica con compuestos de la fórmula I o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. Otro aspecto de la presente invención se refiere a métodos para antagonizar la actividad del receptor de quimoquina CCR5 en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de compuestos de la fórmula I o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. La actividad antagonística de los presentes compuestos hacia el receptor de quimioquina CCR5 puede ensayarse por métodos conocidos en la materia, por ejemplo, al utilizar los métodos como se describen en el ejemplo 801.

De acuerdo a una modalidad de la invención, los compuestos de las fórmulas I-VII o sales de los mismos pueden formularse en composiciones. En una modalidad preferida, la composición es una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la fórmula I y vehículo farmacéuticamente aceptable, adyuvante o portador. En una modalidad, la composición comprende una cantidad de un antagonista CCR5 de la presente invención

efectivo para antagonizar la actividad del receptor de quimioquina CCR5 en una muestra biológica o en un paciente. En otra modalidad, los compuestos de esta invención y composiciones farmacéuticas de los mismos, que comprenden una cantidad de un antagonista CCR5 de la presente invención efectivo para antagonizar la actividad del receptor de quimioquina CCR5 para tratar o prevenir un trastorno o enfermedad mediada por CCR5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, adyuvante o portador, pueden formularse para administración a un paciente, por ejemplo, para administración oral.

El término "cantidad farmacéuticamente efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto de esta invención que es efectiva para tratar una enfermedad relacionada con CCR5, por ejemplo, una infección por virus, por ejemplo una infección por VIH, en un paciente ya sea como monoterapia o en combinación con otros agentes.

El término "antagonista de receptor de quimioquina CCR5" se refiere a un compuesto que se une al receptor de quimioquina CCR5 pero falla en producir una respuesta bloqueando así la acción agonista. El término "antagonizar receptor de quimioquina CCR5" se refiere a la unión al receptor pero falla en producir una respuesta bloqueando así la acción agonista, es decir, inhibir una función de CCR5. Por ejemplo, un antagonista del receptor de quimioquina CCR5 puede inhibir la unión de uno o más ligandos (por ejemplo, MIP-1α, RANTES, MIP-1β y gp120) a CCR5 y/o inhiben la transducción de señal mediada a través de CCR5 (por ejemplo, intercambio GDP/GTP

por proteínas G asociadas a CCR5, flujo de calcio intracelular). De acuerdo con lo anterior, los procesos mediados pro CCR5 y respuestas celulares (por ejemplo, proliferación, migración, respuestas quimiotácticas, secreción o degranulación) pueden inhibirse con un antagonista de CCR5.

El término "trastorno o enfermedad mediada por CCR5" o "trastorno o enfermedad relacionada con CCR5" se utiliza en la presente en todas las ocurrencia significando cualquier enfermedad, trastorno u otro estado o condición dañina en la cual CCR5 se conoce que juega un papel.

El término "tratamiento" como se utiliza en la presente se refiere al alivio de síntomas de un trastorno particular en un paciente, o la mejora de una medición acertable asociada con un trastorno particular, y puede incluir la supresión de recurrencia de síntoma en un paciente asintomático, tal como un paciente en quien una infección viral se ha vuelto latente. El término, "profilaxis", se refiere a la prevención de una enfermedad o condición a la prevención de la ocurrencia de síntomas de tal enfermedad o condición, en un paciente. Como se utiliza en la presente, el término "paciente" se refiere a un mamífero, incluyendo un humano.

Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a un paciente o una muestra biológica. El término "muestra biológica", como se utiliza en la presente, incluye sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; preparaciones de una enzima adecuada para análisis *in vitro*, material con biopsia obtenido

87

de un mamífero o extractos de los mismos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lagrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

El término "vehículo farmacéuticamente aceptable, adyuvante o portador" se refiere a un vehículo, adyuvante o portador que pueden administrarse a un paciente, junto con un compuesto de esta invención, 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.

El término "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, sal de un éster, u otro derivado de un compuesto de esta invención que, en la administración a un recipiente, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención o un metabolito inhibidoramente activo o residuo del mismo. Los derivados particularmente favorecidos son aquellos que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando tales compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, al permitir un compuesto oralmente administrado para absorberse más fácilmente en la sangre) o que mejoran el suministro del compuesto origen a un compartimiento biológico (por ejemplo, el cerebro o sistema linfático) relativo a las especies de origen.

Por toda esta especificación, la palabra "comprende" o variaciones tales como "comprenden" o "comprendiendo" se entenderán que implican la inclusión de un entero establecido o

grupos de enteros pero no la exclusión de cualquier otro entero o grupo de enteros.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo a la invención incluyen aquellos derivados de bases y ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácidos hidroclórico, hidrobrómico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maléico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, fórmico, benzóico, malónico, naftaleno-2-sulfónico y bencenosulfónico. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque no son ellos mismos farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como intermedios para obtener los compuestos de la invención y sus sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables.

Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen metal álcali (por ejemplo, sodio), metal de tierra alcalina (por ejemplo, magnesio), amoniaco, $NW4^+$ (en donde W es alquilo C_{1-4}) 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 ácidos acético, láctico, tartárico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico y ácidos inorgánicos tales como ácidos hidroclórico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales fisiológicamente aceptables

de un compuesto con un grupo hidroxi incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na^+, $NH4^+$, y $NW4^+$ (en donde W es un grupo alquilo C_{1-4}).

Cualquier referencia a los compuestos anteriores también incluye una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Las sales de los compuestos de la presente invención pueden hacerse por cualquier método conocido por una persona experta en la materia. Por ejemplo, tratamiento de un compuesto de la presente invención con una base apropiada o ácido en un solvente apropiado producirá la sal correspondiente.

Ésteres de los compuestos de la presente invención se seleccionan independientemente de los siguientes grupos (1) ésteres de ácido carboxílico obtenidos por esterificación de los grupos hidroxi, en los cuales la porción sin carbonilo de la porción de ácido carboxílico del agrupamiento de éster se selecciona de alquilo de cadena recta o ramificada (por ejemplo, acetilo, n-propilo, t-butilo o n-butilo), alcoxialquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente substituido por, por ejemplo, halógeno, alquilo C_{1-4}, o alcoxi C_{1-4} o amino); (2) ésteres de sulfonato, tales como alquilo o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo); (3) ésteres de aminoácido (por ejemplo, L-valilo o L-isoleucilo); (4) ésteres de fosfonato y (5) ésteres de mono-, di- o trifosfato. Los ésteres de fosfato pueden esterificarse además por, por ejemplo, un

alcohol C_{1-20} o derivado reactivo del mismo, o por un glicerol de 2,3-di(C_{6-24})acilo.

En tales ésteres, al menos que se especifique de otra manera, cualquier porción de alquilo presente ventajosamente contiene de 1 a 18 átomos de carbono, particularmente de 1 a 6 átomos de carbono, más particularmente de 1 a 4 átomos de carbono. Cualquier porción de cicloalquilo presente en tales ésteres ventajosamente contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Cualquier porción de arilo presente en tales ésteres ventajosamente comprende un grupo fenilo.

La presente invención comprende compuestos de acuerdo a la invención para utilizarse en terapia médica, por ejemplo, para el tratamiento incluyendo profilaxis de trastornos y enfermedades relacionadas con CCR5, incluyendo pero no limitándose a, infecciones virales tales como una infección por VIH y condiciones asociadas.

Como se trata arriba, los compuestos de la presente invención son antagonistas CCR5. De acuerdo con lo anterior, estos compuestos son capaces de tener como objetivo e inhibir la entrada de un virus, por ejemplo, VIH, en su célula objetivo. Los compuestos de acuerdo a la invención son especialmente útiles para el tratamiento de SIDA y condiciones clínicas relacionadas tales como complejo relacionado con SIDA (ARC), linfadenopatía generalizada progresiva (PGL), sarcoma de Kaposi, púrpura termobocitopénica, condiciones neurológicas relacionadas con SIDA tales como complejo de demencia por SIDA, esclerosis múltiple o paraperesis tropical,

al

condiciones positivas de VIH y positivas de anticuerpos anti-VIH, incluyendo tales condiciones en pacientes asintomáticos.

De acuerdo a otro aspecto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento incluyendo la prevención de los síntomas o efectos de una infección viral en un paciente infectado, por ejemplo, un mamífero que incluye un humano, que comprende tratar dicho paciente con una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo a la invención. De acuerdo a un aspecto de la invención, la infección viral es una infección retroviral, en particular una infección por VIH. Un aspecto adicional de la invención incluye un método para el tratamiento que incluye la prevención de los síntomas o efectos de una infección por HBV.

Los compuestos de acuerdo a la invención pueden utilizarse en terapia adyuvante en el tratamiento de infecciones por VIH o síntomas asociados por VIH o efectos, por ejemplo, sarcoma de Kaposi.

Los compuestos de la presente invención también puede utilizarse en el tratamiento (incluyendo prevención) de otras condiciones y enfermedades relacionadas con CCR5, incluyendo esclerosis múltiple, artritis reumatoide, diabetes autoinmune, rechazo de implante crónico, desordenes tópicos y asma (por ejemplo, alergias y dermatitis atópica), artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, enfermedad del intestino inflamatorio, enfermedad inflamatoria crónica, enfermedad glomerular, nefritis de suero nefrotóxico, enfermedad del riñón, enfermedad de Alzheimer, encefalomielitis

92

autoinmune, trombosis arterial, rinitis alérgica, arterioesclerosis, síndrome de Sjogren (dermatomiositis), lupus sistémico eritematoso, rechazo de injerto, cánceres con infiltración de leucocito de la piel u órganos, infección por virus de papiloma humano, cáncer de próstata, curación de herida, esclerosis lateral amiotrófica, psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), sarcoidosis, desordenes mediados inmunes, e infecciones bacterianas, incluyendo plaga neumónica y bubónica, particularmente infecciones de Yersinia pestis.

La presente invención proporciona además un método para el tratamiento de una condición clínica en un paciente, por ejemplo, un mamífero incluyendo un humano cuya condición clínica incluye aquellas que se han tratado anteriormente, que comprende tratar a dicho paciente con una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo a la invención. La presente invención también incluye un método para el tratamiento incluyendo profilaxis de cualquiera de las condiciones o enfermedades arriba mencionadas.

En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo a la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento incluyendo profilaxis de cualquiera de las enfermedades relacionadas con CCR5 arriba mencionadas o condiciones incluyendo infecciones virales (por ejemplo, infección por VIH) y condiciones asociadas.

La referencia en la presente al tratamiento se extiende a profilaxis así como también el tratamiento de condiciones

establecidas, trastornos e infecciones, síntomas de los mismos, y condiciones clínicas asociadas.

Los compuestos anteriores de acuerdo a la invención y sus derivados farmacéuticamente aceptables pueden emplearse en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de las infecciones anteriores o condiciones. Las terapias de combinación de acuerdo a la presente invención comprenden la administración de un compuesto de la presente invención o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos y otro agente farmacéuticamente activo. El(los) ingrediente(s) activos y agentes farmacéuticamente activos pueden administrarse simultáneamente (es decir, concurrentemente) en cualquiera de las mismas o diferentes composiciones farmacéuticas o secuencialmente en cualquier orden. Las cantidades del(los) ingrediente(s) activos y agente(s) farmacéuticamente activo(s) y las regulaciones relativas de administración se seleccionarán para lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

Ejemplos de tales agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, agentes que son efectivos para el tratamiento de infecciones virales o condiciones asociadas. Entre estos agentes se encuentran (1-alfa, 2-beta, 3-alfa)-9-[2,3-bis(hidroximetil)ciclobutil]guanina[(-)BHCG, SQ-34514, lobucavir]; 9-[(2R,3R,4S)-3,4-bis(hidroxi metil)2-oxetanosil]adenina (oxetanocin-G); nucleósidos acíclicos, por ejemplo, aciclovir, valaciclovir, famciclovir, ganciclovir, y penciclovir; fosfonatos de nucleósido acíclico, por ejemplo (S)-1-(3-hidroxi-2-fosfonil-metoxipropil) citosina (HPMPC),

9A

ácido [[[2-(6-amino-9H-purin-9-il)etoxi]metil]fosfinilideno]bis(oximetileno)-2,2-dimetilpropanóico (bis-POM PMEA, adefovir dipivoxil), 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 reductasa ribonucleótido, por ejemplo 2-acetilpiridina 5-[(2-cloroanilino)tiocarbonil]tiocarbonohidrazona e hidroxiurea; inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósido, por ejemplo 3'-azido-3'-deoxitimidina(AZT, zidovudina), 2',3'-dideoxicitidina(ddC, zalcitabina), 2',3'-dideoxiadenosina, 2',3'-dideoxiinosina (ddI, didanosina), 2',3'-didehidrotimidina(d4T, stavudina), (-)-beta-D-2,6-diaminopurina dioxolano (DAPD), 3'-azido-2',3'-dideoxitimidina-5'-H-fosfofonato(fosfonovir), 2'-deoxi-5-yodo-uridina(idoxuridina),(-)-cis-1-(2-hidroximetil)-1,3-oxatiolano 5-il)-citosina(lamivudina), cis-1-(2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il)-5-fluorocitosina(FTC), 3'-deoxi-3'-fluorotimidina, 5-cloro-2',3'-dideoxi-3'-fluorouridina, (-)-cis-4-[2-amino-6-(ciclo-propilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol(abacavir), 9-[4-hidroxi-2-(hidroximetil)but-1-il]-guanina(H2G), ABT-606(2HM-H2G) y ribavirin; inhibidores de proteasa, por ejemplo indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, saquinavir, fosamprenavir, (R)-N-tert-butil-3[(2S,3S)-2-hidroxi-3-N-[(R)-2-N-(isoquinolin-5-iloxiacetil) amino-3-metiltio-propanoil]amino-4-fenilbutanoil]-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida (KNI-272), 4R-(4alfa, 5alfa, 6beta)]-1,3-bis[(3-aminofenil)metil]hexahidro-5,6-dihidroxi-4,7-

bis(fenilmetil)-2H-1,3-diazepin-2-ona dimetanesulfonato (mozenavir), 3-[1-[3-[2-(5-trifluorometilpiridinil)-sulfonilamino]fenil]propil]-4-hidroxi-6alfa-fenetil-6beta-propil-5, 6- dihidro-2-piranona (tipranavir), N'-[2(S)-Hidroxi-3(S)-[N-(metoxicarbonil)-I-tert-leucilamino]-4-fenilbutil-N^{alfa}-(metoxicarbonil)-N'-[4-(2-piridil)benzil]-L-tert-leucilhidrazida (BMS-232632), 3-(2(S)-Hidroxi-3(S)-(3-hidroxi-2-metilbenzamido)-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-N-(2-metilbenzil)tiazolidina-4(R)-carboxamida (AG-1776), N-(2(R)-hidroxi-1(S)-indanil)-2(R)-fenil-metil-4(S)-hidroxi-5-(1-(1-(4-benzo[b]furanilmetil)-2(S)-N'-(tert-butil carboxamido)piperazinil)pentanamida (MK-944A); interferones tales como α-interferon; inhibidores de excreción renal tal como probenécido, inhibidores de transporte de nucleósido tales como dipiridamola, pentoxifillina, N-acetilcisteina (NAC), Procisteina, α-tricosantin, ácido fosfonofórmico; así como también inmunomoduladores tales como interleukin 11 o timosina, factores estimulantes de la colonia de macrófago, eritropoetina, CD_4 soluble y derivados genéticamente formados de los mismos, inhibidores de transcriptasa inversa sin nucleósido (NNRTIs), por ejemplo, neviparina (BI-RG-587), alfa-((2-acetil-5-metilfenil)amino)-2,6-dicloro-benzenoacetamida (lovirida), 1-[3-(isopropil amino)-2-piridil]-4-[5-(metanosulfonamido)-1H-indol-2-ilcarbonil]piperazina monometanosulfonato (delavirdina), (10R, 11S, 12S)-12-Hidroxi-6,6, 10,11-tetrametil-4-propil-11,12-dihidro-2H, 6H, 10H-benzo(1,2-b:3,4-b':5,6-b")tripiran-2-ona ((+) calanolida A), (4S)-6-Cloro-4-[1E)-ciclopropil etenil)-3,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2(1H)-quinazolinona

(DPC-083), (S)-6-cloro-4-(ciclopropil etinil)-1,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (efavirenz, DMP 266), 1-(etoxi metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-2,4(1H,3H)-pirimidinadiona (MKC-442), y 5-(3,5-dicloro fenil)tio-4-isopropil-1-(4-piridil) metil-1H-imidazol-2-ilmetil carbamato (capravirina); antagonistas de glicoproteina 120, por ejemplo PRO-2000, PRO-542 y 1,4-bis[3-[(2,4-diclorofenil)carbonil amino]-2-oxo-5,8-disodiumsulfanil]naftalil-2,5-dimetoxifenil-1,4-dihidrazona (FP-21399); antagonistas de citoquina, por ejemplo reticulosa (Producto-R), 1,1'-azobis-formamida (ADA), 1,11-(1,4-fenilenebis(metileno))bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano octahidrocloruro (AMD-3100); inhibidores de integrasa; e inhibidores de fusión, por ejemplo T-20 y T-1249.

La presente invención incluye además el uso de un compuesto de acuerdo a la invención en la fabricación de un medicamento para administración simultánea o secuencia con al menos otro agente terapéutico, tales como aquellos definidos anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse con un agente conocido para inhibir o reducir el metabolismo de los compuestos, por ejemplo, ritonavir. De acuerdo con lo anterior, la presente invención comprende un método para el tratamiento incluyendo profilaxis de una enfermedad tal como se describe anteriormente por la administración de un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor metabólico. Tal combinación puede administrarse simultáneamente o

secuencialmente.

En general una dosis adecuada para cada una de las condiciones arriba mencionadas será en el rango de 0.01 a 250 mg por kilogramo de peso corporal del receptor (por ejemplo, un humano) por día, preferentemente en el rango de 0.1 a 100 mg por kilogramo de peso corporal por día y más preferentemente en el rango de 0.5 a 30 mg por kilogramo de peso corporal por día y particularmente en el rango de 1.0 y 20 mg por kilogramo de peso corporal por día. Al menos que se indique de otra manera, todos los pesos del ingrediente activo se calculan como el compuesto de origen de la fórmula (I); para 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 subdosis administradas a intervalos apropiados por todo el día. En algunos casos, la dosis deseada puede darse en días alternativos. Estas subdosis pueden administrarse en formas de dosis únicas, por ejemplo, conteniendo 10 a 1000 mg o 50 a 500 mg, preferentemente 20 a 500 mg, y más preferentemente 50 a 400 mg de ingrediente activo por forma de dosis única.

Aunque es posible que el ingrediente activo se administre solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Las composiciones de la presente invención comprenden al menos un ingrediente activo, como se define arriba, junto con uno o más vehículos aceptables de los mismos 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 dañino para el paciente.

Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo transdérmica, bucal y subilingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica eintravitral). Las composiciones pueden convenientemente presentarse en forma de dosis única y pueden prepararse por cualquier método bien conocido en la materia de farmacia. Tales métodos representan una característica adicional de la presente e incluyen la etapa de traer en asociación los ingredientes activos con el vehículo, que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan al traer en asociación, uniforme e íntimamente, los ingredientes activos con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después si es necesario formar el producto.

La presente invención incluye además una composición farmacéutica como se define anteriormente en donde un compuesto de la presente invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y otro agente terapéutico se presentan por separado uno del otro como un equipo de partes.

Las composiciones adecuadas para administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos adaptados para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor por un periodo de tiempo prolongado. Tales parches contienen de manera

adecuada el compuesto activo 1) en una solución acuosa, opcionalmente regulada o 2) disuelta y/o dispersa en un adhesivo o 3) dispersa en un polímero. Una concentración del compuesto activo es aproximadamente 1% a 25%, preferentemente 3% a 15%. Como una posibilidad particular, el compuesto activo puede suministrarse del parche por electrotransporte o yontoforésis como se describe generalmente en Pharmaceutical Research 3(6), 318 (1986).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, tabletas, píldoras o grageas cada una conteniendo una cantidad predeterminada de los ingredientes 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 ingrediente activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

Una tableta puede hacerse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse al comprimir en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma que fluye libremente tales como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante (por ejemplo, providona, gelatina, celulosa de hidroxipropilmetilo), lubricante, diluyente inerte, conservador, desintegrante (por ejemplo, glucolato de almidón de sodio, povidona degradada, celulosa de carboximetil de sodio degradado), agente

dispersos o de superficie activa. Las tabletas moldeadas pueden hacerse al moldear una mezcla de los compuesto en polvo humectado con un diluyente líquido inerte en una máquina adecuada. Las tabletas pueden revestirse opcionalmente o clasificarse y pueden formularse para proporcionar liberación lenta o controlada de los ingredientes activos en las mismas utilizando, por ejemplo, celulosa de hidroxipropilmetilo en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Las tabletas pueden proporcionarse opcionalmente con un revestimiento entérico, para proporcionar liberación en partes del intestino en lugar del estómago.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden los ingredientes activos en una base con sabor, usualmente sucrosa y acacia y tragacanto; pastillas comprendiendo el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sucrosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

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

Las composiciones farmacéuticas para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con un vehículo adecuado comprendiendo, por ejemplo, manteca de cacao o un

101

salicilato u otros materiales comúnmente utilizados en la materia. Los supositorios pueden formarse convenientemente por mezcla de la combinación activa con el(los) vehículo(s) fundido(s) o suavizado(s) seguido por el enfriamiento y formación en moldes.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estéril isotónicas no acuosas y acuosas que pueden contener anti-oxidantes, reguladores, bacterioestatos y solutos que vuelven la composición farmacéutica isotónica con la sangre del receptor propuesto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes de espesamiento; y liposomas u otros sistemas microparticulados que se diseñan para tener como objetivo el compuesto a los componentes sanguíneos o uno o más órganos. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en recipientes sellados de múltiples dosis o dosis unitaria, por ejemplo, ampolletas y frascos, y pueden almacenarse en una condición liofilizada requiriendo solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de utilizarse. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea pueden prepararse de polvos estériles, gránulos y tabletas de la clase previamente descrita.

Las composiciones farmacéuticas de dosis única incluyen aquellas que contienen una subdosis diaria o dosis diaria de los ingredientes activos, como se cita anteriormente, o una fracción apropiada de las mismas.

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados arriba las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden incluir otros ingredientes convencionales en la materia considerando el tipo de composición farmacéutica en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para administración oral pueden incluir tales agentes adicionales como endulzantes, espesadores y agentes saborizantes.

Con objeto de que la invención descrita en la presente pueda entenderse más completamente, los siguientes ejemplos se establecen. Debe entenderse que estos ejemplos son para propósitos ilustrativos solamente y no se construyen como limitando esta invención en ninguna manera.

EJEMPLOS

Procedimientos Generales

Condiciones cromatográficas de purificación de placa:

Prep., de Condiciones A HPLC

Aproximadamente 100 miligramos del compuesto impuro se disuelven en 500 microlitos de metanol. Esta solución de 500 microlitros se inyecta por a Waters 2767 automuestreador en una columna GPLC de partícula de 5 micrones Phenomex Luna C18 (21.20 mm X 150 mm). El flujo de solvente inicial fue 20ml/min con 30% metanol y 70% agua a un pH de 2.5 usando ácido fórmico como regulador. El volumen al vacío fue de 2 minutos, y un gradiente lineal a 100% metanol en 10 minutos con a lavado en cinco minutos en 100% metanol produjo el compuesto en aproximadamente 10 minutos.

Un espectrómetro de masa de plataforma LC Micromass se utilizó para monitorear una separación del eluyente para masa deseada, y las fracciones purificadas se recolectan utilizando software Micromass Fractionlynx. Aproximadamente 35 mg de compuesto purificado se aíslan.

Prep.. de Condiciones B HPLC

Aproximadamente 100 miligramos del compuesto impuro se disuelven en 300 microlitos de DMSO y traen a un volumen final de 500 microlitos usando metanol. Esta solución de 500 microlitros se inyecta por un automuestreador Waters 2767 en una columna HPLC de partícula de 5 micrones XTerra C18 (19mmX150mm). El flujo de solvente inicial fue 20 ml/min con 30% metanol y 70% agua a un pH de 11 utilizando hidróxido de amonio como regulador. El volumen de vacío fue 2 minutos, y un gradiente lineal a 100% metanol en 10 minutos con un lavado de cinco minutos en 100% metanol produjo el compuesto en aproximadamente 10 minutos. Un espectrómetro de masa de plataforma LC Micromass se utilizó para monitorear una separación del eluyente para masa deseada, y las fracciones purificadas se recolectan utilizando software Micromass Fractionlynx. Aproximadamente 35 mg de compuesto purificado se aíslan.

Cromatografía HPLC C18 Analítica y Preparativa

Método W

Los datos de la Cromatografía Líquida a Alta Presión Analítica se adquieren utilizando a sistema Waters LC-UV. El sistema operó utilizando un Waters Simmetry Shield RP18 3.9 x 150 mm, columna de

5 µm a 1.5 mL/minutos. La fase móvil consistió de Agua (0.1 % DEA) y Acetonitrilo (0.1 % DEA). El gradiente utilizado Inicio con un 10% ACN (0.1% DEA): 90% H2O (0.1% DEA) y movió a 90% ACN (0.1 % DEA): 10% H2O (0.1 % DEA) durante 7 minutos. Hubo un lavado de un minuto de la columna utilizando 100% ACN (0.1 % DEA) por un minuto, hasta ocho minutos y entonces las condiciones originales regresaron a 8.1 minutos a 8.5 minutos.

Método Y

Los datos de Cromatografía Líquida a Alta Presión Preparativa se adquieren utilizando un sistema Waters LC-UV. El sistema operó utilizando un Waters Simmetry Shield RP18 3.9 x 150 mm, 5 µm columna a 35 mL/minuto. La fase móvil consistió de Agua (0.1% DEA) y Acetonitrilo (0.1% DEA). El gradiente utilizado inició con un 10% ACN (0.1% DEA): 90% H2O (0.1% DEA) y movió a 90% ACN (0.1% DEA): 10% H2O (0.1% DEA) durante 7 minutos. Hubo un lavado de un minuto de la columna utilizando 100% ACN (0.1% DEA) por un minuto, hasta ocho minutos y entonces las condiciones originales regresaron a 8.1 minutos a 8.5 minutos.

Los datos LC-MS de acceso abierto, de baja resolución se adquieren ya sea en modo ESI pos/neg o APCI pos/neg con exploración de 100-1100 amu @ 0.5 seg/exploración.

Condiciones LC: velocidad de flujo 0.8 mL/min. 85% H2O (0.1% ácido fórmico) a 100% MeOH (0.075% ácido fórmico) en 6 minutos. Columna Phenomenex Max-RP, 2.0x50 mm.

El Espectro de Masa de Alta Resolución se adquiere

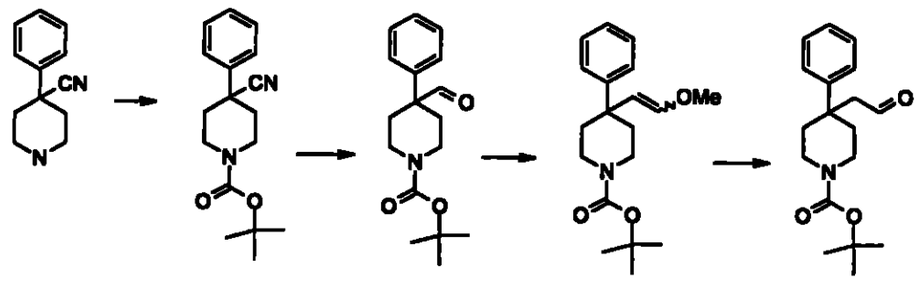
utilizando un espectrómetro de masa Micromass LCT (tiempo de flujo) con inyección de flujo (FIA-MS) a 0.3 mL/min con 100% MeOH (0.1% ácido fórmico), tiempo de funcionamiento de 2 minutos, en modo ESI+ explorando de 100-1100 amu @ 0.5 seg/scan.

Reserpina se utilizó como la masa de cierre (m/z 609.2812) y para ajustar la masa de escala.

Ejemplo 1

Compuesto IV del Esquema I se sintetiza de acuerdo al procedimiento señalado en el Esquema II de abajo.

Esquema II



1 1a 1b 1c V

Tert-Butil 4-ciano-4-fenilpiperidina-1-carboxilato (1a)

A una suspensión de hidrocloruro 4-ciano-4-fenilpiperidina (50.4 g, 0.266 mol) en tetrahidrofuran (440 ml) se agrega trietilamina (95 ml), seguido por la adición de una solución de di-tert-butil dicarbonato (47.95 g, 0.22mol) en tetrahidrofuran (150 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 2 horas. Los sólidos se filtran y el filtrado se diluye con 200 ml de acetato de etilo, enjuaga una vez con 200 ml de 1 N ácido cítrico, una

vez con 200 ml de bicarbonato de sodio acuosos saturado y una vez con 200 ml de salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio, la solución se concentra en un aceite espeso sin color (64.40 g, 99%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51-7.34 (m, 5H), 4.33-4.18 (m, 2H), 3.27-3.19 (m, 2H), 2.14-1.92 (m, 4H), y 1.51 (s, 9H). ES-LCMS m/z 308 (M+H).

Tert-Butil 4-formil-4-fenilpiperidina-1-carboxilato (1b)

A una solución de tert-butil 4-ciano-4-fenilpiperidina-1-carboxilato (33.32 g. 0.116 mol) en tolueno (600 ml), enfriada a -78°C se agrega una 1M solución de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (248 ml) durante un periodo de 3 h. La mezcla de reacción se deja calentar a -35°C durante un periodo de 2 h y agita a -35°C por 1 hora. La mezcla de reacción se enfría por adición gota a gota de 150 ml de metanol, seguido por la adición de 150 ml de cloruro de amonio acuoso saturado y filtración a través de Celite. La capa orgánica se enjuaga una vez con 200 ml de agua, una vez con 200 ml de salmuera y después se seca sobre sulfato de sodio, la solución se concentra en un aceite amarillo claro (29.71 g, 88%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.43 (s, 1H), 7.55-7.18 (m, 5H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.31-3.18 (m, 2H), 2.40-1.92 (m, 4H), y 1.38 (s, 9H). ES-LCMS m/z 290 (M+H).

Tert-Butil 4-[(E/Z)-2-metoxietenil]-4-fenilpiperidina-1-carboxilato (1c)

A una pasta de cloruro (metoximetil)trifenil-fosfonio (7.39 g, 21.56 mmol) en tetrahidrofuran (90 ml) se agrega una 1M solución de tert-butóxido de potasio en tetrahidrofuran (22 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 30 minutos y

una solución de tert-butil 4-formil-4-fenilpiperidina-1-carboxilato (6.24 g, 21.56 mmol) en tetrahidrofuran (18 ml) se agrega gota a gota. La mezcla se agita a temperatura ambiente por 16 horas y después se calienta a reflujo por 2 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. La capa acuosa se extrae dos veces con 100 ml porciones de acetato de etilo y enjuaga una vez con 100 ml de salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio, la solución se concentra en un aceite café, que se purifica además por cromatografía de columna en gel de sílice. Elución con un gradiente de 10-40% acetato de etilo en hexanos proporcionó una mezcla 1:1 de isómeros E/Z como un aceite amarillo claro (4.64 g, 68%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51-7.19 (m, 5H), 6.07 y 4.84 (d, J=13.0 Hz, 1H), 5.95 y 4.23 (d, J=7.1 Hz, 1H), 3.95-3.78 (m, 2H), 3.54 y 3.51 (s, 3H), 3.30-3.06 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 2H), 1.98-1.76 (m, 2H), y 1.52 y 1.49 (s, 9H). ES-LCMS m/z 318 (M+H).

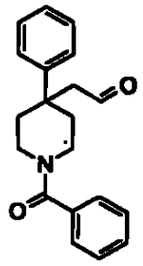
Tert-Butil 4-(2-oxoetil)-4-fenilpiperidina-1-carboxilato (Compuesto V)

A una solución de tert-butil 4-[(E/Z)-2-metoxietenil]-4-fenilpiperidina-1-carboxilato (4.64 g, 14.61 mmol) en acetona (48 ml) se agrega gota a gota una solución de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (1.95 g, 10.28 mmol) en agua (24 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 48 horas. Acetona se evapora sin utilizar ningún calor, y la mezcla de reacción se hace básica con bicarbonato de sodio sólido a pH 9, extrae con tres porciones de 30 ml de diclorometano y enjuaga una vez con 30 ml de

salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio, la solución se concentra en un aceite sin color, que se purifica además por cromatografía de columna en gel de sílice. Elución con 25% acetato de etilo en hexanos proporcionó el producto (2.23 g, 50%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.39 (s, 1H), 7.43-7.25 (m, 5H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.28-2.23 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), y 1.46 (s, 9H). ES-LCMS m/z 304 (M+H).

(1-Benzoil-4-fenilpiperidina-4-il) acetaldehído (2)

(1-Benzoil-4-fenilpiperidina-4-il) acetaldehído (2) se sintetiza de acuerdo al procedimiento señalado abajo.



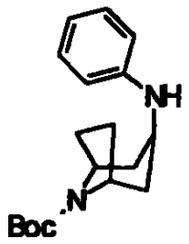
2

A una solución de tert-butil 4-[(E/Z)-2-metoxietenil]-4-fenilpiperidina-1-carboxilato (8.75 g, 27.57 mmol) obtenida al seguir el procedimiento señalado en el ejemplo 1c anterior en tetrahidrofuran (27 ml) se agrega una 4M solución de ácido hidroclórico en dioxano (9 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 1 hora y concentra en un aceite. La mezcla se disuelve en diclorometano (40 ml) y enfría a 0°C. Una solución de cloruro de benzoilo (4.65 g, 33.08 mmol) en diclorometano (5 ml) se agrega gota a gota, seguido por la adición de trietilamina 8.37 g, 82.71 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente por

1 hora, enfría por la adición de 5 ml agua, y enjuaga una vez con 150 ml de bicarbonato de sodio acuosos saturado y una vez con 150 ml de salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio, la solución se concentra en un aceite, que se purifica además por cromatografía de columna en gel de sílice. Elución con un gradiente de 25-50% acetato de etilo en hexanos proporcionó un aceite amarillo claro (3.47 g, 41%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.37 (s, 1H), 7.42-7.25 (m, 10H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.54-3.30 (m, 3H), 2.67 (s, 2H), 2.38-2.24 (m, 2H), y 1.97-1.85 (m, 2H). ES-LCMS m/z 308 (M+H).

La síntesis de endo dihidrocloruro 1-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (compuesto IV del Esquema I):

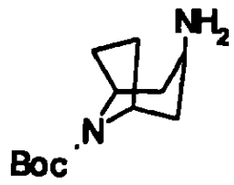
a) endo tert-Butil 3-Anilino-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato



Triacetoxiborohidruro de sodio (125 g, 0.59 mol) se agrega en porciones durante 45 min mezcla agitada mecánicamente de tert-butil 3-oxo-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (88.3 g, 0.39 mol), 4A cribas moleculares pulverizadas (88g) y benzilamina (44.1 g, 0.41 mol) en diclorometano (1L) a rt bajo Nitrógeno. La mezcla se agita a rt por 2 días. Solución de carbonato de sodio saturado (1 L) se agrega. La mezcla se agita por 1 h a temperatura ambiente, filtra y el acuoso se extrae además con diclorometano (3 x

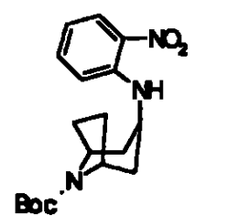
500 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan y concentran en un sólido blanco (123 g, 99%). ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 7.24-7.33 (m, 5H), 4.19 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.00 (t, 1H), 2.15 (m, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.45 (s, 9H). AP-LCMS m/z 317 (M+1).

b) endo tert-Butil 3-Amino-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato



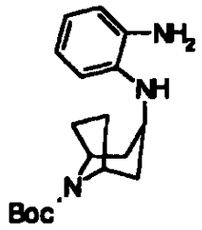
Una solución agitada de tert-butil 3-anilino-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (123 g, 0.39 mol), formato de amonio (175 g, 2.78 mol) y 20% hidróxido de paladio en carbono (12.3 g) en etanol absoluto (1.5 L) se calienta a 50°C bajo nitrógeno por 7 h. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra. El residuo en acetato de etilo se enjuaga con agua, seca y concentra para dar el producto (65.4 g, 74%). ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 4.19 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.30 (t, 1H), 3.03-2.19 (m, 4H), 1.94 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.44 (s, 9H). AP-LCMS m/z 127 (M-99).

c) *endo tert-Butil 3-[(2-Nitrofenil)amino]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato)*



Una mezcla de tert-butil 3-amino-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (65.4 g, 0.29 mol), N,N-diisopropiletilamina (56 mL, 0.32 mol) y 1-fluor-2-nitrobenzeno (40.9 g, 0.29 mol) en 1-metil-2-pirrolidinona (200 mL) se calienta a 70°C bajo nitrógeno por 16 h. La mezcla de reacción se diluye con agua (500 mL) y extrae con acetato de etilo (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan y concentran en un aceite naranja. La purificación se lleva a cabo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano y acetato de etilo:hexano 1:1 en sucesión para dar un sólido naranja (98.2 g, 98%). ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 8.74 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 6.61-6.73 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.90 (t, 1H), 2.26-2.32 (m, 2H), 2.03 (m, 4H), 1.83 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

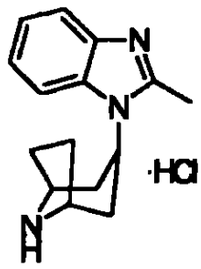
d) endo tert-Butil 3-[(2-Aminofenil)amino]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato



Una mezcla de tert-butil 3-[(2-nitrofenil)amino]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (98.2 g, 0.28 mol) y 10% paladio en carbono (10 g) en etanol:acetato de etilo 1:1 (1 L) se hidrogena por 24 h a presión atmosférica. La toma de hidrógeno fue 17.4 L. La mezcla se filtra a través de celite y concentra para dar el producto (76.2 g, 86%). ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 6.67-6.83 (m, 3H), 6.57

(m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.32 (br s, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 4H), 1.76 (m, 2H), 1.47 (s, 9H). AP-LCMS m/z 318 (M+1).

e) endo hidrocloruro 1-(8-Azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola

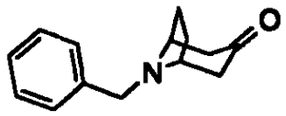


Una solución de tert-butil 3-[(2-aminofenil)amino]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (76.2 g, 0.24 mol) en trietilortoacetato (250 mL) se refluye bajo nitrógeno por 2.5 h. La mezcla se concentra, redisuelve en acetato de etilo (500 mL), enjuaga con agua (2 x 200 mL), enjuaga con salmuera, seca y concentra en un aceite oscuro. El aceite se disuelve en etanol (250 mL), trata con 6 N ácido hidroclórico (200 mL) y refluye por 2 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, concentra a 300 mL y el precipitado rosa pálido resultante se recolecta por filtración, enjuaga con etanol (50 mL) y seca (61.5 g, 92%). ^{1}H NMR (400 MHz; DMSO-d_6) δ 10.16 (d, J=10 Hz, 1H), 9.47 (d, J=10 Hz, 1H), 7.95 (d de d, J=3, 6 Hz, 1H), 7.79 (d de d, J=4, 8 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 5.63 (m, 1H), 4.13 (d, J=9 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.71 (m, 2H), 2.17 (m, 6H). ES-LCMS m/z 242 (M+1).

La síntesis de exo-amina: exo1-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-

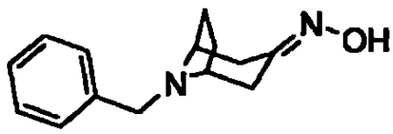
1H-benzimidazola

8-Benzil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ona



A 192 ml enfriados de 0.025M HCl a 0°C se agregan 60 g (454 mmol) de 2,5-dimetoxitetrahidrofuran y la mezcla se agita a 0°C por 17 hrs. Después secuencialmente 78g (543.6mmol) de amina benzil, 66 g (452.0 mmol) de ácido 3-oxopentanodióico, y 20.4 g (248.4 mmol) de acetato de sodio en 360 ml de agua se agrega todo a 0°C. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente por 1 hr. La mezcla fue amarillo oro, claro en color. La mezcla se calienta a 50°C por 2 hrs. La mezcla se vuelve nebulosa. La mezcla se deja entonces enfriar a temperatura ambiente y ajusta a pH~12 utilizando 50% NaOH en agua. La mezcla se extrae con acetato de etilo (x3), seca sobre sulfato de sodio y se remueve el solvente para producir un aceite café. La mezcla se purifica además por destilación, el producto deseado se recolecta ~120°C. 25 g de producto crudo se recuperan como un aceite amarillo para llevarse a la siguiente etapa.

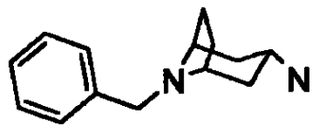
8-Benzil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ona oxima



4.85 g (22.56 mmol) de 8-benzil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-

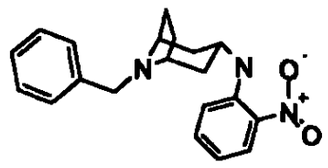
3-ona se disuelven en 60 ml de etanol. 3.13 g (45 mmol) de hidrocloruro de hidroxilamina se agregan entonces seguido por 1.8 g (45 mmol) de NaOH en 15 ml de agua. La mezcla se refluye por 20 hrs y se enfría a temperatura ambiente. El solvente se remueve al vacío. El residuo se diluye con acetato de etilo y enjuaga con agua y la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se remueve para dar 4.28 g de producto como sólido amarillo claro.

8-Benzil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina



A 3.9 g (16.9mmol) 8-benzil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ona oxima se agregan 3.5 g de sodio en 200 ml de pentanol por porción durante 1 hr. La mezcla se refluye por 3 hrs y enfría a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfría con agua y extrae con 6 N HCl. La capa acuosa se basifica utilizando pastillas NaOH y extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el solvente se remueve para proporcionar 2.9 g (80%) de producto crudo como un aceite café.

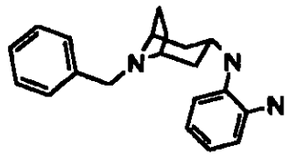
8-Benzil-N-(2-nitrofenil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina



5.62g (27.82mmol) 8-benzil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina (u17094-94) y 9.7ml (55.46mmomol) de base de Hunig se

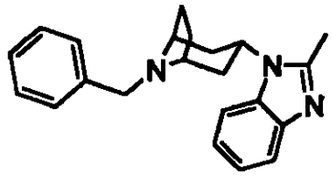
disuelven en 200ml NMP. 4.32g (30.60mmol) 1-fluoro-2-nitrobenceno se agregan entonces y la mezcla se agita a RT por 3 hrs. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y enjuaga con agua y seca sobre sulfato de sodio. El solvente se remueve parcialmente bajo presión reducida y se deja en el refrigerador durante la noche. El sólido se filtra para proporcionar 2.92 g de producto como un polvo amarillo. El solvente se remueve de filtración para dar 5.7 g adicionales de producto como residuo naranja-amarillo.

N-(8-Benzil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)benceno-1,2-diamina



2.92 g (9.04 mmol) 8-benzil-N-(2-nitrofenil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina se disuelven en 150 ml EtOAc y 25 ml Metanol. 1 g Pd/C se agrega entonces y la mezcla se agita a 1 atm H_2 por 3.5 hrs. El color amarillo desaparece y la mezcla de reacción se filtra a través de celite. El solvente se remueve para proporcionar 2.2 g de sólido deseado.

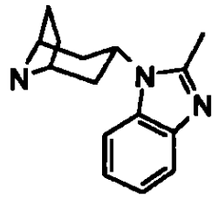
1-(8-Benzil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



7.7 g (25.08 mmol) N-(8-benzil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)benceno-1,2-diamina se refluye en 200 ml de 1,1,1-trietoxietano por

18 hrs. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y el solvente se remueve entonces. El residuo se disuelve en tolueno y 1.8 g (9.47 mmol) de ácido p-toluenosulfónico se agregan y la mezcla de reacción se calienta a reflujo mientras se agita por 18 hrs. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se filtra el sólido y se remueve tolueno bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna instantánea con 5% metanol y 0.5% hidróxido de amonio en diclorometano en gel de sílice. 2.2g del producto se recuperan como un residuo amarillo.

1-(8-Azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



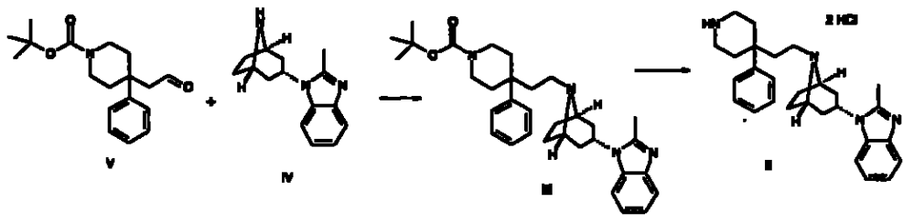
2.2 g (6.65 mmol) 1-(8-benzil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola se disuelven en 150 ml etanol y 2.09 g (33.23 mmol) formato de amonio y 0.4 g hidróxido de paladio (20% en carbono) se agregan. La mezcla se refluye por 2.5 hrs. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y filtra a través de celite. El solvente se remueve bajo presión reducida y el producto crudo se purifica por cromatografía de columna CH_2Cl:CH_3OH:NH_4OH (95:5:0.5) para proporcionar 1.06 g del producto deseado como un sólido.

Ejemplo 2

Endo dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (compuesto 11 en

Esquema I) se prepara al seguir el procedimiento representado en el Esquema III abajo.

Esquema III



tert-butil 4-{2-[(1R, 5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-endo-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il)etil}-4-fenilpiperidina-1-carboxilato (III)

A una solución de 483 mg (2.0 mmol) de endo dihidrocloruro 1-(8-Azabiciclo[3.2.1]oct 3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (IV) y de 606 mg (2.0 mmol) tert-butil 4-(2-oxoetil)-4-fenilpiperidina-1-carboxilato (V) en 25 mL dicloroetileno se agregan 847 mg (4.0 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio a temperatura ambiente y agita por 30 minutos. La reacción se enfría con 10% bicarbonato de sodio acuoso, solventes se remueven y el residuo se divide entre acetato de etilo y agua, resultando en 925 mg de tert-butil 4-{2-[(1R, 5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-endo-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il)etil}-4-fenilpiperidina-1-carboxilato III (87.6% producción). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.21 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.63-6.97 (8H, m), 4.15 (1H, m), 3.20 (2H, m), 2.78m (4H, m), 2.12 (3H, s), 1.92 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.45 (6H, m), 1.33 (4H, m), 1.18 (2H, m), y 1.02 (9H, s). ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 155.2, 152.0, 144.9, 143.6, 133.8, 128.7, 126.8, 126.3, 121.6, 119.7, 111.0, 79.6, 57.4, 48.1, 46.3, 42.0, 41.0 (amplio), 40.2 (amplio), 39.4 (quat), 36.6, 35.8 (amplio), 30.0, 28.7, y 14.9.MS

ES+ (m/z) M+1 = 529.61.

endo dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (Compuesto II)

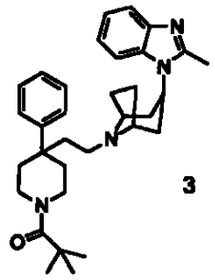
0.67g (1.27 mmol) de tert-butil 4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-endo-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il)etil}-4-fenilpiperidina-1-carboxilato III se disuelven en 5 mL diclorometano y agregan 14 mL de 4N ácido hidroclórico en dioxano. La mezcla se agita a temperatura ambiente por 30 minutos, resultando en un precipitado gomoso. Los solventes se decantan y la goma se seca al vacio, resultando en 0.63 g (cuantitativo) de endo dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola II, que se utiliza subsecuentemente sin trabajo adicional. MS ES+ (m/z) M+1 = 429.30.

Neutralización de Dihidrocloruro II a base libre IIa : endo dihidrocloruro 2-Metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (Compuesto IIa)

Dihidrocloruro 2-metil-1-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola se divide entre solución de bicarbonato de sodio saturada (300 mL) y diclorometano (600 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la evaporación de solventes, 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola IIa se obtiene como espuma, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 3

1-(8-{2-[1-(2,2-Dimetilpropanoil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]-2-metil-1H-benzimidazola (3)



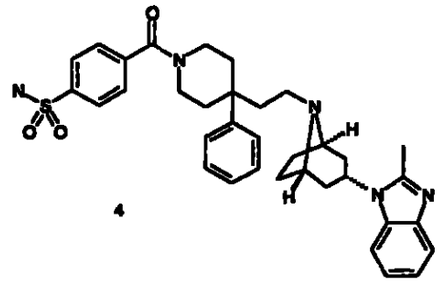
3

A una solución de endo dihidrocloruro II 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (0.18 g, 0.42 mmol) en diclorometano (5 ml) se agrega trietilamina (0.117 ml), seguido por la adición de cloruro de trimetilacetil (0.056 g, 0.462 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente por 1 h y 0.5 ml agua y 1 ml bicarbonato de sodio acuosos saturado se agregan. La mezcla se extrae tres veces con 5 ml de acetato de etilo y enjuaga una vez con 5 ml salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio, la solución se concentra en un aceite de estaño, que se purifica además por cromatografía de columna en gel de sílice. Elución con un gradiente de 2.5-5% metanol en diclorometano proporcionó un aceite sin color (0.142 g, 66%). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 5H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 4.54-4.50 (m, 1H), 3.80- 3.76 (m, 2H), 3.34-3.23 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 10H), 1.59-1.57 (m, 2H), 1.18 (s, 6H), 1.11 (s, 3H). ES-LCMS m/z 513 (M+H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd 513.3593, (M+H) +

obsvd 513.3586.

Ejemplo 4

4-[(4-{2-[3-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno-sulfonamide (4)



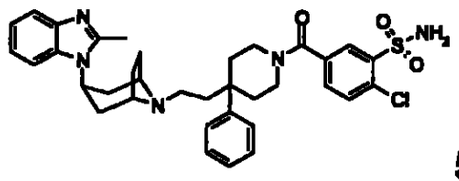
4

4-[(4-{2-[3-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida (25.8 mg, 83%) se obtiene como sólido amorfo de dihidrocloruro II 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25.3 mg, 0.05 mmol) y p-carboxibencenosulfonamida (10 mg, 0.05 mmol) por el procedimiento similar señalado por el ejemplo 5. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 4H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 2H), 4.52-4.47 (m, 1H), 3.89 (br,1H), 3.22-3.15 (m, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.14-2.08 (br, 2H), 1.87-1.72 (m, 10 H), 1.58 (d,J=7.6 Hz, 2H). HRMS *m/z* $(M+H)^+$ calcd 612.3008;obsd 612.2993.

Ejemplo 5

2-cloro-5-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida

ejemplo 5 a través de acoplamiento de carbodiimida



5

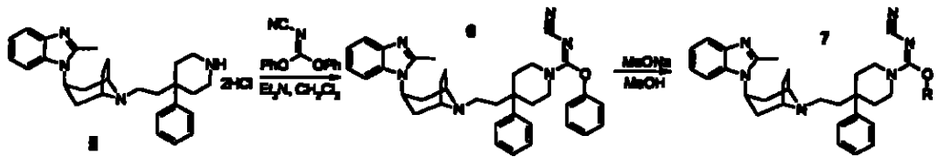
A una solución agitada de dihidrocloruro II 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (102 mg, 0.2 mmol) en diclorometano (15 mL) se agrega ácido 3-cloro-4-sulfamoilbenzóico (48 mg, 0.2 mmol) y trietilamina (60 µl, 0.4 mmol). La mezcla resultante se enfría entonces en un baño de agua fría antes de la adición de hidrocloruro 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (38 mg, 0.2 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (4.8 mg, 0.04mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano (40 mL) y enjuaga con solución de bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhídro. Después de la evaporación del solvente, el producto crudo se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10% metanol en acetato de etilo para proporcionar 2-cloro-5-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida como sólido amorfo (69 mg, 53%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87-7.71 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 7.14-7.06 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.42- 3.23 (m, 5H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.43 (s,3H), 2.39-2.22 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.92-

1.76 (m, 10H), 1.58-1.56 (br, 2 H). HRMS *m/z* $(M+H)^+$ calcd 646.2619 ; obsd 646.2610.

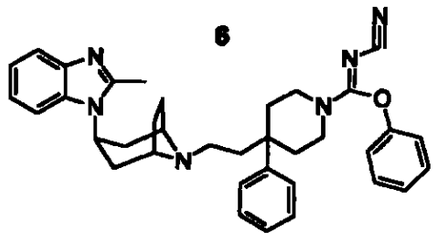
ejemplo 5 a través de acoplamiento HATU

A una solución agitada de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (200 mg, 0.4 mmol) en DMF (8 mL) se agrega ácido 3-cloro-4-sulfamoilbenzóico (94 mg, 0.4 mmol), trietilamina (166 µL, 1.2 mmol) y HAU (152 mg, 0.4 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente por 3 horas antes de diluirse con cloruro de metileno (50 mL). La reacción enjuaga entonces con solución de bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhídro. Después de la evaporación del solvente, el producto crudo se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10% metanol en acetato de etilo para proporcionar 2-cloro-5-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida como sólido amorfo (120 mg, 47%).^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87-7.71 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 7.14-7.06 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.42-3.23 (m, 5H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.43 (s,3H), 2.39-2.22 (m, 2 H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.92-1.76 (m, 10H), 1.58-1.56 (br, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd: 646.2619 ; obsd:646.2610.

Ejemplo 6



Fenil N-ciano-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboximidoato (6)

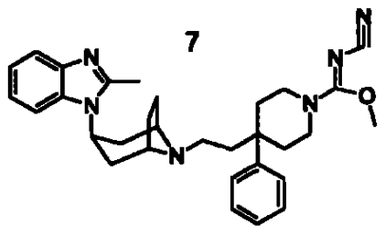


A una solución agitada de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (253 mg, 0.5 mmol) en diclorometano (20 mL) se agrega trietil-amina (140, µL, mmol) y difenilcianocarbonimida (143 mg, 0.6 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente por 4 horas antes de que se enfríe con solución de bicarbonato de sodio saturado. Las capas se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhídro. Después de la evaporación del solvente, el residuo se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10% metanol en acetato de etilo para proporcionar fenil N-ciano-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboximidoato como sólido amorfo (270 mg, 94%). ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69-7.66

(m, 1H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.30-7.21 (m, 5H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.06-7.03 (m, 2H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.07 (br,1H), 3.37 (br, 2H), 3.23 (br, 2H), 2.56 (s,3H), 2.40-2.32 (m, 4 H), 1.93-1.82 (m, 11H), 1.62 (d, *J* =7.9, 2 H). HRMS *m/z* $(M+H)^+$ calcd 573.3344; obsd 573.3348.

Ejemplo 7

Metil N-ciano-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboximidoato (7)

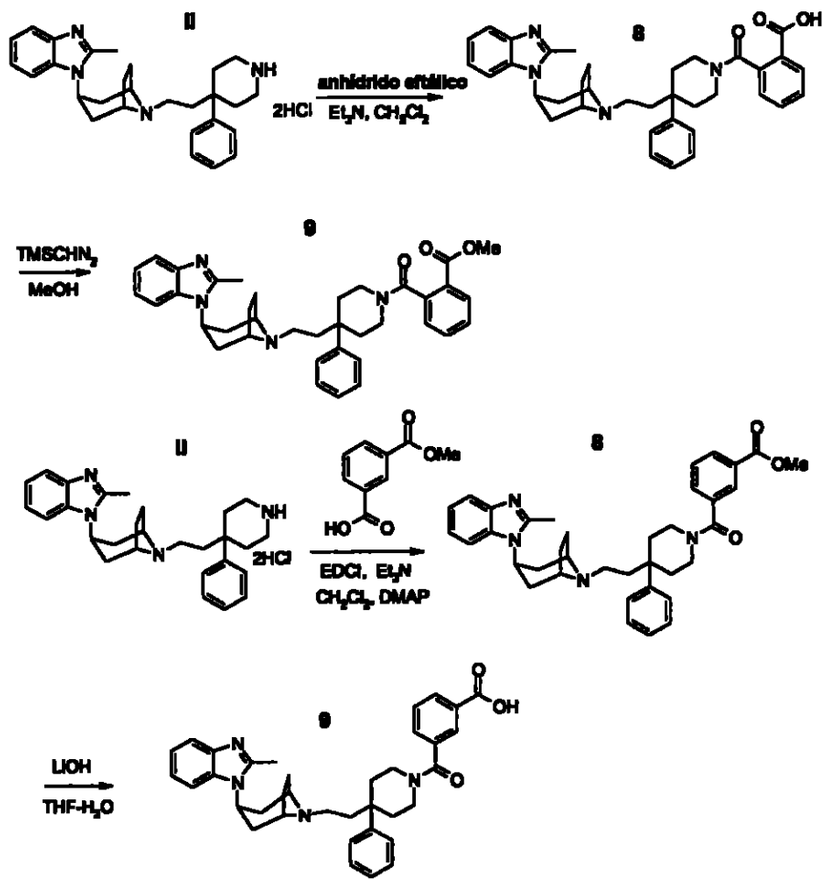


7

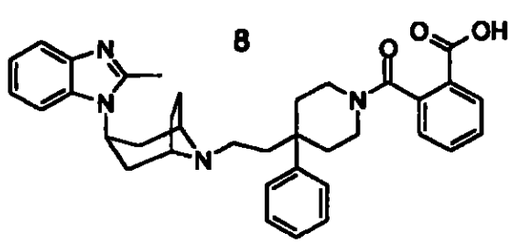
A una solución agitada de fenil N-ciano-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboximidoato 6 (35 mg, 0.06 mmol) en THF (1 mL) se agrega metóxido de sodio en metanol (100 µL, ~0.8 M, recientemente hecho de metanol y sodio). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente por 30 minutos antes de la evaporación del solvente. El producto crudo se purifica entonces por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0- 15% metanol en acetato de etilo para proporcionar metil N-ciano-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboximidoato como sólido amorfo (21.8 mg, 72 %). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69-7.66 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 4H), 7.21-7.13 (m, 2H), 4.64 (br, 1H), 4.19-4.07 (br, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.40-3.27 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.35-2.30 (m, 4H), 1.97-1.83 (m,

10H), 1.66-1.63 (m, 2H). HRMS *m/z* $(M+H)^+$ calcd 511.3185 ; obsd 511.3211.

Ejemplo 8



Ácido 2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo-[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzóico (8)

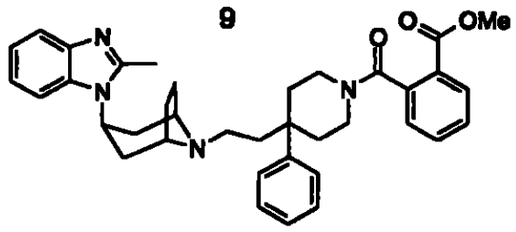


A una solución agitada de dihidrocloruro II 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25.3 mg, 0.05 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 mL) se agrega trietil amina (14 µl, 0.1 mmol) y anhidrido eftálico (7.4 mg, 0.05 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente por 4 horas. Después de la evaporación de los solventes, el residuo se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 10-30% metanol en acetato de etilo para proporcionar ácido 2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzóico como sólido amorfo (29 mg, quant.). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.48-7.36 (m, 7H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 3H), 4.61-4.54 (m, 1H), 3.26 (br, 4H), 3.95 (br, 1H), 3.09 (br, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.42-2.32 (m, 3H), 2.24-2.06 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 5H), 1.86-1.76 (m, 5H), 1.61 (d, J=7.7Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd 577.3179 ; obsd 577.3176.

Ejemplo 9

Metil 2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-80il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzoato (9)

9



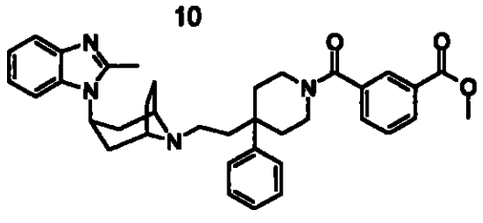
A una solución agitada de ácido 2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)

carbonil]benzóico 8 (40 mg, 0.07mmol) en metanol (2 mL) se agrega (trimetilsilil)diazometano (0.35 mL, 2.0 M en hexanos). La mezcla resultante se agita además por 30 minutos. Después de la evaporación de solventes, el residuo se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10% metanol en acetato de etilo para proporcionar metil 2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzoato 9 como un aceite (40 mg, quant.). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 2), 7.29-7.21 (m, 5H), 7.18-7.10 (m, 2H), 4.63-4.53 (m, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.86 (br, 3H), 3.44 (br, 1H), 3.24 (br, 3H), 3.08 (br, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.36-2.34 (m, 3H), 1.91-1.71 (m, 11H), 1.59 (d, J=7.0Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd 591.3335 ; obsd 591.3353.

Ejemplo 10

metil 3-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzoato (10)

10



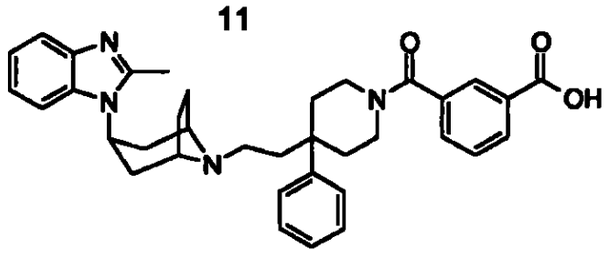
A una solución agitada de 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola IIa (300 mg, 0.7 mmol) en diclorometano (10 mL) se agrega éster monometil de ácido isoftálico (138.9 mg, 0.77 mmol) y trietil amina (107 µL, 0.77 mmol).

La mezcla resultante se enfría entonces en un baño de agua fría antes de la adición de hidrocloruro 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etil carbodiimida (146.7 mg, 0.77 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (8.5mg. 0.07mmol). Después de agitar por 4 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfría con solución de bicarbonato de sodio saturado y extrae con diclorometano (3 X 40 mL). La fase orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la evaporación del solvente, el producto crudo se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10% metanol en acetato de etilo para proporcionar metil 2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzoato 10 como sólido amorfo (297 mg, 72%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13-8.08 (m, 2H), 7.70 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.63 (d,J=7.5Hz,1H), 7.53 (t, J=7.7 Hz,1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 4H), 7.20-7.15 (m, 2H), 4.68 (br, 1H), 4.2 (br, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.57 (br, 1H), 3.43-4.31 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.42 (br, 3H), 2.19 (br, 1H), 1.99-1.92 (m, 10H), 1,69 (br, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd 591.33335 ; obsd 591.3325.

Ejemplo 11

Ácido 3-[(4-{2-[3-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo-[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzóico (11)

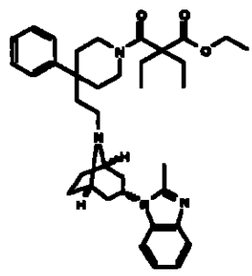
11



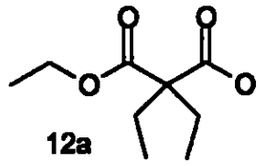
A una solución agitada preenfriada (0°C) de metil 3-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzoato 10 (20 mg, 0.034mmol) en un solvente mezclado de 2 mL de THF-H_2O (3:1) se agrega monohidrato de hidróxido de litio (4.3 mg, 0.1 mmol). La mezcla resultante se agita por 2 horas a 0°C antes de regularse con solución de bicarbonato de sodio saturado. La mezcla de reacción se extrae entonces con diclorometano (3 x 20 mL). Los extractos combinados se enjuagan con salmuera y secan sobre sulfato de sodio anhídro. Después de la evaporación del solvente, el producto crudo se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 10-30% metanol en acetato de etilo para proporcionar ácido 3-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il carbonil]benzóico 11 como sólido en polvo blanco (18 mg, 95%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (d,J=6.9Hz,1H), 7.40-7.36 (m, 7H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 2H), 4.55-4.49 (m, 1H), 3.92 (br, 1H), 3.34 (br, 1H), 4.24 (br, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39-2.32 (m, 3H), 2.14 (br, 3H), 1.86-1.73 (m, 10H), 1.59 (d,J=7.3 Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd 577.3179; obsd 577.3192.

Ejemplo 12

etil 2-etil-2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]butonato (12)



Ácido 2-(etoxicarbonil)-2-etilbutanóico



12a

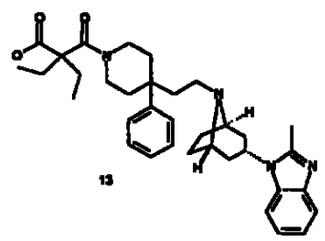
Una solución de éster dietil de ácido dietil-malónico (3.0g, 13.89mmol) y hidróxido de potasio (0.778g, 13.89mmol) en etanol (50ml) se agita a temperatura ambiente por 18 hrs. El solvente se evapora y el residuo se disuelve en agua (20 ml) y extrae con diclorometano (20ml). Esta capa orgánica se descarta. La capa acuosa acidifica entonces con HCl concentrado y extrae con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y concentran para dar un aceite sin color 12a (1.9 g, 72%). ^{1}H NMR (300MHz, Metanol-d_4) δ 4.17 (m, 2H), 1.89 (m, 4H), 1.25 (m, 3H), 0.83 (m, 6H). ES-LCMS m/z 188 (M+H).

Una solución de ácido 2-(etoxicarbonil)-2-etilbutanóico 12a (0.043g, 0.25mmol), 1-1'-Carbonildiimidazola (0.048g, 0.25mmol) e hidrato 1-Hidroxibenzotriazola (0.034g, 0.25mmol) en diclorometano (8ml) se agita por 10 min a RT. Después 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola IIa (0.090g, 0.21 mmol) y trietilamina (0.64g, 0.088ml, 0.63mmol) se

agregan y agita por 18 hrs a temperatura ambiente. La reacción se diluye con diclorometano (10ml) y extrae 1M ácido cítrico (3 x 10ml). La capa acuosa se neutraliza con 1M carbonato de sodio y extrae con diclorometano (3 x 10ml). La capa orgánica se seca utilizando sulfato de magnesio y el solvente se evapora en aceite blanco. El producto deseado se purifica además por cromatografía de columna en gel de sílice utilizando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (100:0 a 90:10) para proporcionar el producto como un aceite sin color (0.115g, 91%). ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (d,1H), 7.67 (t,1H), 7.40-7.15 (m, 7H), 5.20-4.50 (m, 3H), 4.15 (m, 3H), 3.41 (m, 3H), 3.12 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.20-1.60 (m, 16H), 1.44 (s, 1H), 1.21 (m, 3H) 0.87 (m, 6H). HRMS $C_{37}H_{50}N_4O_3$ m/z $(M+H)_{Cal.}$ 599.3961; $(M+H)_{Obs.}$ 599.3981.

Ejemplo 13

Ácido 2-etil-2-[(4-{2-[(1R,5S-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]butónico



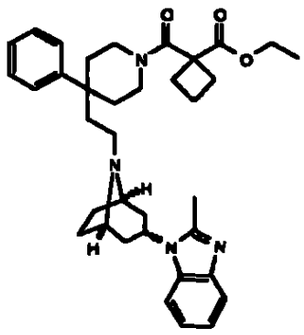
13

Una solución de etil 2-etil-2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]butonato 12 (0.100 g, 0.17 mmol), 5 N NaOH (10 ml) y etanol (4 ml) se agita a 90°C por 3 hrs. La reacción se evapora hasta secarse y el residuo se suspende en agua (10 ml) y neutraliza con 1 N

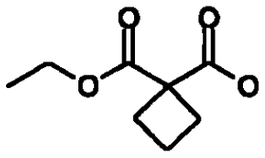
HCl. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica se seca utilizando sulfato de magnesio y concentra para formar un aceite blanco 13 (0.060 g, 62%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d,1H), 7.38-7.23 (m, 8H), 4.73 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.20 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.05-1.70 (m, 9H), 1.60 (m, 2H), 1.35-1.05 (m, 15H). HRMS $C_{38}H_{46}N_4O_3$ m/z $(M+H)_{Cal}$ 571.3648; $(M+H)_{Obs.}$ 571.3650.

Ejemplo 14

Etil 1-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]ciclobutanocarboxilato



Ácido 1-(etoxicarbonil)ciclobutanocarboxílico



14a

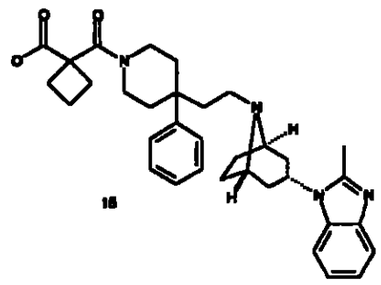
Una solución de dietil éster (1.6 g, 8.20 mmol) e hidróxido de potasio (0.459 g, 8.20 mmol) en etanol (50 ml) se agita a temperatura ambiente por 18 hrs. El solvente se evapora y el residuo se disuelve en agua (20 ml) y extrae con diclorometano (20 ml). Esta

capa orgánica se descarta. La capa acuosa se acidifica entonces con HCl concentrado y extrae con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y concentran para dar un aceite sin color (0.900 g, 63%). ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 4.25 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 1.30 (m, 3H). ES-LCMS m/z 172 (M+H).

Una solución de ácido 1-(etoxicarbonil)ciclobutano cabroxílico (0.043 g, 0.25 mmol), 1-1'-carbonil-diimidazola (0.048 g, 0.25 mmol) y hidrato 1-hidroxibenzo-triazola (0.034 g, 0.25 mmol) en dicloro-metano (8 ml) se agita por 10 min a RT. Después 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola IIa (0.090 g, 0.21 mmol) y trietilamina (0.64 g, 0.088 ml, 0.63 mmol) se agregan y agitan por 18 hrs a temperatura ambiente. La reacción se diluye con diclorometano (10 ml) y extrae 1M ácido cítrico (3 x 10 ml). La capa acuosa se neutraliza con 1M carbonato de sodio y extrae con diclorometano (3 x 10 ml). La capa orgánica se seca utilizando sulfato de magnesio y el solvente se evapora en aceite blanco. El producto deseado se purifica además por cromatografía de columna en gel de sílice utilizando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (100:0 a 90:10) para proporcionar el producto como un aceite sin color 14 (0.085g, 70%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.26 (m, 7H), 4.86 (m, 1H), 4.25-3.90 (m, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.70-2.35 (m, 9H), 2.55-1.55 (m, 16H), 1.22 (m, 3H). HRMS $C_{36}H_{46}N_4O_3$ m/z 583.3648 $(M+H)_{Cal}$; 583.3623 $(M+H)_{Obs.}$.

Ejemplo 15

Ácido 1-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]ciclobutanocaboxílico

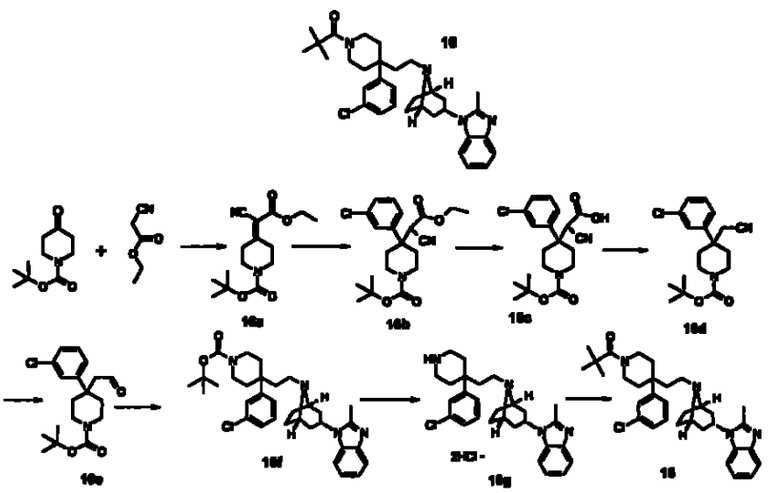


Una solución de etil 1-[(4-{2-[(1R, 5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]ciclobutanocarboxilato del ejemplo 14 (0.050 g, 0.086 mmol), 5N NaOH (10 ml) y etanol (4 ml) se agita a 90°C por 3 hrs. La reacción se evapora hasta secarse y el residuo se suspende en agua (10 ml) y neutraliza con 1N HCl. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica se seca utilizando sulfato de magnesio y concentra para formar un aceite blanco (0.032 g, 67%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (d,1H), 7.27 (m, 8H), 4.63 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.25-2.95 (m, 4H), 2.87 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.45-2.20 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 1.89 (m, 8H), 1.63 (m, 5H), 1.61 (s, 2H). HRMS $C_{34}H_{42}N_4O_3$ m/z 555.3335 $(M+H)_{Cal.}$; 555.3320 $(M+H)_{Obs.}$.

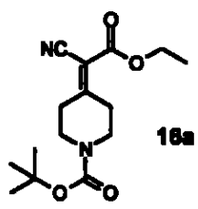
Ejemplo 16

Endo-1-(8-{2-[4-(3-clorofenil)-1-(2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-

il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (16) se sintetiza de acuerdo al método señalado abajo.



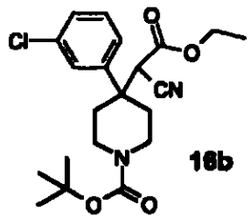
tert-butil 4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilideno)piperidina-1-carboxilato (16a)



Una mezcla de tert-butil 4-oxo-1-piperidinacarboxilato (25.25 g, 127 mmol), etil cianoacetato (13.8 ml, 130 mmol), acetato de amonio (2.73 g, 35.4 mmol), ácido acético glacial (6.3 ml) y benceno (250 ml) se calienta por 4 horas a reflujo bajo condiciones Dean Stark. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y enjuaga sucesivamente con agua, solución de bicarbonato de sodio y salmuera. El secado, filtración y evaporación de la fase orgánica proporcionó tert-butil 4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilideno)piperidina-1-

carboxilato como un aceite que se cristaliza en permanencia (37 g, 99%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.28 (q, 2H,J = 7Hz), 3.60 (br t, 2H, J=6 Hz), 3.54 (brt, 2H, J=6Hz), 3.12 (t, 2H, J=6Hz), 2.76(t, 2H, J=6Hz), 1.47 (s, 9H), y 1.35 (t,3H, J=7Hz) ES-LCMS m/z 293 (M-1).

tert-butil 4-(3-clorofenil)-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato (16b)

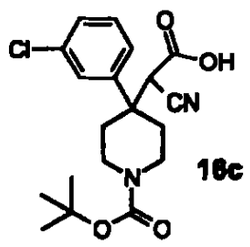


16b

Una solución de 1-cloro-3-yodobenceno (14.1 g, 59.28 mmol) en éter dietilo (12 ml) se agrega gota a gota a una mezcla de vueltas de magnesio (1.59 g, 65.4 mmol) en éter dietilo (50 ml) a temperatura ambiente. Cuando la reacción Grignard está completa, el reactivo de organomagnesio resultante se agrega gota a gota a una mezcla agitada de compuesto 16a (5.0 g, 17 mmol) y yoduro cuproso (800 mg, 4.2 mmol) en tetrahidrofuran (30 mL) enfriado a 0°C. La mezcla de reacción se agita 1 hora a 0°C y después se enfría con solución de cloruro de amonio saturado. Acetato de etilo (500 ml) se agrega y la mezcla se enjuaga sucesivamente con cloruro de amonio saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se seca y concentra y el material crudo resultante se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con 4:1 hexano:acetato de etilo. Después se proporcionó tert-butil 4-(3-clorofenil)-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato (16b) como un aceite (5.2 g, 75%). ^{1}H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37-7.26 (m, 4H), 3.99 (br.q, 2H, J=6Hz), 3.91 (br m, 2H), 3.58 (s, 1H), 2.88 (br.m, 2H), 2.52 (ddd, 2H, J=6,4, 3Hz), 2.04 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), y 1.06 (t,3H, J=6Hz). ES-LCMS *m/z* 429 ($M+Na^+$).

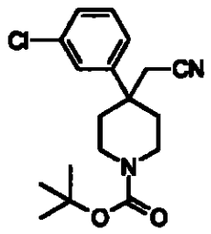
Ácido [1-(tert-butoxicarbonil)-(3-clorofenil)piperidin-4-il](ciano)acético (16c)



16c

Una solución de 16b (5.2 g, 12.8 mmol) se disuelve en etanol (30 ml) y 4M hidróxido de sodio acuoso (30 ml, 120 mmol) se agrega. La solución resultante se agita a temperatura ambiente por 6.5 horas y después se almacena a 0°C durante la noche. Ácido hidroclórico concentrado (10 ml) se agrega gota a gota a 0°C y la mezcla se ajusta entonces a pH~4 con 1M ácido hidroclórico. La solución se extrae con acetato de etilo (500 ml) y la fase acuosa se acidifica a pH~3 y re-extrae con acetato de etilo. Ambas capas de acetato de etilo se combinan y enjuagan con agua y salmuera y después se secan y concentran para proporcionar ácido [1-(tert-butoxicarbonil)-4-(3-clorofenil)piperidin-4-il](ciano)acético (16c) como una espuma rígida (3.75 g, 77%). Este material se utilizó sin purificación adicional.

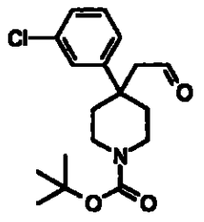
tert-butil 4-(3-clorofenil)-4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato (16d)



16d

16d (3.75 g, 9.90 mmol) se disuelve en acetonitrilo (30 ml) y óxido cúprico (355 mg, 0.025 mmol) se agrega. Esta mezcla se calienta a reflujo con agitación por 30 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente y filtra a través de celite. Evaporación del filtrado dio tert-butil 4-(3-clorofenil)-4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato 16d como un aceite que se cristaliza en permanencia (3.0 g, 91%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37-7.27 (m, 4H), 3.74 (br.m, 2H), 3.08 (br.t, 2H, J=11Hz),2.55 (s, 2H), 2.27 (br.dd, 2H, J=11, 3Hz), 1.86 (ddd, 2H, J=14, 11, 4Hz), y 1.44 (s, 9H).

tert-butil 4-(3-clorofenil)-4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato (16e)



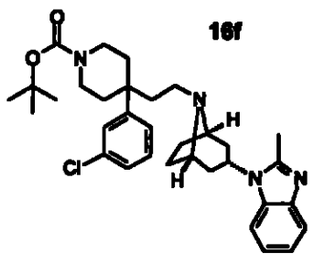
16e

Una solución de 16d (1.96 g, 5.85 mmol) en diclorometano (25 mL) se enfría a -30°C y una 1M solución de hidruro de aluminio diisobutil en diclorometano (15.5 ml, 17.5 mmol) se agrega gota a gota. Durante esta adición la temperatura interna se mantiene a o abajo -35°C. Cuando la adición se completa, la mezcla de reacción se agita 30 min y después se enfría a -35°C con metanol (0.7 ml) seguido por solución de ácido cítrico saturado (50 ml). La mezcla se

deja calentar a temperatura ambiente y después se extrae con diclorometano. Las capas de diclorometano combinadas se secan, filtran y evaporan para proporcionar tert-butil 4-(3-clorofenil)-4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato (16e) como un aceite (1.3 g, 66%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.40 (t, 1H, J=3 Hz), 7.34-7.22 (m, 4H), 3.61 (m, 2H), 3.26 (ddd, 2H, J=13,9,3Hz), 2.66 (d,2H, J=3Hz), 2.19 (m, 2H), 1.86 (ddd,2H, J=13,9, 3Hz), y 1.44 (s, 9H). ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$): δ 201.4 (CH), 154.97 (C), 145.8 (C), 135.2 (C), 130.4 (CH), 127.3 (CH), 127.0 (CH), 124.9 (CH), 79.9 (C), 54.6 ($2CH_2$), 53.3 (C), 39.2 (CH_2), 35.5 ($2CH_2$), y 28.6 ($3CH_3$).

<u>tert-butil endo-4-(3-clorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidina-1-carboxilato (16f)</u>

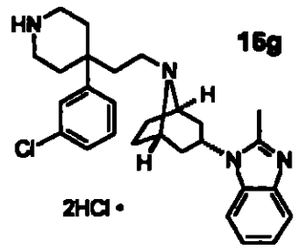
16f



Triacetoxiborohidruro de sodio (286 mg, 1.35 mmol) se agrega en una porción a una mezcla agitada de dihidrocloruro 3-endo-1-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (compuesto IV, 250 mg, 0.90 mmol), 16e (304 mg, 0.90 mmol), trietilamina (0.25 ml, 1.79 mmol) y cribas moleculares en polvo (250 mg) en diclorometano (3 ml). Después de agitar 1 hora a temperatura ambiente, la reacción se enfría con solución de bicarbonato de sodio saturado y la capa de diclorometano se remueve. La capa acuosa se

extrae con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secan, filtran y concentran para proporcionar tert-butil endo-4-(3-clorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidina-1-carboxilato como una espuma rígida (500 mg, 99%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.47 (dd,1H, J=7,2 Hz), 7.40 (br s,1H), 7.39-7.35 (m, 3H), 7.27 (d, 1H, J=7 Hz), 7.11 (dd, 1H, J=7,6 Hz), 7.08 (dd, 1H, J =7,6Hz), 4.50 (m, 1H, J=8 Hz), 3.48 (m, 2H); 3.24 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.35 (br dd, 2H, J=15,9 Hz), 1.98 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 10H), 1.59 (d, 2H, J=8 Hz), y 1.36 (s, 9H). ES-LCMS m/z 585 ($M+Na^+$).

Dihidrocloruro endo-1-(8-{2-[4-(3-clorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (16g)

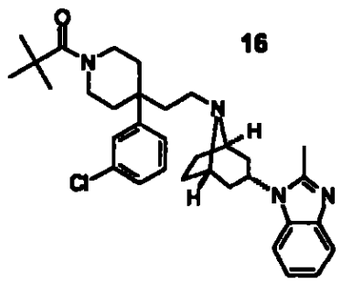


16g

A una solución de agitación del producto del ejemplo 16f (500 mg, 0.888 mmol) en diclorometano (6 ml) se agrega una 4M solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (7 ml, 28 mmol). Después de agitar 15 minutos a temperatura ambiente, el sobrenadante se decanta. El precipitado restante se tritura con acetato de etilo y seca bajo alto vacío para proporcionar hidrocloruro endo-1-(8-{2-[4-(3-clorofenil)piperidin-4-il]etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (16g) como un sólido rosa (548 mg,

100%). Este material se utilizó sin purificación adicional. ES-LCMS m/z 463 (M+H).

endo-1-(8-{2-[4-(3-clorofenil)-1-(2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-il]etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (16)



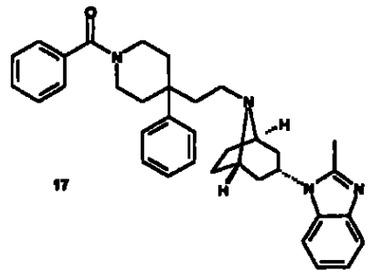
16

A una solución de 16g (165 mg, 0.308 mmol) y trietilamina (0.086 ml, 0.616 mmol) en diclorometano (3 ml) se agrega cloruro de pivaloil (0.040 ml, 0.325 mmol). Después de agitar 1 hora a temperatura ambiente la mezcla de reacción se enfría con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separa, seca y concentra. Purificación del material resultante por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 24:1 diclorometano:metanol dio endo-1-(8-{2-[4-(3-clorofenil)-1-(2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-il]etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (16) como una espuma blanca rígida (100 mg, 59%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.48 (d, 1H, J=7 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.28 (d,1H, J=7 Hz), 7.11 (br. t, 1H, J=7 Hz), 7.08 (br. t, 1H, J=7), 4.50 (m, 1H, J=8 Hz), 3.73 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.25 (m, 4H), 2.35 (br. dd, 2H, J~22, 9 Hz), 2.02 (m2H), 1.84-1.73 (m, 10H), 1.59 (d,2H, J=8Hz), y 1.16 (s, 9H). ES-LCMS m/z 547 (M+H). HRMS $C_{33}H_{43}ClN_4O$ m/z 547.3186 $(M+H)_{Cal.}$ 547.3204 $(M+H)_{Obs.}$

A2

Ejemplo 17

1-{(1R,5S)-8-[2-(1-benzoil-4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-1H-benzimidazola

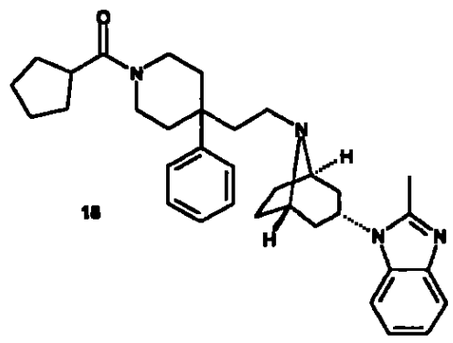


17

A una solución agitada de dihidrocloruro II endo 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (0.53 g, 1.06 mmol) en diclorometano (10 mL) y trietilamina (0.32 g, 3.18 mmol) se agrega cloruro de benzoilo (0.156g, 1.11 mmol) a 0°C. El baño frío se remueve entonces y la mezcla se deja agitar por 30 min. Los solventes se remueven entonces al vacío y el sólido resultante se divide entre acetato de etilo y agua (3x). La capa orgánica se seca con sulfato de magnesio y el solvente se remueve al vacío, produciendo crudo 17, que se purifica entonces utilizando la cromatografía de fluido supercrítica, resultando en 525 mg de 1-{(1R,5S)-8-[2-(1-benzoil-4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-1H-benzimidazola pura 17 (producción 93%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (1H, m), 6.94 (7H, m), 6.82 (4H, m), 6.70 (2H, m), 4.15 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.11 (1H, m), 2.98 (4H, m), 2,93 (1H, m), 2.78 (3H, m), 2.05 (3H, s), 2.04 (2H, m), 1.88 (3H, m), 1.70 (1 H, m), 1.59-1.24 (4H, m), 1.14 (2H, m). HRMS m/z $(M+H)^+_{Calc}$ 533. 3280; $(M+H)^+_{Obs}$ 533.3300.

Ejemplo 18

1-((1R,5S)-8-{2-[1-(ciclopentilcarbonil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il-2-metil-1H-benzimidazola

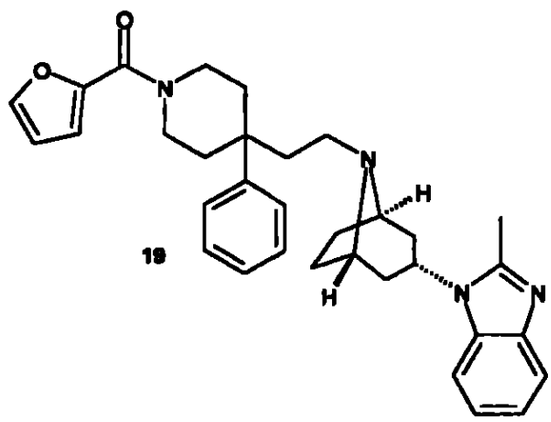


18

A una solución agitada de dihidrocloruro II endo 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (0.38 g, 0.75 mmol) en diclorometano (7 mL) y trietilamina (0.227g, 2.25 mmol) se agrega cloruro de carbonil ciclopentantano (0.104g, 0.79 mmol) a 0°C. El baño frio se remueve entonces y la mezcla se deja agitar por 20 min. Los solventes se remueven entonces al vacío y el sólido se divide entre dicloroetano y agua (3x), y la capa orgánica se evapora al vacio resultando en 0.270 g de producto crudo. Después de Purificación SFC, se obtienen 156 mg del producto deseado 1-((1R,5S)-8-{2-[1-(ciclopentilcarbonil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (18). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 (1H, m), 7.25 (5H, m), 7.10 (3H, m), 4.52 (1H, m), 3.84 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.20-2.94 (4H, m), 2.86 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.10 (4H, m), 1.92-1.36 (20H, m). HRMS m/z $(M+H)^+_{Calc}$ 525.3606;$(M+H)_{Obs}$ 525.3593.

Ejemplo 19

1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2-furoil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



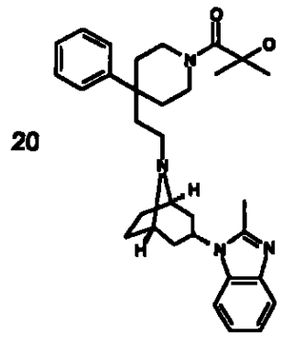
19

A una solución agitada de dihidrocloruro II endo 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (0.35 g, 0.69 mmol) en diclorometano (7 mL) y trietilamina (0.209 g, 2.07 mmol) se agrega cloruro 2-furoil (0.094g, 0.72 mmol) a 0°C. El baño frío se remueve entonces y la mezcla se deja agitar por 30 min. Los solventes se remueven entonces al vacío y al sólido se agrega acetato de etilo y agua. El precipitado insoluble se filtra entonces y subsecuentemente se caracteriza como el producto deseado 19. 0.18 g adicionales del producto deseado 19 se obtienen por al extraer la capa orgánica con agua (3x), secando con sulfato de magnesio y evaporando solventes al vacío. Después de la Purificación SFC, en una porción de crudo 19, 60 mg del producto deseado 1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2-furoil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola 19 se obtiene (producción calculada 86%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.57 (1H, dist. d, J=1.1 Hz), 7.47 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.43-7.29 (5H, m), 7.26-

7.09 (3H, m), 6.89 (1H, d, J=3.6Hz), 6.48 (1H, dd, J=1.8, 3.6Hz), 4.08 (2H, m), 3.84 (2H, m), 2.60 (5H, m), 2.42 (3H, s), 2.30 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.05 (7H, m), 1.83 (2H, m). HRMS m/z $(M+H)^+_{Calc}$ 523.3062 ; $(M+H)^+_{Obs}$ 523.3073.

Ejemplo 20

2-metil-1-(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-1-oxo-2-propanol

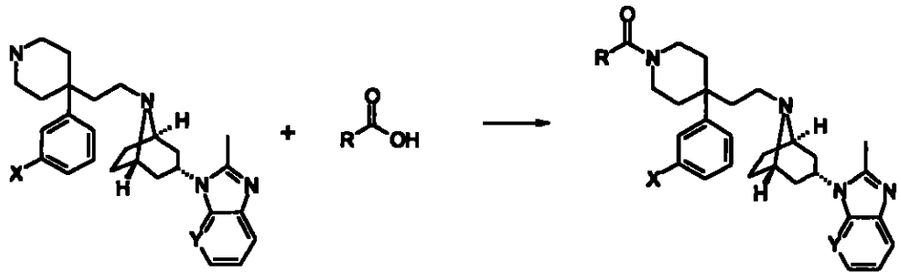


Ácido 2-hidroxi-2-metilpropanóico (36 mg, 0.35 mmol) se disuelve en 0.92 ml de 1,2-dicloroetano. A este se agrega 1,1'-carbonildiimidazola (37 mg, 0.23 mmol) y agita por 30 min. 2-Metil-1-8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola (50 mg, 0.12 mmol) se agrega como un polvo seco y la agitación se resume durante la noche. 1 ml de $NaHCO_3$ sa. se agrega a la mezcla de reacción y agita, seguido por filtraron a través un frito hidrofóbico y concentra en un aceite. El aceite se separa en sílice utilizando cromatografía instantánea de gradiente (0-8% MeOH en $CHCl_3$) para proporcionar 2-metil-1-(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-1-oxo-2-propanol 20 23.7 mg (38%) como un sólido brillo blanco. ^1H NMR

(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.7-7.6 (m, 1H), 7.1-7.4 (m, 8H), 4.7 (s, 1H), 4.0 (s, 2H), 3.2-3.4 (m, 4H), 2.6 (s, 3H), 2.2-2.5 (m, 5H), 2.1-1.7 (m, 11H), 1.7-1.5 (m, 2H).

Métodos de acoplamiento seleccionados utilizados en la síntesis de compuestos de la fórmula I de II o IIa (Esquema I)

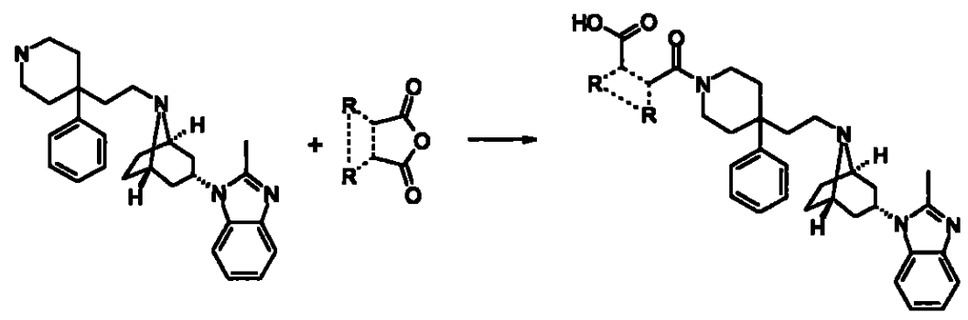
Método A (HATU)



A 117 µmoles de cada ácido se agregan 117 µmoles (1 eq.) de amina-puente disueltos en 1 mL DMF y 351 µmoles (3 eq.) de DIPEA en 1 mL DMF a temperatura ambiente. Después de agitar 5 min para afectar la disolución de materiales, 117 µmoles (1 eq.) de HAU en 1 mL DMF se agregan a la mezcla de reacción y se agitan a temperatura ambiente por 16 h. 351 µmoles de MP-Carbonato soportado por sólido (Argonaut Technologies, Inc.) se agrega a la mezcla de reacción y agita un adicional de 20h. El carbonato unido a resina se filtra y la mezcla de reacción se concentra hasta secarse. Los aproximadamente 100 miligramos de compuesto impuro se disuelven en 300 microlitos de DMSO y traen a un volumen final de 500 microlitos utilizando metanol. Esta solución de 500 microlitros se inyecta por un automuestreador Waters 2767 en una columna HPLC de partícula de 5 micrones XTerra C18 (19mmX150mm). Flujo de

solvente inicial fue 20ml/min con 30% metanol y 70% agua a un pH de 11 utilizando hidróxido de amonio como regulador. El volumen vacío fue 2 minutos, y un gradiente lineal a 100% metanol en 10 minutos con un lavado de cinco minutos en 100% metanol eluyendo el compuesto en aproximadamente 10 minutos. Un espectrómetro de masa Micromass Platform LC se utiliza para monitorear y separar el eluido para masa deseada, y las fracciones purificadas se recolectan utilizando software Micromass Fractionlynx. Los compuestos aislados se caracterizan por LC-MS y ^{1}H NMR. Las producciones y datos representativos se incluyen en las tablas acompañantes.

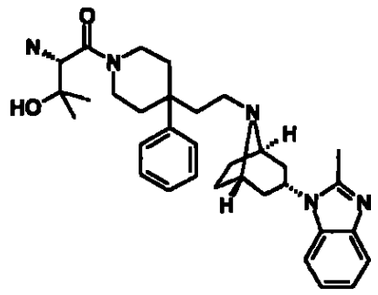
Método B (anhidro)



A 117 μmoles del anhidrido en 1 mL DCM se agregan 117 μmoles (1 eq.) de amina-puente disueltos en 1 mL DCM y se agitan a temperatura ambiente por 1 h. En algunos casos, el producto se cristaliza de la mezcla de reacción y se aisla por filtración. De otra manera, la mezcla de reacción se concentra y purifica ya sea por cromatografía instantánea de fase normal (SiO_2, $CHCl_3/CH_3OH$) por HPLC dirigido por masa de fase inversa como se describe en las Condiciones A HPLC Preparativas. Las producciones y datos

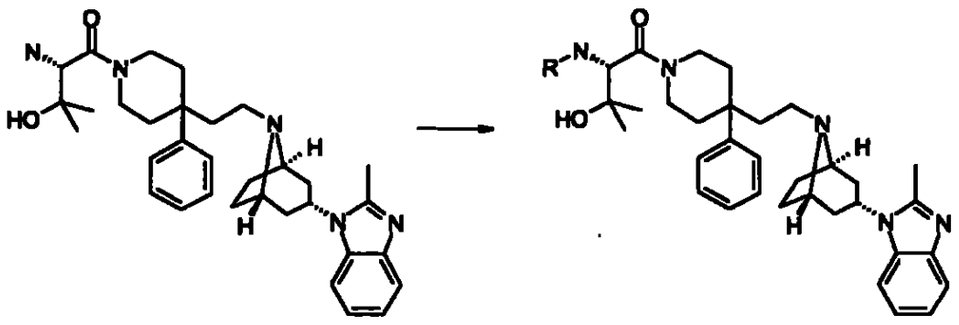
representativos se incluyen en las tablas acompañantes.

Método C – ejemplo de desprotección Boc mediada por TFA-Ejemplo 21



Derivado Boc (248 µmoles) se disuelve en 3 mL DCM y se trata con 3 mL TFA por 40 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra y bombea seca para dar la sal TFA (ejemplo 21, masa 224 mg, Masa Exacta = 543.3573) como un aceite claro. La producción y datos representativos se incluyen en las tablas acompañantes.

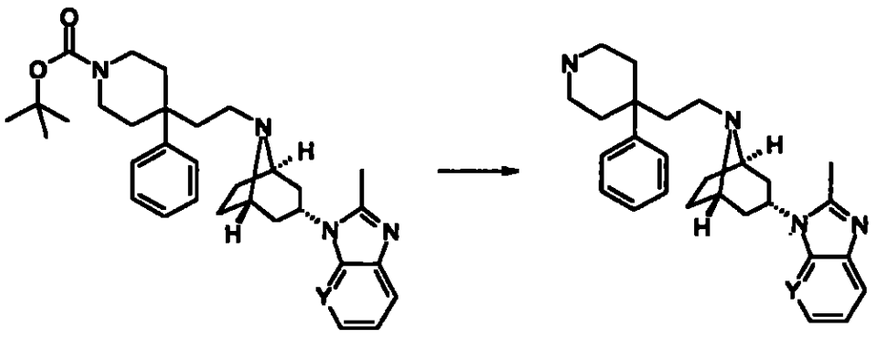
Método D – sulfonamida a través de cloruro de sulfonilo o amida a través de cloruro de acilo – Ejemplo 22 y Ejemplo 23



El producto del ejemplo 21 (91 µmoles) se disuelve en 2 mL DCM y enfriado a 0° se trata con TEA (273 µmoles, 3 eq.) seguido por ya sea cloruro de acetilo o cloruro de metanosulfonilo (91 µmoles,

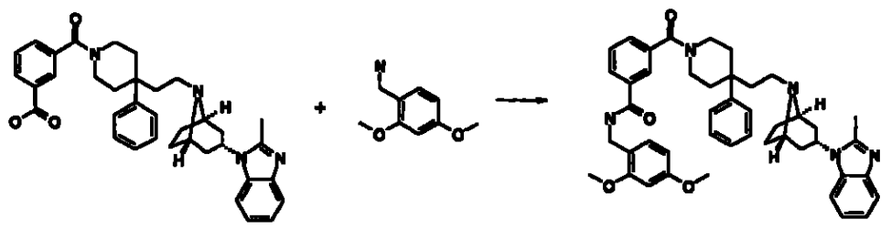
1 eq.). La mezcla de reacción se agita a 5 min a 0°C y después se deja calentar a temperatura ambiente y agita por un adicional de 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con 10 mL DCM, enjuaga sucesivamente con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, filtra y concentra para dar el derivado de acetilo (ejemplo 22) o metilsulfonilo (ejemplo 23), respectivamente. Los productos se purifican por HPLC dirigida de masa de fase inversa como se describe en Condiciones A HPLC Preparativas. Las producciones y datos representativos se incluyen en las tablas acompañantes.

Método E-ejemplo de desprotección Boc mediada TFA

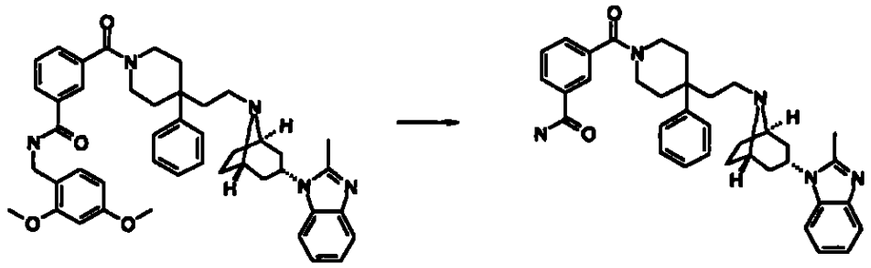


La amida protegida Boc (1.02 mmoles) se disuelve en 5 mL DCM y trata con 5 mL TFA a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se concentra y trata con una mezcla bifásica de EtOAc y $NaHCO_3$ acuosa saturada. La mezcla se agita vigorosamente, y el sólido se filtra y enjuaga sucesivamente con agua y EtOAc para dar la sal TFA de la amina. Las producciones y datos representativos se incluyen en las tablas acompañantes.

Método F – Formación mediada por HATU de amidas – Ejemplo 24



Ácido 3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzóico (259 mg, 449 µmoles) se combina con 2,4-dimetoxibenzilamina (449 µmoles, 1 eq.) en 3 mL DMF con DIPEA (449 µmoles, 1 eq.) y trata con HATU (449 µmoles, 1 eq.) a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción se concentra, disuelve en $MgSO_4$, filtra y concentra. Los productos se purifican por HPLC de fase inversa como se describe en las Condiciones A HPLC Preparativas por HPLC para dar el producto deseado. Las producciones y datos representativos se incluyen en las tablas acompañantes.

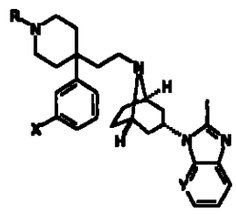


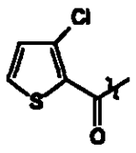
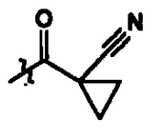
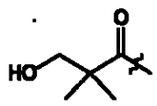
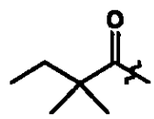
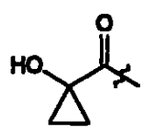
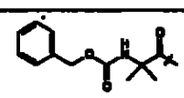
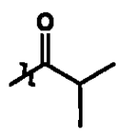
El producto (73 mg, 101 µmoles) se disuelve en 3 mL DCM y trata con 3 mL TFA a temperatura ambiente por 24 h. La mezcla de reacción se concentra, disuelve en DCM, enjuaga con $NaHCO_3$ acuoso saturado, seca sobre $MgSO_4$, filtra y concentra. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea de fase

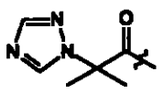
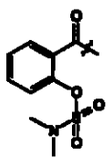
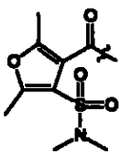
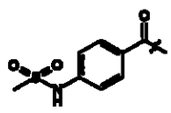
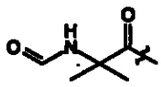
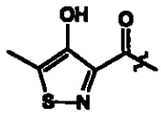
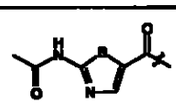
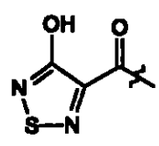
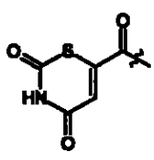
151

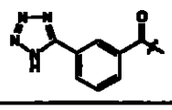
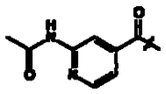
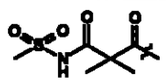
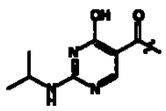
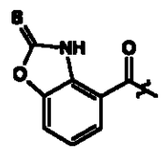
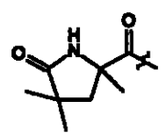
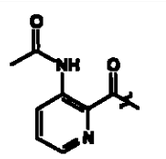
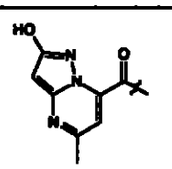
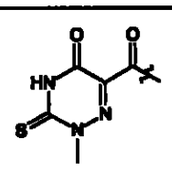
normal (SiO_2, DCM/CH_3OH) para dar el producto deseado.

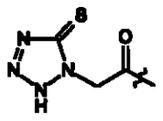
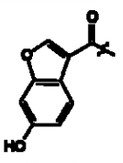
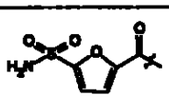
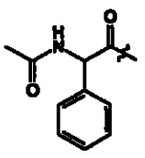
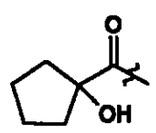
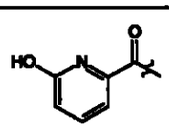
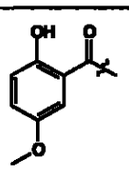
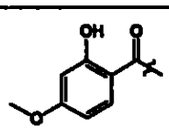
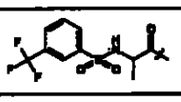
Las tablas acompañantes enlistan los productos y datos representativos para los compuestos de la presente invención.

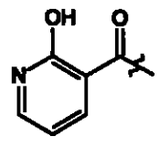
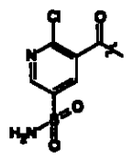
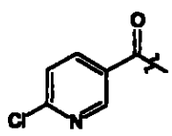
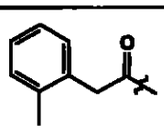
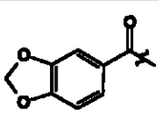
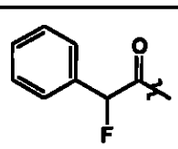
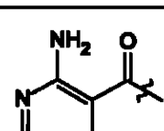
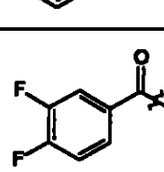


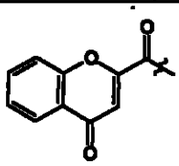
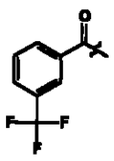
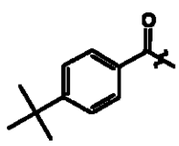
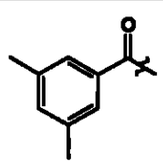
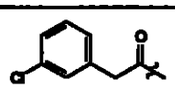
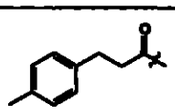
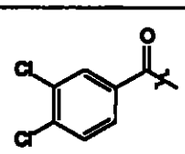
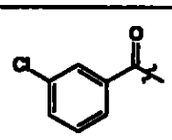
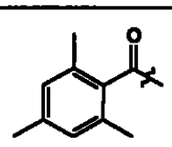
Ejemplo #	Ácido # (para compuestos no comerciales)	R	X	Y	% prod	resultado LC/MS	Ion	Método de Acilacilcoloquiamiento
25			H	C	65	573	(M+H)	Acid cloride
26			H	C		622	(M+H)	CDI
27			H	C		629	(M+H)	A
28			H	C		627	(M+H)	A
29			H	C		613	(M+H)	A
30			H	C		648	(M+H)	A
31			H	C		499	(M+H)	A

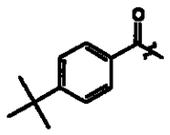
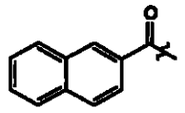
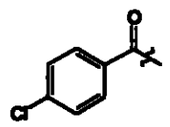
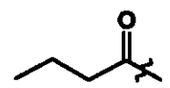
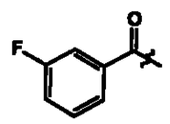
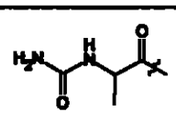
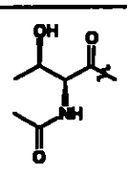
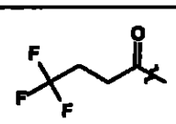
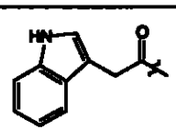
33			H	C		555	(M+H)	A
34			H	C	13	555	(M+H)	A
35			H	C	17	555	(M+H)	A
36			H	C	34	555	(M+H)	A
37			H	C	8	542	(M+H)	A
37			H	C	8	570	(M+H)	A
38			H	C	41	557	(M+H)	A
39			H	C	17	557	(M+H)	A
40			H	C	39	554	(M+H)	A

41			H	C	39	601	(M+H)	A
42			H	C	12	591	(M+H)	A
43			H	C		630	(M+H)	A
44			H	C	44	608	(M+H)	A
45			H	C	25	605	(M+H)	A
46			H	C	41	592	(M+H)	A
47			H	C	32	591	(M+H)	A
48			H	C	6	604	(M+H)	A
49			H	C	36	608	(M+H)	A

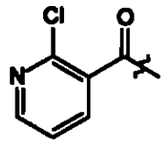
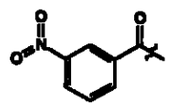
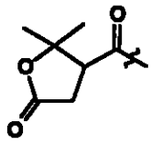
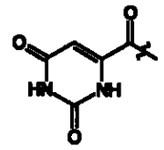
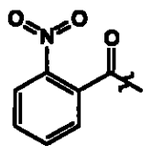
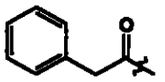
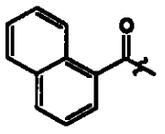
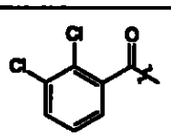
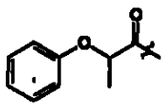
49			H	C	15	571	(M+H)	A
50			H	C	16	555	(M+H)	A
51			H	C	27	582	(M+H)	A
52			H	C	42	554	(M+H)	A
53			H	C	28	541	(M+H)	A
54			H	C	45	569	(M+H)	A
55			H	C	45	579	(M+H)	A
56			H	C	48	579	(M+H)	A
57			H	C	49	703	(M+H)	A

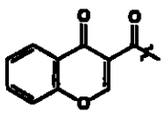
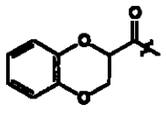
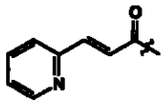
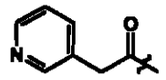
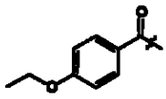
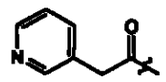
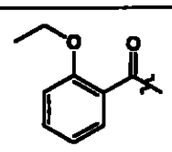
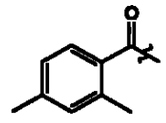
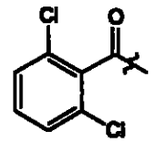
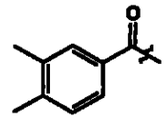
[illegible]			H	C	[illegible]	[illegible]	(M+H)	A
[illegible]			H	C		[illegible]	(M+H)	A
[illegible]			H	C	[illegible]	[illegible]	(M+H)	A
[illegible]			H	C	[illegible]	[illegible]	(M+H)	A
[illegible]			H	C	[illegible]	[illegible]	(M+H)	A
[illegible]			H	C	[illegible]	[illegible]	(M+H)	A
[illegible]			H	C	[illegible]	[illegible]	(M+H)	A
[illegible]			H	C	[illegible]	[illegible]	(M+H)	A

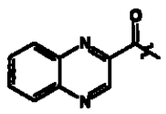
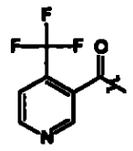
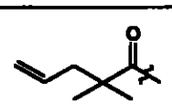
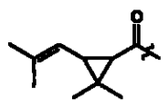
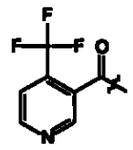
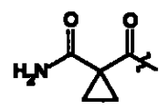
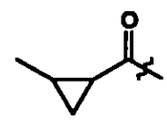
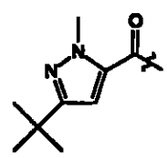
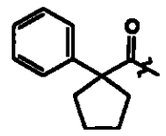
66			H	C	46	691	(M+H)	A
67			H	C	66	601	(M+H)	A
68			H	C	34	601	(M+H)	A
69			H	C	46	661	(M+H)	A
70			H	C	16	661	(M+H)	A
71			H	C	61	575	(M+H)	A
72			H	C	60	601	(M+H)	A
73			H	C	69	557	(M+H)	A
74			H	C	66	575	(M+H)	A

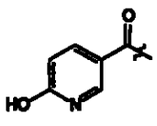
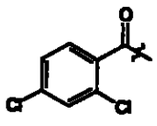
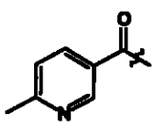
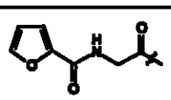
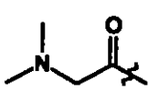
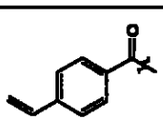
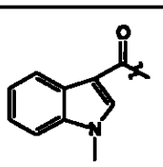
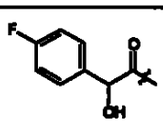
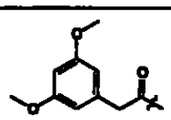
76			H	C	100	559	(M+H)	A
76			H	C	97	533	(M+H)	A
77			H	C	77	507	(M+H)	A
78			H	C	89	459	(M+H)	A
79			H	C	97	551	(M+H)	A
80			H	C	80	543	(M+H)	A
81			H	C	66	572	(M+H)	A
82			H	C	84	553	(M+H)	A
83			H	C	66	559	(M+H)	A

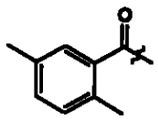
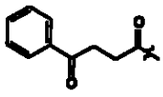
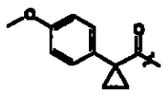
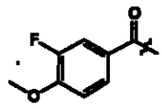
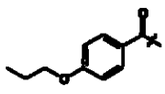
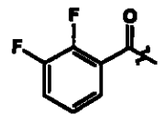
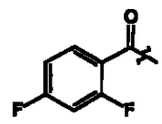
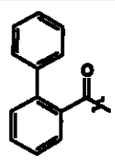
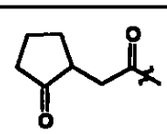
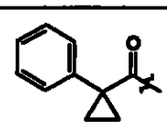
25

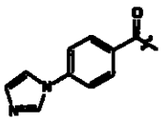
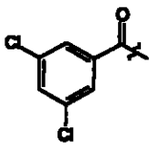
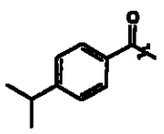
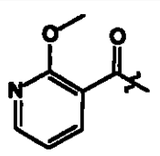
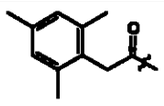
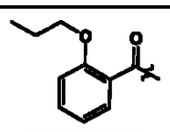
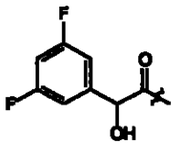
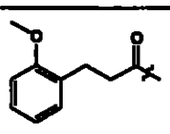
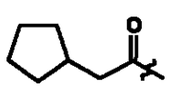
84			H	C	48	668	(M+H)	A
85			H	C	79	676	(M+H)	A
86			H	C	48	669	(M+H)	A
87			H	C	87	667	(M+H)	A
88			H	C	73	678	(M+H)	A
89			H	C	48	647	(M+H)	A
90			H	C	100	653	(M+H)	A
91			H	C	69	691	(M+H)	A
92			H	C	55	677	(M+H)	A

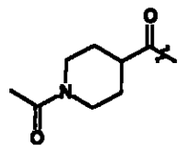
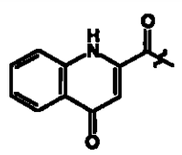
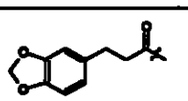
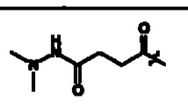
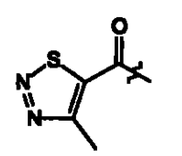
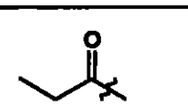
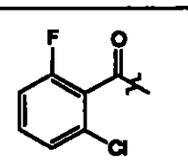
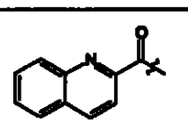
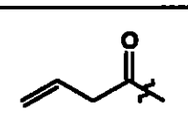
93			H	C	79	601	(M+H)	A
94			H	C	72	591	(M+H)	A
95			H	C	73	589	(M+H)	A
96			H	C	77	547	(M+H)	A
97			H	C	81	577	(M+H)	A
98			H	C	44	548	(M+H)	A
99			H	C	84	577	(M+H)	A
100			H	C	84	591	(M+H)	A
101			H	C	87	631	(M+H)	A
102			H	C	85	591	(M+H)	A

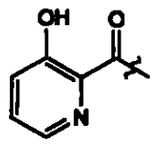
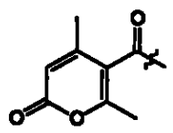
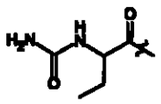
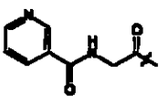
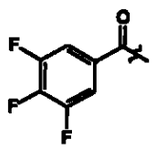
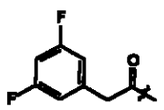
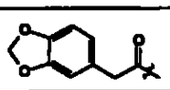
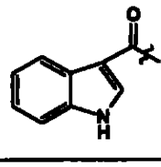
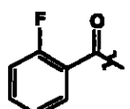
103			H	C	84	555	(M+H)	A
104			H	C	71	533	(M+H)	A
105			H	C	84	539	(M+H)	A
106			H	C	83	579	(M+H)	A
107			H	C	80	602	(M+H)	A
108			H	C	16	540	(M+H)	A
109			H	C	28	511	(M+H)	A
110			H	C	80	555	(M+H)	A
111			H	C	78	601	(M+H)	A

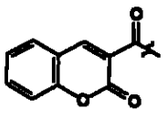
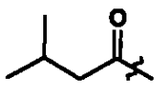
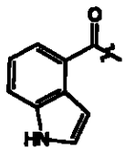
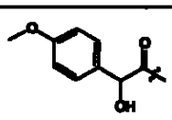
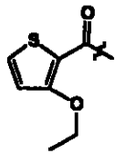
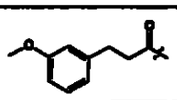
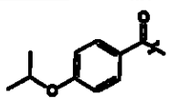
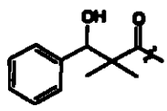
113			H	C	65	333	(M+H)	A
113			H	C	67	601	(M+H)	A
114			H	C	60	548	(M+H)	A
115			H	C	12	559	(M+H)	A
116			H	C	57	514	(M+H)	A
117			H	C	48	559	(M+H)	A
118			H	C	65	555	(M+H)	A
119			H	C	59	601	(M+H)	A
120			H	C	59	557	(M+H)	A

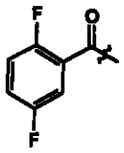
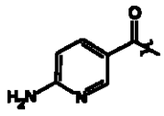
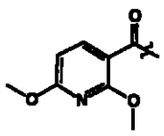
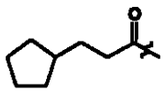
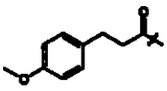
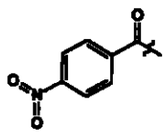
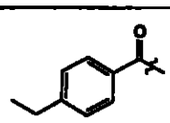
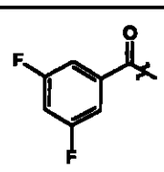
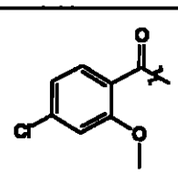
121			H	C	85	661	(M+H)	A
122			H	C	15	689	(M+H)	A
123			H	C	82	605	(M+H)	A
124			H	C	17	681	(M+H)	A
125			H	C	91	681	(M+H)	A
126			H	C	89	689	(M+H)	A
127			H	C	82	689	(M+H)	A
128			H	C	89	689	(M+H)	A
129			H	C	69	553	(M+H)	A
130			H	C	88	573	(M+H)	A

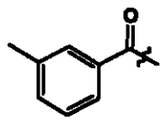
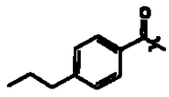
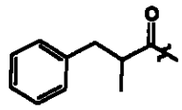
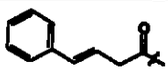
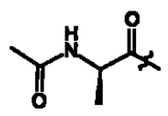
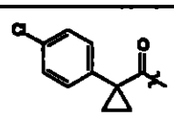
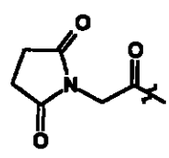
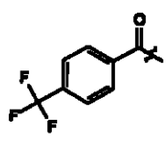
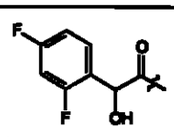
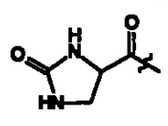
131			H	C	56	558	(M+H)	A
132			H	C	46	591	(M+H)	A
133			H	C	69	575	(M+H)	A
134			H	C	63	554	(M+H)	A
135			H	C	31	559	(M+H)	A
136			H	C	47	591	(M+H)	A
137			H	C	60	559	(M+H)	A
138			H	C	49	591	(M+H)	A
139			H	C	35	539	(M+H)	A

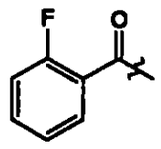
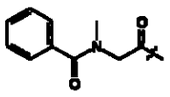
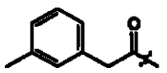
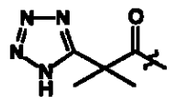
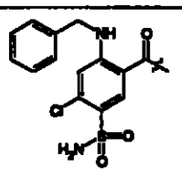
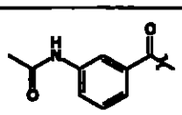
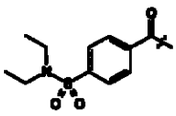
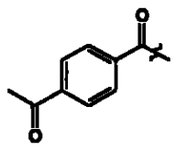
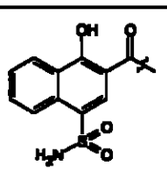
140			H	C	35	662	(M+H)	A
141			H	C	46	690	(M+H)	A
142			H	C	47	655	(M+H)	A
143			H	C	48	671	(M+H)	A
144			H	C	11	668	(M+H)	A
145			H	C	27	488	(M+H)	A
146			H	C	31	688	(M+H)	A
147			H	C	47	654	(M+H)	A
148			H	C	41	497	(M+H)	A

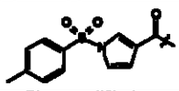
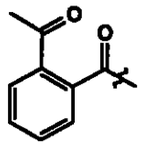
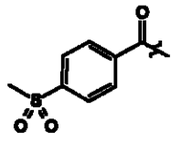
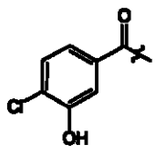
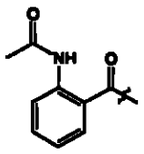
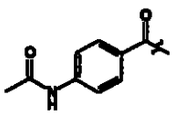
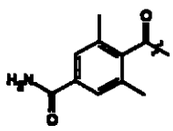
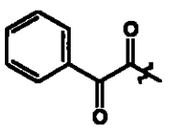
[illegible]			H	C	[illegible]	[illegible]	[illegible]	A
[illegible]			H	C	[illegible]	[illegible]	[illegible]	A
[illegible]			H	C	[illegible]	[illegible]	[illegible]	A
[illegible]			H	C	[illegible]	[illegible]	[illegible]	A
[illegible]			H	C	[illegible]	[illegible]	[illegible]	A
[illegible]			H	C	[illegible]	[illegible]	[illegible]	A
[illegible]			H	C	[illegible]	[illegible]	[illegible]	A
[illegible]			H	C	[illegible]	[illegible]	[illegible]	A
[illegible]			H	C	[illegible]	[illegible]	[illegible]	A

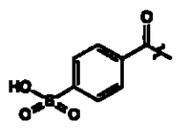
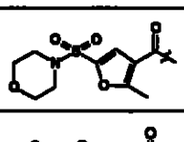
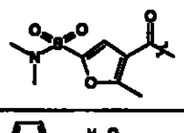
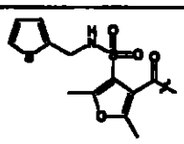
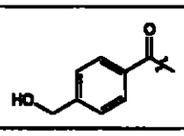
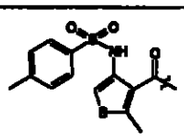
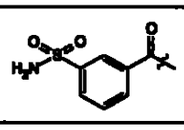
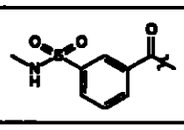
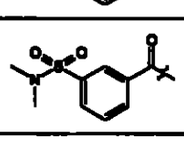
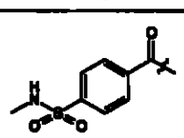
180			H	C	75	601	(M+H)	A
181			H	C	48	613	(M+H)	A
182			H	C	84	672	(M+H)	A
183			H	C	61	585	(M+H)	A
184			H	C	84	585	(M+H)	A
185			H	C	76	611	(M+H)	A
186			H	C	66	591	(M+H)	A
187			H	C	61	591	(M+H)	A
188			H	C	47	606	(M+H)	A

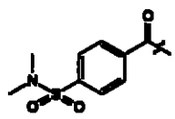
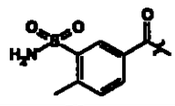
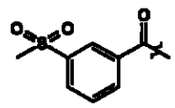
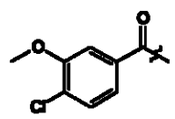
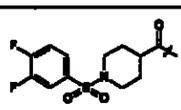
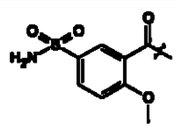
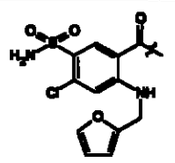
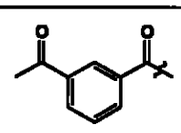
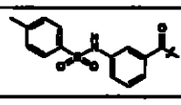
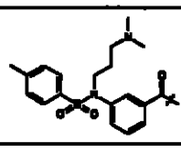
167			H	C	69	559	(M+H)	A
168			H	C	44	549	(M+H)	A
169			H	C	62	594	(M+H)	A
170			H	C	37	553	(M+H)	A
171			H	C	65	601	(M+H)	A
172			H	C	5	579	(M+H)	A
173			H	C	69	601	(M+H)	A
174			H	C	12	559	(M+H)	A
175			H	C	62	607	(M+H)	A

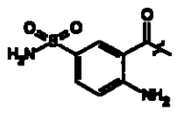
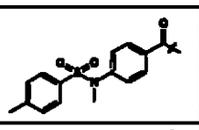
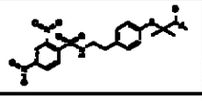
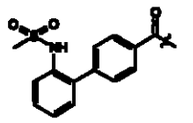
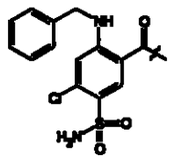
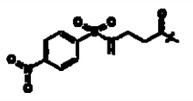
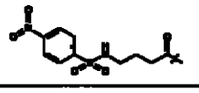
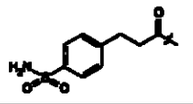
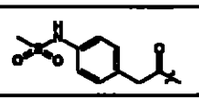
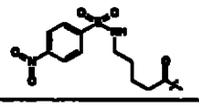
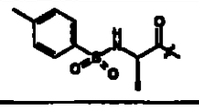
176			H	C	46	547	(M+H)	A
177			H	C	53	575	(M+H)	A
178			H	C	57	573	(M+H)	A
179			H	C	35	573	(M+H)	A
180			H	C	55	542	(M+H)	A
181			H	C	16	607	(M+H)	A
182			H	C	43	555	(M+H)	A
183			H	C	49	601	(M+H)	A
184			H	C	48	559	(M+H)	A
185			H	C	47	541	(M+H)	A

186			H	C	43	661	(M+H)	A
187			H	C	51	604	(M+H)	A
188			H	C	17	661	(M+H)	A
189			H	C	10	659.31	(M-1)	A
190			H	C	23	751.18	(M+H)	A
191			H	C	29	693.14	(M+H)	A
192			H	C	7	659.16	(M+H)	A
193			H	C	71	575.17	(M+H)	A
194			H	C	25	577.75	(M+H)	A

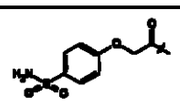
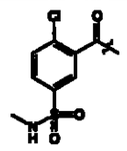
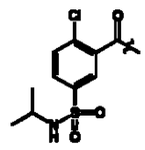
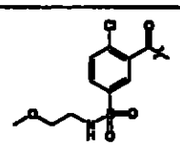
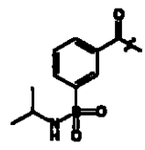
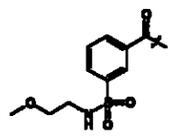
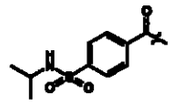
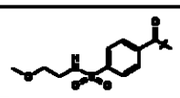
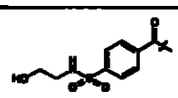
196			H	C	53	672.61	(M+H)	A
195			H	C	89	674.62	(M+H)	A
197			H	C	74	618.55	(M+H)	A
198			H	C	44	662.02	(M+H)	A
199			H	C	9	660.15	(M+H)	A
200			H	C	84	660.57	(M+H)	A
201			H	C	31	604.03	(M+H)	A
202			H	C	11	661.19	(M+H)	A

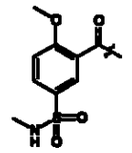
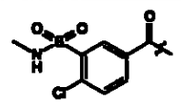
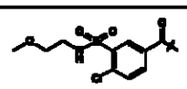
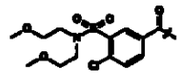
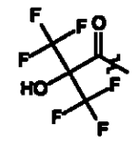
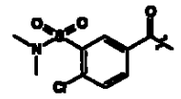
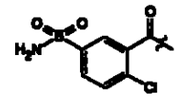
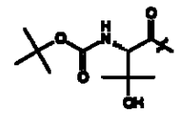
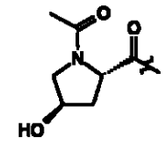
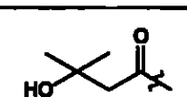
283			H	C	11	613.09	(M+H)	A
284			H	C	21	655.72	(M+H)	A
285			H	C	35	643.83	(M+H)	A
286			H	C	19	725.84	(M+H)	A
287			H	C	28	662.89	(M+H)	A
288			H	C	23	721.94	(M+H)	A
289			H	C	16	612.04	(M+H)	A
310			H	C	13	626.03	(M+H)	A
311			H	C	69	639.75	(M+H)	A
312			H	C	49	625.76	(M+H)	A

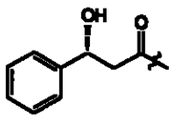
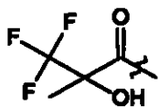
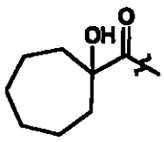
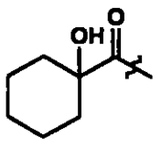
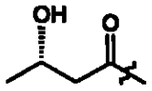
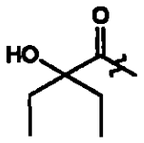
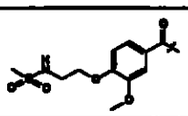
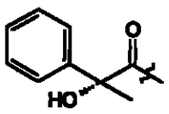
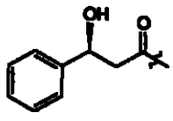
213			H	C	39	526.75	(M+H)	A
214			H	C	44	526.79	(M+H)	A
215			H	C	42	510.79	(M+H)	A
216			H	C	35	566.91	(M+H)	A
217			H	C	39	716.05	(M+H)	A
218			H	C	40	541.85	(M+H)	A
219			H	C	33	740.98	(M+H)	A
220			H	C	24	574.69	(M+H)	A
221			H	C	26	701.75	(M+H)	A
222			H	C	32	757.26	(M+H)	A

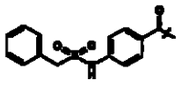
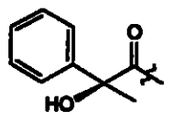
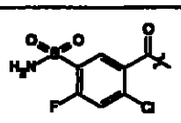
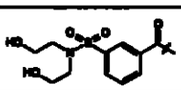
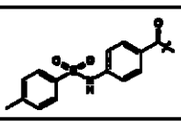
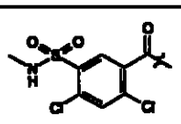
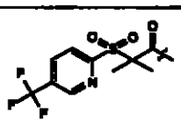
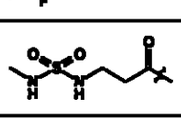
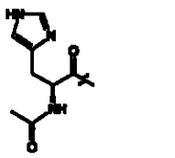
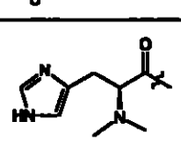
223			H	C	26	627.08	(M+H)	A
224			H	C	26	716.13	(M+H)	A
225			H	C	18	680.29	(M+H)	A
226			H	C	24	702.17	(M+H)	A
227			H	C	25	751.15	(M+H)	A
228			H	C	4	695.14	(M+H)	A
229			H	C	17	689.16	(M+H)	A
230			H	C	27	645.17	(M+H)	A
231			H	C	25	645.17	(M+H)	A
232			H	C	16	713.17	(M+H)	A
233			H	C	64	694.17	(M+H)	A

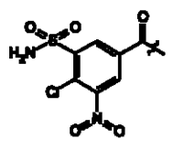
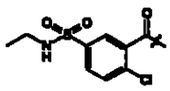
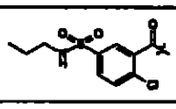
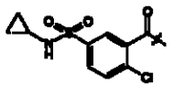
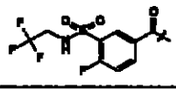
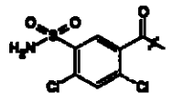
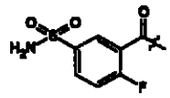
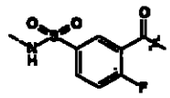
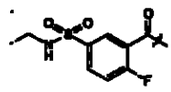
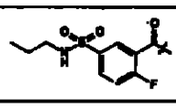
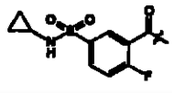
174

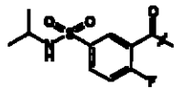
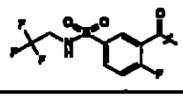
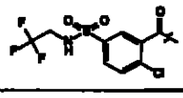
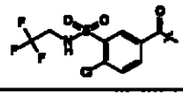
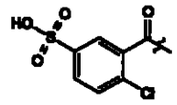
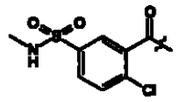
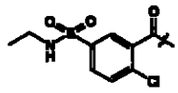
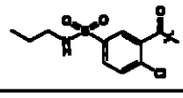
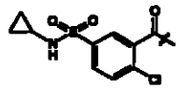
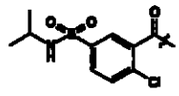
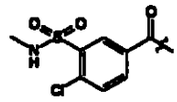
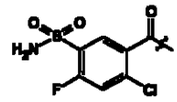
234			H	C	44	642.12	(M+H)	A
235	Ácido 3		H	C	47	660.01	(M+H)	A
236	Ácido 4		H	C	64	655.05	(M+H)	A
237	Ácido 5		H	C	66	754.06	(M+H)	A
238	Ácido 6		H	C	22	654.16	(M+H)	A
239	Ácido 7		H	C	20	670.17	(M+H)	A
240	Ácido 8		H	C	19	654.16	(M+H)	A
241	Ácido 9		H	C	14	670.19	(M+H)	A
242	Ácido 10		H	C	15	658.12	(M+H)	A

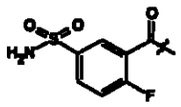
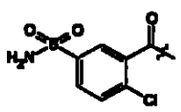
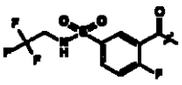
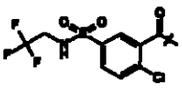
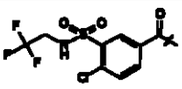
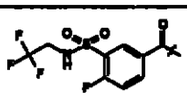
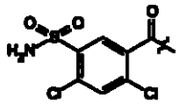
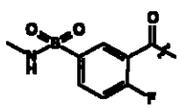
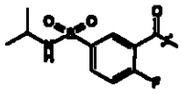
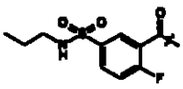
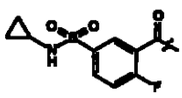
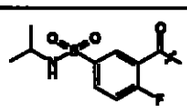
243	Ácido 11		H	C	19	668.12	(M+H)	A
244	Ácido 12		H	C	83	688.54	(M+H)	A
245	Ácido 13		H	C	30	703.58	(M+H)	A
246	Ácido 14		H	C	35	702.11	(M+H)	A
247			H	C	8	623.02	(M+H)	A
248	Ácido 15		H	C	44	673.55	(M+H)	A
249	Ácido 16		H	C	46	648.02	(M+H)	A
250	Ácido 2		H	C	39	644.14	(M+H)	A
251			H	C	72	684.13	(M+H)	A
252			H	C	80	628.14	(M+H)	A

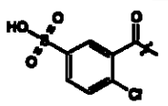
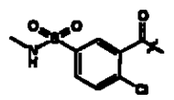
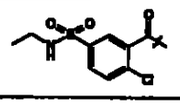
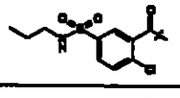
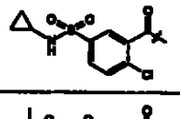
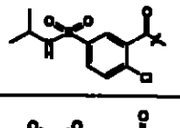
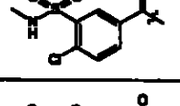
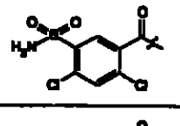
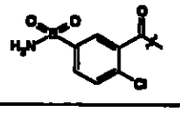
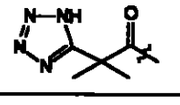
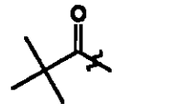
283			H	C	85	577.15	(M+H)	A
284			H	C	61	559.17	(M+H)	A
285			H	C	41	559.17	(M+H)	A
286			H	C	47	555.19	(M+H)	A
287			H	C	72	515.16	(M+H)	A
288			H	C	24	543.19	(M+H)	A
289			H	C	70	703.08	(M+H)	A
290			H	C	66	577.15	(M+H)	A
291			H	C	65	577.15	(M+H)	A

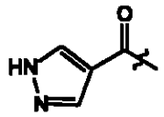
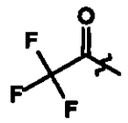
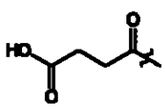
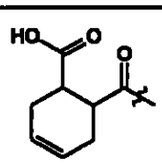
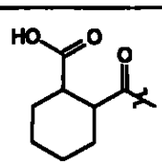
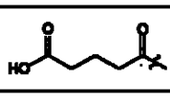
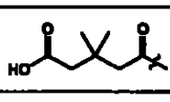
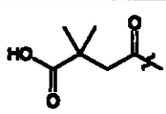
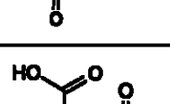
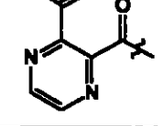
263			H	C	62	702.03	(M+H)	A
263			H	C	65	677.16	(M+H)	A
264			H	C	33	694.09	(M+H)	A
265			H	C	72	709.09	(M+H)	A
266			H	C	62	702.03	(M+H)	A
267	Ácido 17		H	C	46	694.09	(M+H)	A
268			H	C	33	709.14	(M+H)	A
269			H	C	84	693.16	(M+H)	A
270			H	C	84	638.22	(M+H)	A
271			H	C	48	694.29	(M+H)	A

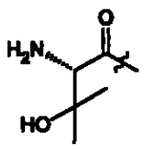
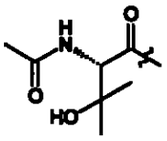
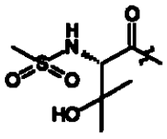
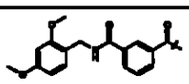
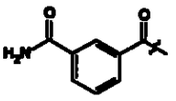
372			H	C	6	691.06	(M+H)	A
373	Ácido 18		H	C	40	674.08	(M+H)	A
374	Ácido 19		H	C	48	688.04	(M+H)	A
375	Ácido 20		H	C	40	686.06	(M+H)	A
376	Ácido 21		H	C	38	711.97	(M+H)	A
377			H	C	41	679.93	(M+H)	A
378	Ácido 22		H	C	62	638.01	(M+H)	A
379	Ácido 23		H	C	53	644.00	(M+H)	A
380	Ácido 24		H	C	59	658.02	(M+H)	A
381	Ácido 25		H	C	60	672.00	(M+H)	A
382	Ácido 26		H	C	53	670.01	(M+H)	A

[illegible]	Ácido 27		H	C	44	672.03	(M+H)	A
[illegible]	Ácido 28		H	C	49	711.05	(M+H)	A
[illegible]	Ácido 29		H	C	46	727.05	(M+H)	A
[illegible]	Ácido 30		H	C	45	727.05	(M+H)	A
[illegible]			F	C	33	655.04	(M+H)	A
[illegible]	Ácido 3		F	C	51	679.05	(M+H)	A
[illegible]	Ácido 16		F	C	37	692.03	(M+H)	A
[illegible]	Ácido 19		F	C	47	709.08	(M+H)	A
[illegible]	Ácido 20		F	C	39	704.05	(M+H)	A
[illegible]	Ácido 4		F	C	37	709.04	(M+H)	A
[illegible]	Ácido 12		F	C	39	679.05	(M+H)	A
[illegible]			F	C	46	691.05	(M+H)	A

296	Ácido 22		F	C	87	647.99	(M+H)	A
298			F	C	22	663.99	(M+H)	A
297	Ácido 28		F	C	84	729.95	(M+H)	A
296	Ácido 29		F	C	84	746.62	(M+H)	A
299	Ácido 30		F	C	82	746.59	(M+H)	A
300	Ácido 21		F	C	81	729.95	(M+H)	A
301			F	C	46	697.50	(M+H)	A
302	Ácido 23		F	C	80	661.57	(M+H)	A
303	Ácido 24		F	C	48	676.04	(M+H)	A
304	Ácido 25		F	C	82	650.00	(M+H)	A
305	Ácido 26		F	C	83	687.97	(M+H)	A
306	Ácido 27		F	C	41	650.00	(M+H)	A

307			CH_3	C	35	691.03	(M+H)	A
308	Ácido 3		CH_3	C	36	674.08	(M+H)	A
309	Ácido 18		CH_3	C	40	688.04	(M+H)	A
310	Ácido 19		CH_3	C	44	702.05	(M+H)	A
311	Ácido 20		CH_3	C	42	700.07	(M+H)	A
312	Ácido 4		CH_3	C	38	702.10	(M+H)	A
313	Ácido 12		CH_3	C	45	674.08	(M+H)	A
314			CH_3	C	34	693.92	(M+H)	A
315			CH_3	C	47	688.97	(M+H)	A
316	Ácido 1'		H	N	44	667.02	(M+H)	A
317			H	N	37	613.03	(M+H)	A

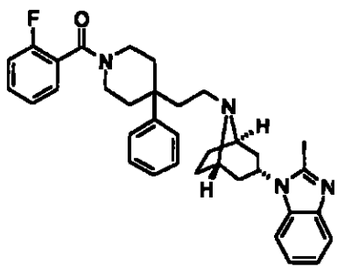
[illegible]			H	N	[illegible]	[illegible]	[illegible]	A
[illegible]			H	C	[illegible]	[illegible]	[illegible]	B
[illegible]			H	C	[illegible]	[illegible]	[illegible]	B
[illegible]			H	C	[illegible]	[illegible]	[illegible]	B
[illegible]			H	C	[illegible]	[illegible]	[illegible]	B
[illegible]			H	C	[illegible]	[illegible]	[illegible]	B
[illegible]			H	C	[illegible]	[illegible]	[illegible]	B
[illegible]			H	C	[illegible]	[illegible]	[illegible]	B
[illegible]			H	C	[illegible]	[illegible]	[illegible]	B
[illegible]			H	C	[illegible]	[illegible]	[illegible]	B

21			H	C	100	544.21	(M+H)	C
329			H	C	88	686.12	(M+H)	D
330			H	C	48	622.13	(M+H)	D
330			H	C	70	439.25	(M+H)	E
331			H	N	100	439.25	(M+H)	E
332			H	C	31	720.12	(M+H)	F
333			H	C	35	578.08	(M+H)	G

Los datos NMR para compuestos seleccionados de la tabla anterior:

Ejemplo 186

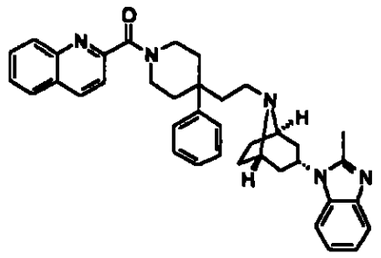
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2-fluorobenzoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4, ppm) δ 1.3 (m, 1H), 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 6H), 2.0 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 3H), 2.5 (s, 3H), 3.2 (m, 1H), 3.3 (m, 4H), 3.5 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.4 (m, 6H), 7.5 (m, 3 H).

Ejemplo 147

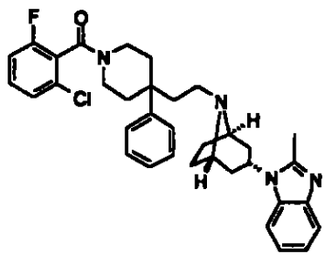
2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]quinolina



^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4, ppm) δ 1.9 (s, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.6 (m, 9H), 2.9 (m, 1H), 3.1 (m, 3H), 3.2 (m, 2H), 3.9 (m, 5H), 4.2 (m, J=3.6Hz, 1H), 4.8 (m, 1H), 5.4 (m, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.9 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 8.0 (m, *J*=8.2Hz, 1H), 8.1 (s, 5H), 8.1 (m, 3H), 8.1 (m, *J*=4.3, 2.5Hz, 1H), 8.2 (m, 1H).

Ejemplo 146

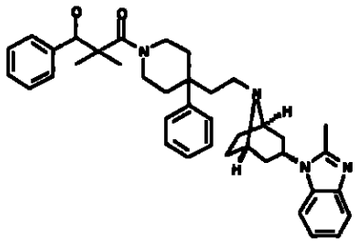
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2-cloro-6-fluorobenzoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo [3.2.1] oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4, ppm) δ 1.2 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.8 (m, 8H), 1.9 (m, 2H), 2.3 (m, 4H), 2.4 (m, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.3 (m, 3H), 4.1 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (m, 6H), 7.4 (m, 1H), 7.4 (m, 1H).

Ejemplo 166

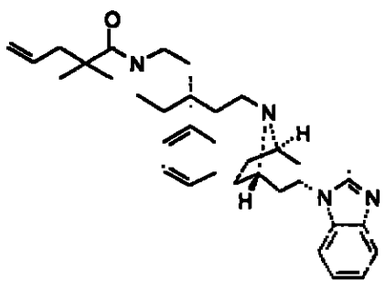
2,2-dimetil-3-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-3-oxo-1-fenil-1-propanol



^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4, ppm) δ 1.8 (m, 3H), 1.9 (s, 3H), 2.3 (m, 3H), 2.5 (m, 5H), 2.7 (m, 4H), 3.0 (m, 2H), 3.1 (m, 3H), 3.2 (m, 3H), 4.0 (m, 5H), 4.7 (m, 2H), 5.4 (m, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.9 (m, 2H), 7.9 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 8.1 (m, 6H), 8.2 (m, 2H).

Ejemplo 105

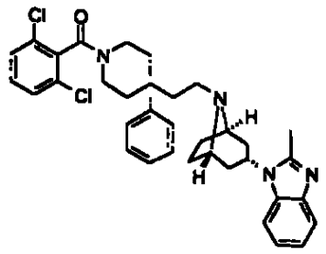
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,2-dimetil-4-pentenoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1] oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4, ppm) δ 0.6 (m, 1H), 0.9 (m, 1H), 1.5 (m, 1H), 1.7 (m, 3H), 1.9 (m, 9H), 2.3 (m, 2H), 2.4 (m, 4H), 2.5 (d, *J*=6.1 Hz, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.3 (m, 5H), 4.0 (m, 3H), 4.8 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 5.7 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 101

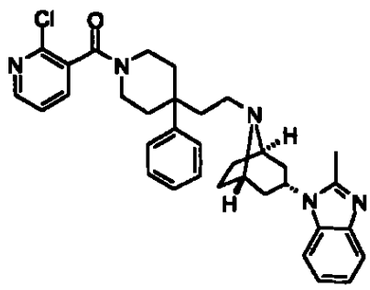
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,6-diclorobenzoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1 oct-3-il)-2-metil-1 H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4, ppm) δ 1. 2 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.8 (m, 6H), 1.9 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.3 (m, 3H), 2.4 (m, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.3 (m, 5H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.4 (m, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.4 (m, 1H).

Ejemplo 84

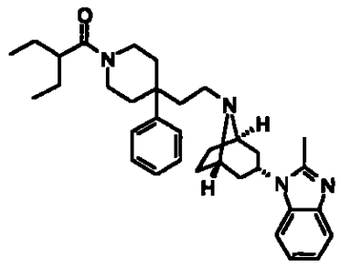
1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(2-cloro-3-piridinil)carbonil]-4-fenil-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4, ppm) δ 1.6 (d, *J*=7.5Hz, 2H), 1.9 (m, 9H), 2.2 (d, *J*=15.7Hz, 1H), 2.4 (m, 3H), 2.5 (m, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.3 (m, 5H), 4.1 (dd, *J*=9.3, 4.3Hz, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.4 (m, 2H), 7.8 (m, 1H), 8.4 (m, 1H).

Ejemplo 334

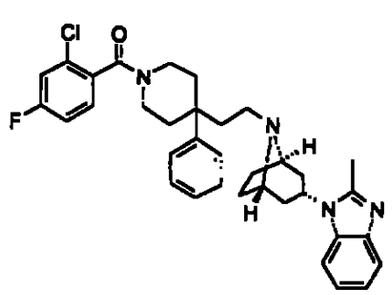
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2-etilbutanoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1 H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4, ppm) δ 1.4 (t, *J*=7.5Hz, 3H), 1.6 (t, *J*=7.5Hz, 3H), 1.9 (m, 1H), 2.2 (m, 6H), 2.5 (m, 9H), 2.9 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.2 (d, *J*=6.4Hz, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.0 (none, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.4 (m, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.9 (m, 1H), 8.1 (m, 5H), 8.2 (m, 1H).

Ejemplo 335

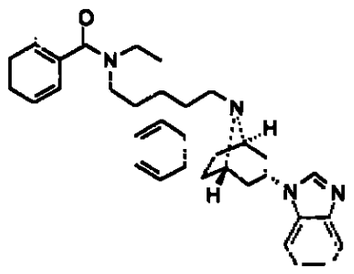
1-R, 5S)-8-{2-[1-(2-etilbutanoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo [3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4, ppm) δ 1.2 (s, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.8 (m, 9H), 2.2 (m, 1H), 2.3 (m, 3H), 2.4 (m, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.3 (m, 4H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.4 (dd, *J*=8.6, 6. 1Hz, 1H), 7.4 (m, 1H).

Ejemplo 336

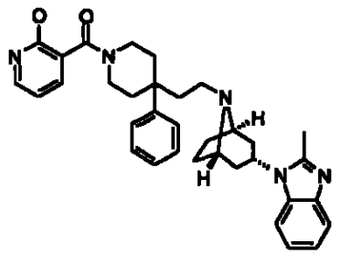
2-metil-2-((1R,5S)-8-{2-[1-(2-metilbenzoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4, ppm) δ 1.2 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.7 (m, 1H), 1.9 (m, 8H), 2.1 (m, 2H), 2.3 (m, 4H), 2.4 (m, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.3 (m, 5H), 4.1 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 7.1 (m, 7H), 7.3 (m, 5H), 7.4 (m, 1H).

Ejemplo 337

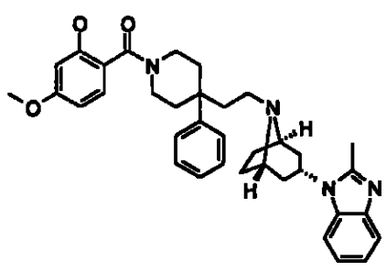
3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-piridinol



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.5 (m, 2H), 1.8 (m, 9H), 2.0 (m, 2H), 2.3 (m, 3H), 2.4 (s, 3H), 3.2 (d, *J*=6.4Hz, 4H), 3.7 (s, 2H), 4.5 (m, 1H), 6.4 (m, 2H), 7.0 (d, *J*=8.6Hz, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.4 (m, 1H), 9.8 (s, 1H).

Ejemplo 338

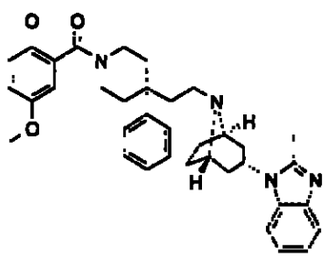
5-metoxi-2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]fenol



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.5 (m, 2H), 1.8 (m, 8H), 2.1 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.4 (m, 3H), 2.4 (m, 1H), 3.2 (d, *J*=7.1Hz, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.6 (m, 2H), 3.7 (s, 2H), 4.5 (m, 1H), 6.4 (m, 2H), 7.0 (d, *J*=8.2Hz, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.4 (m, 1H), 9.8 (s, 1H).

Ejemplo 339

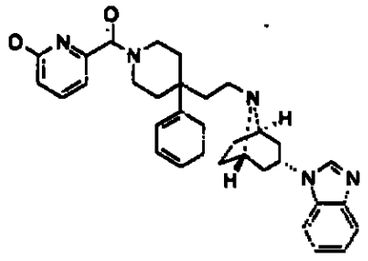
4-metoxi-2-[(4-f2-r 1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]fenol



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.5 (m, 2H), 1.8 (m, 9H), 2.0 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.4 (m, 3H), 2.5 (m, 1H), 3.2 (m, 6H), 3.6 (s, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 6.6 (d, *J*=2.9Hz, 1H), 6.7 (d, *J*=8.6Hz, 1H), 6.8 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.4 (dd, *J*=8.2, 6.4Hz, 1H), 9.2 (s, 1H).

Ejemplo 340

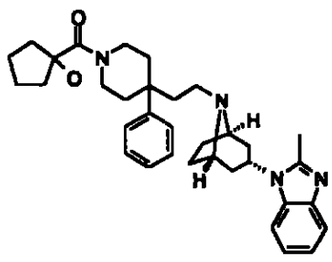
6-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-piridinol



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.5 (m, 2H), 1.8 (m, 8H), 2.1 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.4 (m, 3H), 2.5 (m, 1H), 3.3 (m, 7H), 3.8 (s, 1H), 4.5 (m, 1H), 6.3 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.4 (d, *J*=9.3Hz, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.4 (m, 2H).

Ejemplo 341

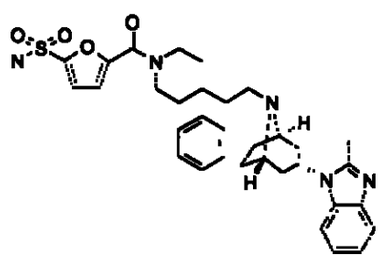
1-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]ciclopentanol



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.7 (m, 15H), 2.0 (m, 3H), 2.3 (m, 2H), 2.4 (m, 4H), 2.5 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 3.2 (m, 7H), 3.8 (d, *J*=109. 2Hz, 1H), 4.5 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.4 (m, *J*=7. 1Hz, 1H).

Ejemplo 51

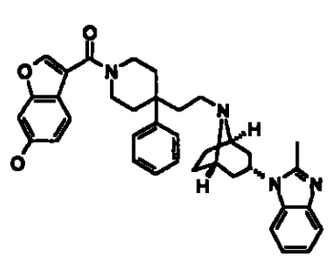
5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-furansulfonamida



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.2 (s, 1H), 1.5 (m, 2H), 1.8 (m, 8H), 2.1 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.5 (m, 3H), 3.2 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.5 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (t, *J*=7. 0Hz, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.4 (m, 1H).

Ejemplo 50

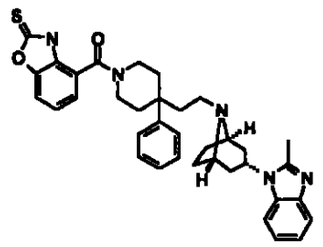
3-[(4-{4-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilo-1-piperidinil)carbonil]-1-



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.5 (m, 2H), 1.7 (m, 9H), 2.1 (d, *J*=5.7Hz, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.5 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 4.5 (m, 1H), 6.8 (dd, *J*=8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.9 (d, *J*=1. 8Hz, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (t, *J*=7. 0Hz, 1H), 7.3 (m, 6H), 7.4 (m, 1H), 8.0 (s, 1H).

Ejemplo 44

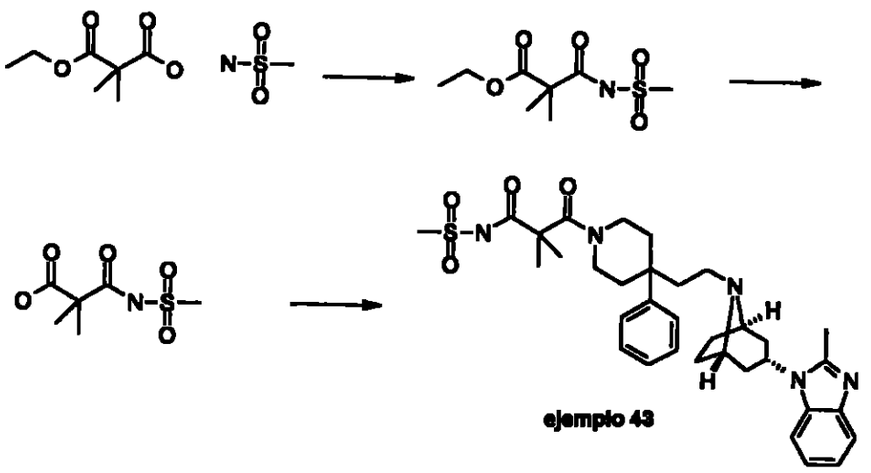
4-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-1,3-benzoxazola-2(3H)-tiona



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.7 (s, 3H), 1.9 (m, 7H), 2.0 (m, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 5H), 2.5 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.9 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 7.1 (m, 4H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 6H), 7.4 (m, 1H).

Ejemplo 43

N-[2,2-dimetil-3-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-3-oxopropanoil]metano sulfonamida



ejemplo 43

Ácido 3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropanóico (100 mg, 0.624 mmol) se agrega a una suspensión de agitación de 2.5 equivalentes de PS-DCC de Argonaut y 3 equivalentes de dimetilaminopiridina en DCM. A esto se agrega metanosulfonamida (41.6 mg, 0.437 mmol). La solución se filtra de y concentra para dar 69.3 mg de etil 2,2-dimetil-3-[(metil-sulfonil)amino]-3-oxopropanoato (67% producción cruda). MS ES-236 (M-H). ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ ppm 1.4 (t, J=6.7Hz, 3H), 1.6 (s, 6H), 3.3 (m, 3H), 4.3 (m, 2H).

Etil 2,2-dimetil-3-[(metilsulfonil)amino]-3-oxopropanoato se hidroliza sin purificación en 2 ml de 1,4-dioxano y 2 ml de 1M LiOH a 45°C. El solvente se remueve al vacío y el residuo 2,2-dimetil-N-(metilsulfonil)-3-oxo-alanina se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS ES-209 (M-H) 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.4 (s, 6H) y 3.2 (s, 3H).

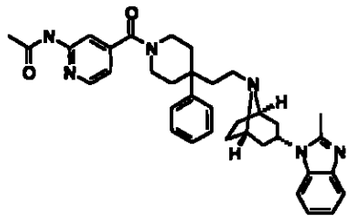
Ejemplo 43

N-[2,2-dimetil-3-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-

azabiciclo [3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-3-oxopropanoil] metanosulfonamida se hace utilizando el método A de acoplamiento HATU. MS ES+ 620 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.4 (m, 4H), 1.9 (s, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.3 (s, 4H), 2.4 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.2 (d, *J*=7.5Hz, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.5 (s, 1H), 4.1 (d, *J*=8.5Hz, 2H), 4.9 (s, 6H), 5.3 (s, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.5 (d, *J*=4.2Hz, 4H), 7.6 (m, 2H), 7.8 (m, 2H).

Ejemplo 42

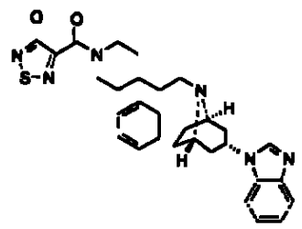
N-{4-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-piridinil)acetamida



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.6 (m, 2H), 1.8 (m, 9H), 2.2 (m, 2H), 2.3 (m, 3H), 2.4 (m, 3H), 3.2 (m, 8H), 3.4 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.0 (dd, *J*=5.0, 1.4Hz, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.4 (m, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.3 (d, *J*=5. 0Hz, 1H).

Ejemplo 39

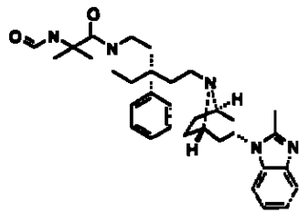
4-[4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil-4-fenil-1-piperidinil] carbonil-1,2,5-tiadiazol-3-ol



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.6 (d, *J*=7.5Hz, 2H), 1.8 (m, 7H), 2.1 (s, 2H), 2.3 (s, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.5 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.4 (m, 6H), 3.8 (s, 1H), 4.5 (s, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 37

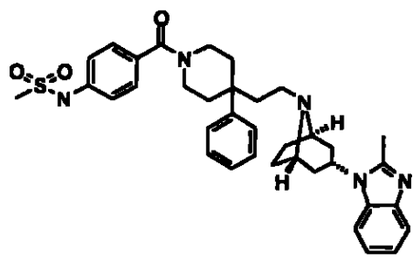
1,1-dimetil-2-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-2-oxoetilformamida



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.5 (m, 6H), 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 8H), 2.2 (s, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 3.3 (m, 4H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 4.0 (s, 2H, 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H), 8.0 (s, 1H).

Ejemplo 36

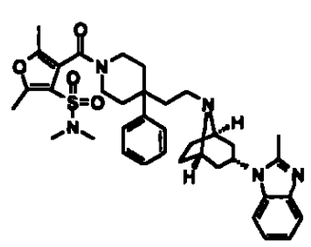
N-{4-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilo-1-piperi-dinil)carbonil]fenil}sal de metanesulfonamida formato



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.8 (m, 11H), 2.2 (m, 3H), 2.3 (m, 1H), 2.4 (m, 5H), 2.9 (m, 3H), 3.2 (m, 3H), 3.4 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 4.0 (m, *J*=4.3Hz, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (m, 6H), 7.4 (m, 1H).

Ejemplo 35

N, N, 2, 5-tetrametil-4-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-3-sal de furansulfonamida formato

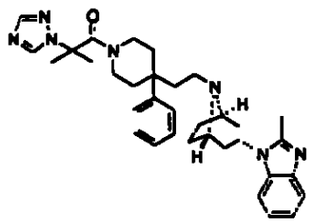


^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ ppm 1.6 (m, 2H), 1.8 (m, 8H), 2.1 (m, 5H), 2.3 (m, 4H), 2.4 (m, 6H), 2.6 (m, 3H), 2.7 (m, 3H), 3.1 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.4 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.4 (m, 1H).

Ejemplo 33

2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[2-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoil]-

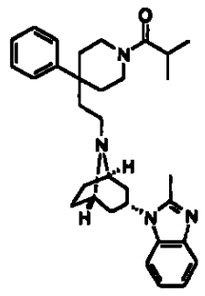
4-fenil-4-piperidinil} etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (300 MHz, cloroform-d) δ ppm 1.5 (m, 5H), 1.7 (d, *J*=15. 1Hz, 3H), 1.9 (m, 10H), 2.0 (s, 2H), 2.4 (m, 3H), 2.6 (s, 3H), 3.0 (m, 5H), 4.6 (m, 1H), 7.2 (m, 5H), 7.3 (m, 3H), 7.6 (m, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.1 (s, 1H).

Ejemplo 31

1-{(1R,5S)-8-[2-(1-isobutyril-4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo [3.2.1]oct-3-il}-2-metil-1H-benzimidazola

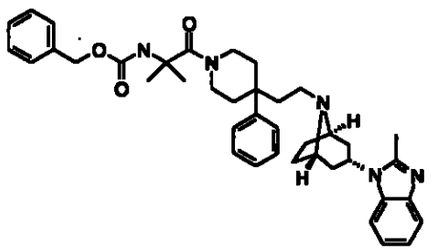


^{1}H NMR (300 MHz, cloroform-d) δ ppm 1.1 (d, *J*=6.7Hz, 3H), 1.1 (d, *J*=6.7Hz, 3H), 1.2 (m, 2H), 1.6 (m, *J*=7.3, 7.3Hz, 2H), 1.8 (m, 8H), 2.2 (m, 2H) 2.4 (m, 2H), 2.5 (m, 3H), 2.8 (m, 1H), 3.2 (m, 4H), 3.7 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 3H), 7.3 (m, 5H), 7.7 (m, 1H).

Ejemplo 30

benzil 1,1-dimetil-2-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-

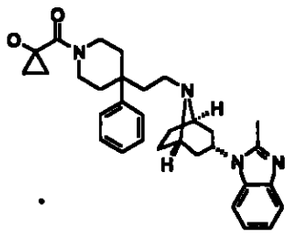
azabiciclo [3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-2-oxoetilcarbamato



^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1.0 (m, *J*=7.1, 7. 1Hz, 1H), 1.5 (m, 8H), 1.8 (d, *J*=6. 1 Hz, 4H), 1.9 (m, 7H), 2.1 (m, 3H), 2.3 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 3.3 (m, 4H), 4.6 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 7.1 (m, 3H), 7.3 (m, 8H), 7.4 (t, *J*=7.7Hz, 2H), 7.6 (m, 1H).

Ejemplo 29

1-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]ciclopropanol

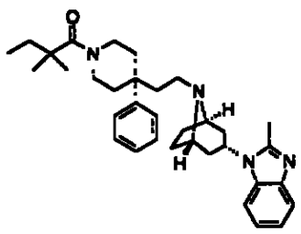


^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d4) δ ppm 0.9 (m, *J*=20.3Hz, 2H), 1.0 (m, 2H), 1.3 (m, 4H), 1.6 (m, 3H), 1.8 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 3.2 (d, *J*=3.2Hz, 4H), 4.1 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.3 (m, 4H), 7.4 (t, *J*=7.7Hz, 2H), 7.6 (d, *J*=7. 1Hz, 1H).

Ejemplo 28

1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,2-dimetilbutanoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-

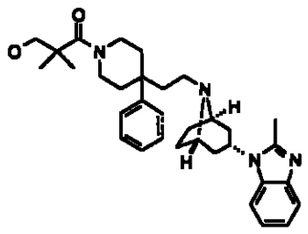
azabiciclo [3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ ppm 0.9 (t, *J*=7.5Hz, 3H), 1.2 (s, 6H), 1.6 (m, 4H), 1.8 (m, 8H), 2.2 (dd, *J*=12. 5,3. 2Hz, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.6 (s, 3H), 3.0 (m, 1H), 3.2 (m, 4H), 3.9 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.4 (m, 2H), 7.6 (m, 1H).

Ejemplo 27

2,2-dimetil-3-(4-{2-[(1R, 5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo [3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-3-oxo-1-propanol

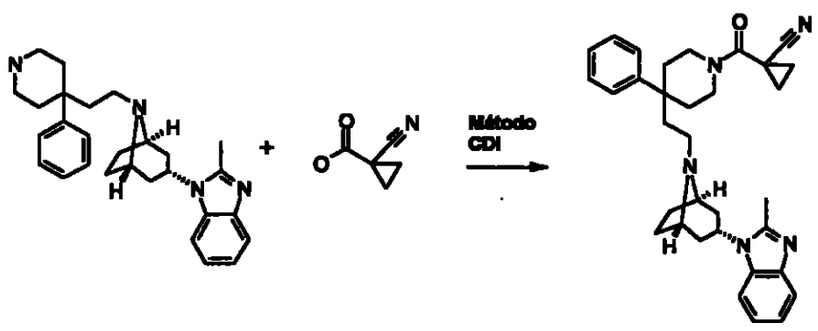


^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ ppm 1.0 (d, *J*=6.8Hz, 2H), 1.2 (s, 6H), 1.6 (m, 2H), 1.8 (m, 4H), 1.9 (m, 4H), 2.2 (dd, *J*=12. 0,2. 7Hz, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 3.2 (m, *J*=11. 1,11. 1 Hz, 4H), 3.5 (s, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.9 (d, *J*=13.2Hz, 2H), 4.6 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.3 (m, 4H), 7.4 (m, 2H), 7.6 (m, 1H).

Ejemplo 26

1-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-

azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]ciclopropanecarbonitrilo

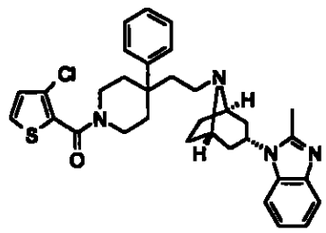


A una solución de ácido 1-cianociclopropano-carboxílico (38.9 mg, 0.351 mmol) en 1 ml de DCE se agrega carbonildiamidazola (38.0 mg, 0.234 mmol) y la mezcla se agita hasta que la evolución de gas se detiene. 2-Metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (50.0 mg, 0.117 mmol) se agrega y la mezcla resultante se agita durante la noche. El solvente se evapora y la mezcla de reacción se nivela en sílice utilizando un gradiente de 1-8% MeOH en $CHCl_3$ para proporcionar 1-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]ciclopropanecarbonitrilo. MS ES+ 522 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1.6 (m, J=43.1Hz, 6H), 1.9 (d, J=25.3Hz, 10H), 2.4 (m, J=10.0Hz, 4H), 2.6 (s, 3H), 3.3 (m, 3H), 3.5 (m, 1H), 4.1 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.3 (m, 8H), 7.7 (m, 1H).

Ejemplo 25

1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(3-cloro-2-tienil)carbonil]-4-fenil-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1 H-benzimidazola

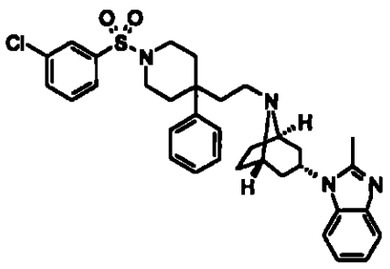
201



^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d4) δ ppm 0.9 (m, 1H), 1.1 (m, 3H), 1.6 (d, *J*=12.2Hz, 2H), 1.9 (m, 8H), 2.3 (m, 4H), 2.4 (s, 3H), 3.2 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 4.0 (m, *J*=7. 1 Hz, 1H), 4.7 (m, 1H), 6.9 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (d, *J*=6.2Hz, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.4 (m, *J*=1. 5Hz, 1H), 7.6 (d, *J*=5.2Hz, 1H).

Ejemplo 342

1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(3-clorofenil)sulfonil]-4-fenil-4-piperidinil}etil)-8 -azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola

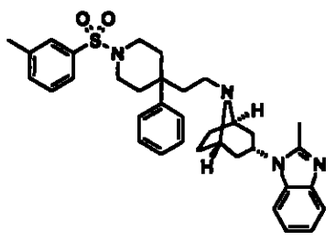


^{1}H NMR (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1.6 (m, 2H), 1.7 (m, 4H), 1.9 (m, 8H), 2.4 (m, 4H), 2.6 (s, 3H), 2.8 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 7.2 (m, 5H), 7.3 (m, 3H), 7.4 (t, *J*=7.9Hz, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.6 (d, *J*=7.8Hz, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.7 (m, *J*=1.8, 1. 8Hz, 1H).

Ejemplo 343

2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(3-metilfenil)sulfonil]-4-fenil-4-

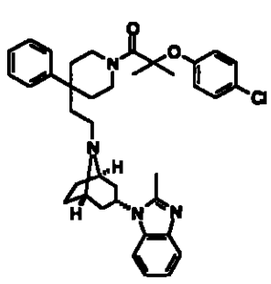
piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1.6 (m, 2H), 1.7 (dd, *J*=9.3, 5.6Hz, 2H), 1.9 (m, 8H), 2.3 (m, 4H), 2.4 (s, 3H), 2.5 (d, *J*=13.9Hz, 3H), 2.8 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 4.5 (m, 1H), 7.1 (m, 5H), 7.3 (m, 5H), 7.5 (m, 2H), 7.6 (m, 1H).

Ejemplo 344

4-clorofenil 1, 1-dimetil-2-(4-{2-[(1 R, 5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-2-oxoetil eter

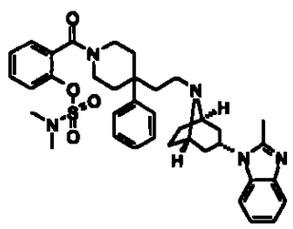


^{1}H NMR (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1.3 (m, 1H), 1.6 (m, 11H), 1.9 (m, 7H), 2.2 (m, *J*=10.7Hz, 1H), 2.4 (m, *J*=23.3Hz, 2H), 2.6 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.4 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.2 (m, 8H), 7.3 (m, 2H), 7.7 (m, 1H).

Ejemplo 34

2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperi-dinil)carbonil]fenil sal de

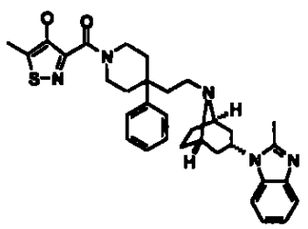
dimetilsulfamato formato



^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1.9 (m, 10H), 2.3 (m, 9H), 2.7 (s, 3H), 2.9 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 3.4 (m, 3H), 4.1 (m, *J*=13.6Hz, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 4H), 7.3 (m, 4H), 7.4 (m, 2H), 7.4 (m, 1H).

Esempio 37

5-metil-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo [3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil carbonil-4-isotiazolol

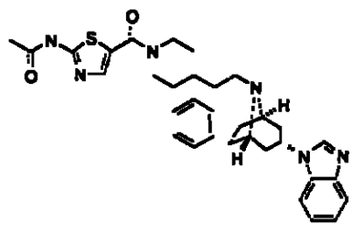


^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.7 (m, 3H), 3.1 (m, 4H), 3.3 (m, 10H), 3.6 (m, 2H), 3.8 (s, 6H), 4.0 (m, 3H), 4.2 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 8.6 (m, *J*=4.6, 4.6Hz, 2H), 8.7 (d, *J*=6.6Hz, 1H), 8.8 (d, *J*=14.8Hz, 5H), 8.9 (m, 1H).

Esempio 38

N-{5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilo-1-piperidinil)carbonil]-1,3-tiazol-

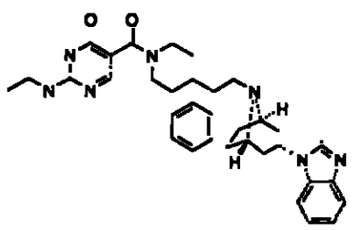
2-il}acetamida



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.6 (s, 1H), 2.0 (m, 12H), 2.5 (m, 5H), 3.1 (s, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.5 (m, 4H), 3.7 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 7.1 (m, 4H), 7.3 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 43

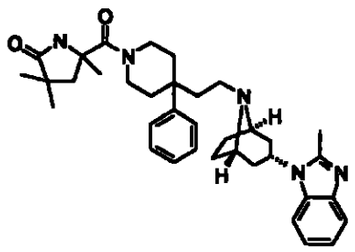
2-(isopropilamino)-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-4-pirimidinol



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.1 (dd, *J*=20.0, 6.4Hz, 5H), 1.6 (d, *J*=7.8Hz, 2H), 1.8 (m, 8H), 2.1 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.5 (d, *J*=7.5Hz, 3H), 2.5 (m, 1H), 3.3 (m, 8H), 3.8 (m, *J*=21. 0Hz, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 6.7 (s, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H), 7.8 (s, 1H).

Ejemplo 45

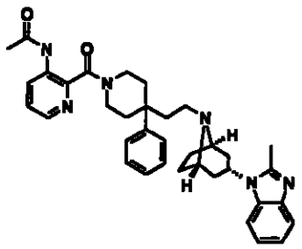
3,3,5-trimetil-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-pirrolidinona



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.9 (m, 3H), 1.1 (s, 3H), 1.4 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.8 (m, 8H), 2.0 (m, 3H), 2.3 (m, 3H), 2.5 (m, 1H), 3.3 (m, 4H), 3.3 (d, *J*=11.1Hz, 5H), 3.7 (m, *J*=1.4Hz, 2H), 4.5 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H), 7.8 (s, 1H).

Ejemplo 46

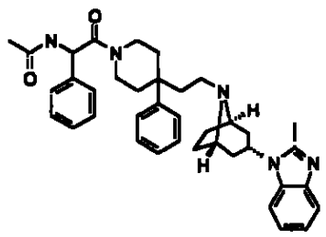
N-{2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-3-piridinil}acetamida



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.6 (m, 2H), 1.8 (m, 8H), 2.0 (s, 3H), 2.2 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.5 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.3 (m, 3H), 3.4 (dd, *J*=7.0, 3.0Hz, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.4 (dd, *J*=8.2, 4.6Hz, 1H), 7.5 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 8.3 (m, 1H), 9.7 (s, 1H).

Ejemplo 52

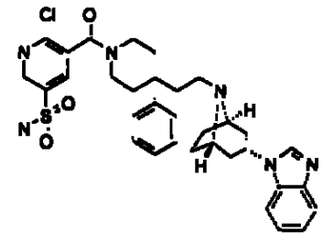
N-[2-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-2-oxo-1-feniletil]acetamida



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.6 (m, 3H), 1.8 (m, 9H), 2.0 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.5 (m, 3H), 3.2 (m, 4H), 3.4 (d, *J*=11.4Hz, 3H), 3.6 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 5.9 (dd, *J*=24.6, 7.8Hz, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.3 (m, 10H), 7.5 (d, *J*=7.1Hz, 1H), 8.5 (dd, *J*=7.8, 5.4Hz, 1H).

Ejemplo 59

6-cloro-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-3-piridinasulfonamida

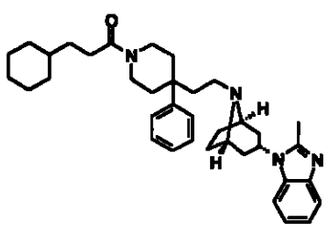


^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.6 (m, 2H), 1.8 (m, 8H), 2.0 (d, *J*=6.6Hz, 2H), 2.2 (d, *J*=7.7Hz, 2H), 2.4 (m, 4H), 2.5 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 3.3 (m, 3H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (s, 1H), 7.1 (m, 2H),

7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.4 (m, 1H), 8.2 (m, *J*=61.5, 2.4Hz, 1H), 8.8 (dd, *J*=2.4, 1. 5Hz, 1H).

Ejemplo 345

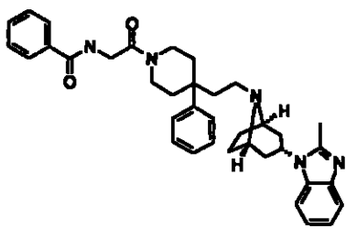
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(3-ciclohexilpropanoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 0.8 (m, 2H), 1.2 (m, 4H), 1.4 (q, *J*=7.4Hz, 2H), 1.8 (m, 16H), 2.2 (m, 2H), 2.3 (m, 4H), 2.5 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.2 (m, 4H), 3.7 (dd, *J*=9.5, 4.8Hz, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.1 (m, 3H), 7.3 (m, 5H), 7.4 (m, 1H).

Ejemplo 346

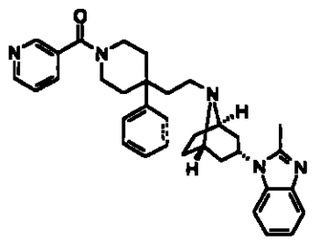
N-[2-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-etil-4-fenil-1-piperidinil)-2-oxoetil]benzamida



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 10H), 2.4 (m, 4H), 2.5 (m, *J*=3.6Hz, 3H), 3.2 (m, 1H), 3.3 (m, 4H), 3.8 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 3H), 7.4 (m, 7H), 7.5 (m, 2H), 7.9 (m, 1H).

Ejemplo 347

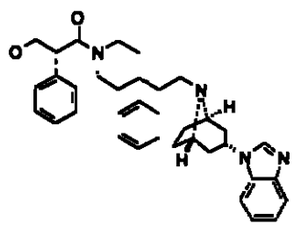
2-metil-1-((1R,5S)-8-{2-[4-fenil-1-(3-piridinil carbonil)-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.6 (m, 2H), 1.9 (m, 10H), 2.2 (m, 1H), 2.3 (m, 4H), 2.4 (s, 3H), 3.2 (m, 3H), 3.5 (m, 1H), 4.1 (m, *J*=13. 2Hz, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.1 (m, 3H), 7.3 (m, 5H), 7.4 (m, 2H), 7.8 (m, 1H), 8.5 (d, *J*=1. 4Hz, 1H), 8.6 (dd, *J*=5.0, 1. 8Hz, 1H).

Ejemplo 348

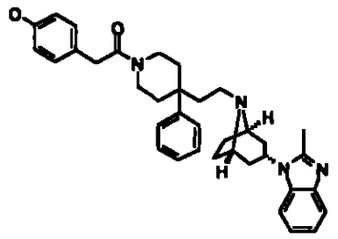
3-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-3-oxo-2-fenil-1-propanol



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.6 (m, 2H), 1.8 (m, 10H), 2.1 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.5 (s, 2H), 3.1 (m, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.3 (m, 13H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 349

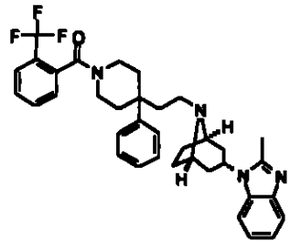
4-[2-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-2-oxoetil]fenol



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.4 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 2.0 (m, 8H), 2.3 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.5 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.4 (s, 1H), 3.6 (m, 5H), 3.9 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 6.6 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.3 (m, 5H), 7.4 (m, 1H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 350

2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{4-fenil-1-[2-(trifluorometil)benzoil]-4-piperidinil} etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola

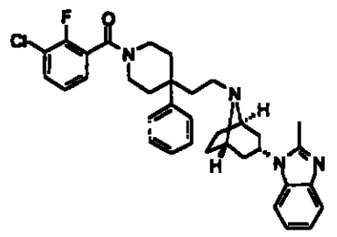


^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.8 (m, 10H), 2.1 (m, 3H), 2.4 (m, 6H), 3.0 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.1 (m, 3H), 7.3 (m, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.4 (m, 1H), 7.6 (m, 3H).

210

Ejemplo 351

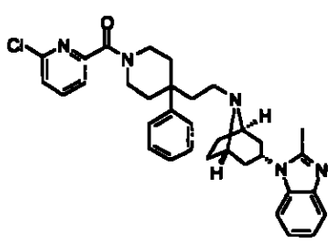
1-(1R,5S)-8-{2-[1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo [3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 10H), 2.3 (m, 1H), 2.4 (m, 3H), 2.5 (s, 3H), 3.2 (m, 2H), 3.4 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.4 (m, 6H), 7.5 (m, 1H), 7.6 (m, 1H).

Ejemplo 352

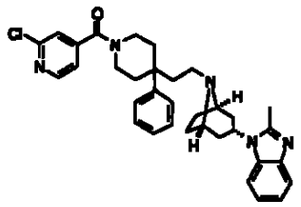
1-[(1 R, 5S)-8-2-{1-[(6-cloro-2-piridinil)carbonil]-4-fenil-4-piperidinil etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.6 (m, 2H), 1.9 (m, 10H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 3H), 2.4 (s, 3H), 3.2 (m, 1H), 3.3 (m, 3H), 3.5 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.1 (m, 3H), 7.3 (m, 5H), 7.4 (m, 3H), 7.8 (t, *J*=7.7Hz, 1H).

Ejemplo 353

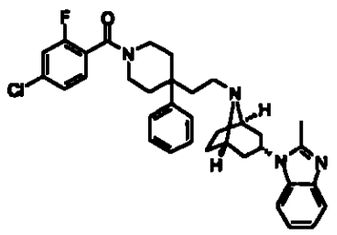
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2-cloroisonicotinoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1. 7 (m, 2H), 1.9 (m, 10H), 2.3 (m, 1H), 2.4 (m, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.6 (m, 1H), 3.3 (m, 3H), 3.5 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 3H), 7.4 (m, 6H), 7.5 (m, 2H), 8.5 (d, *J*=5. 0Hz, 1H).

Ejemplo 354

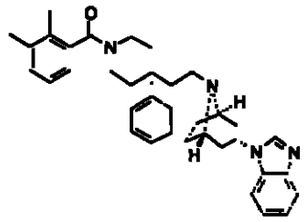
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(4-cloro-2-fluorobenzoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.6 (m, 2H), 1.8 (m, 10H), 2.2 (m, 1H), 2.3 (m, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.5 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.4 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 8H), 7.4 (m, 1H).

Ejemplo 355

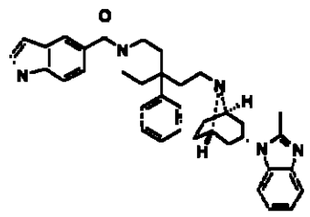
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,3-dimetilbenzoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.8 (m, 10H), 2.0 (s, 3H), 2.1 (m, 1H), 2.2 (m, 3H), 2.3 (m, 4H), 2.4 (m, 3H), 2.5 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.3 (m, 4H), 4.1 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 6.8 (d, *J*=7.1Hz, 1H), 7.1 (m, 5H), 7.3 (m, 5H), 7.4 (m, 1H).

Ejemplo 356

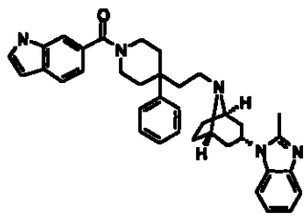
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(1H-indol-5-ilcarbonil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo [3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.6 (m, 2H), 1.9 (m, 10H), 2.2 (m, 3H), 2.4 (m, 4H), 3.3 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 6.4 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.2 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 7.3 (m, 8H), 7.4 (m, 1H), 7.6 (s, 1H).

Ejemplo 357

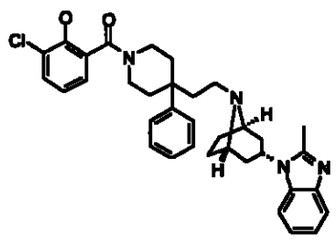
1-((1R,5S)-8-{2-[1H-indol-6-ilcarbonil)-4-phenil-4-piperidinil]ethil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-methil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.2 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.8 (m, 8H), 2.2 (m, 5H), 2.4 (m, 3H), 2.5 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 6.4 (d, *J*=2. 1Hz, 1H), 7.0 (dd, *J*=7.8, 1.4Hz, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 7.3 (m, 6H), 7.4 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 358

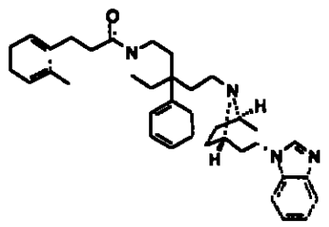
2-cloro-6-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]fenol



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.3 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 2.0 (m, 10H), 2.4 (m, 5H), 2.5 (m, 3H), 3.6 (m, 2H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 6.9 (t, *J*=7.7Hz, 1H), 7.1 (d, *J*=7.5Hz, 1H), 7.2 (m, 3H), 7.4 (m, 6H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 359

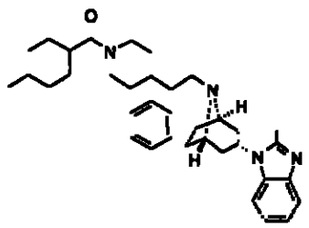
2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[3-(2-metilfenil) propanoil]-4-fenil-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.2 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 1.6 (m, 4H), 1.9 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.3 (m, 3H), 2.3 (m, 2H), 2.5 (m, 3H), 2.6 (m, 4H), 2.8 (m, 2 H), 3.0 (m, 2H), 3.2 (d, *J*=5. 7 Hz, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.4 (m, 1H).

Ejemplo 360

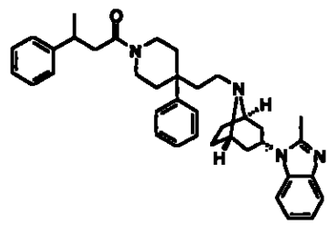
2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(4-metilciclohexil) carbonil]-4-fenil-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo [3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 0.8 (m, 2H), 0.9 (m, 4H), 1.5 (m, 18H), 2.3 (m, 4H), 2.5 (m, 3H), 2.5 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.2 (m, 3H), 3.7 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.4 (m, 1H).

Ejemplo 361

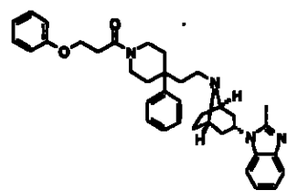
2-metil-1-((1R,5S)-8-{2-[4-fenil-1-(3-fenil-butanoil)-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.2 (m, 4H), 1.4 (m, 1H), 1.6 (m, 3H), 1.9 (m, 8H), 2.3 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 3.2 (m, 4H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.1 (m, 5H), 7.3 (m, 8H), 7.4 (m, 1H).

Ejemplo 362

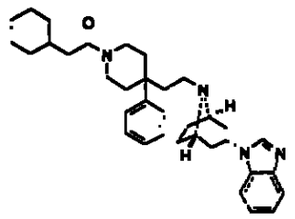
3-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-3-oxopropil fenil eter



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.3 (m, 4H), 1.8 (m, 10H), 2.4 (m, 4H), 2.5 (s, 3H), 2.6 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 6.9 (m, 3H), 7.2 (m, 5H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 363

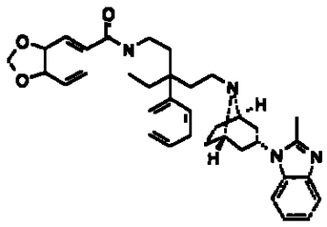
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(ciclohexilacetil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.0 (m, 2H), 1.2 (m, 3H), 1.7 (m, 9H), 1.9 (m, 11H), 2.3 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 3.2 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 62

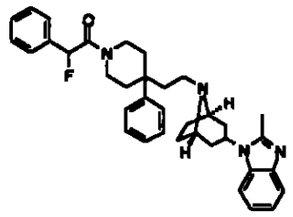
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.3 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 1 1H), 2.3 (m, 5H), 2.5 (d, *J*=6. 4Hz, 3H), 2.6 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 6H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 63

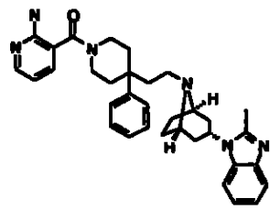
1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[fluoro(fenil)acetil]-4-fenil-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.9 (m, 14H), 2.3 (m, 3H), 2.5 (m, 3H), 3.0 (m, 3H), 3.6 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 6.3 (dd, *J*=48.3, 20.9Hz, 1H), 7.3 (m, 14H).

Ejemplo 64

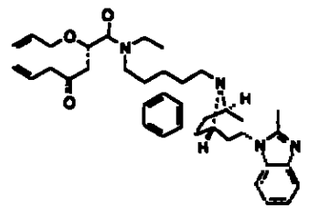
3-[(4{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil) carbonil]-2-piridinilamina



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 10H), 2.3 (m, 4H), 2.5 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.8 (m, 4H), 4.7 (m, 1H), 6.7 (dd, *J*=7.3, 5.2Hz, 1H), 7.2 (m, 3H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H), 8.0 (dd, *J*=5.2, 2. 0Hz, 1H).

Ejemplo 66

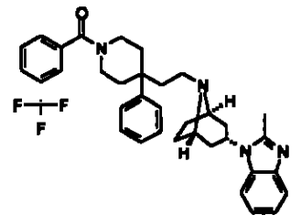
2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-4H-cromen-4-ona



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.3 (m, 3H), 1.7 (m, 2H), 2.0 (m, 8H), 2.4 (m, 4H), 2.5 (m, 3H), 2.9 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 4. 1 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 2H), 7.6 (d, *J*=7.8Hz, 1H), 7.8 (m, 1H), 8.2 (dd, *J*=8.0, 1.6Hz, 1H).

Ejemplo 67

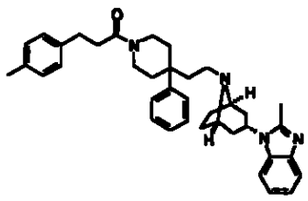
2-metil-1-[1R,5S)-8-(2-{4-fenil-1-[3-(trifluorometil)benzoil]-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.3 (m, 1H), 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 10H), 2.3 (m, 1H), 2.4 (m, 4H), 2.5 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.5 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.8 (m, 1H).

Ejemplo 71

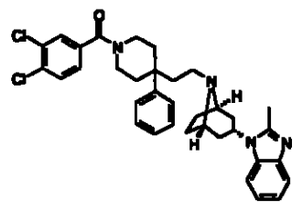
2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[3-(4-metilfenil) propanoil]-4-fenil-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.5 (m, 1H), 1.7 (m, 4H), 1.8 (m, 2H), 1.9 (m, 10H), 2.2 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.5 (m, 3H), 2.8 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.1 (m, 3H), 7.2 (m, 3H), 7.4 (m, 6H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 72

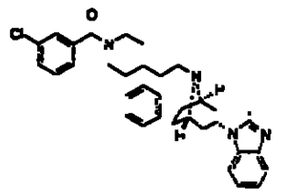
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(3,4-diclorobenzoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 11H), 2.3 (m, 1H), 2.4 (m, 4H), 2.5 (m, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (dd, *J*=8.2, 1.8Hz, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H), 7.6 (m, 2H).

Ejemplo 73

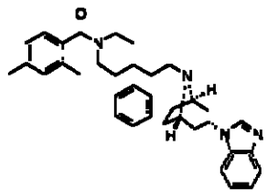
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(3-clorobenzoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 10H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 3H), 2.5 (s, 3H), 3.3 (m, 4H), 3.6 (m, 1H), 4.1 (m, *J*=11. 1, 4.3Hz, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.4 (m, 2H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 74

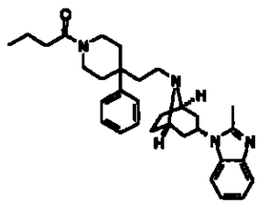
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(mesitilcarbonil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.9 (m, 10H), 2.1 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.3 (m, 6H), 2.4 (m, 3H), 2.5 (m, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.3 (m, 3H), 4.2 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 78

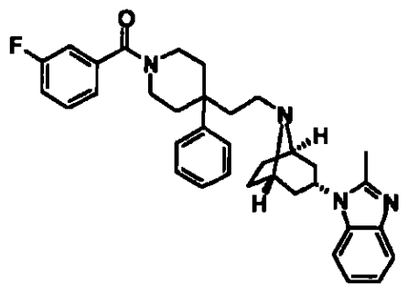
1-{(1R,5S)-8-[2-(1-butiril-4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.0 (t, *J*=7.4Hz, 3H), 1.6 (m, 4H), 1.9 (m, 10H), 2.4 (m, 7H), 2.5 (s, 3H), 3.2 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 4.0 (d, *J*=3. 7 Hz, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 79

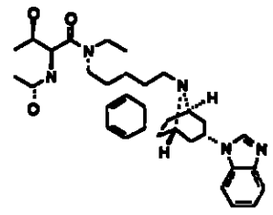
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(3-fluorobenzoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 2H), 2.0 (m, 10H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 3H), 2.5 (m, 3H), 3.3 (m, 4H), 3.5 (m, *J*=5.6, 1.6Hz, 1H), 4.1 (m, *J*=4. 0Hz, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 6H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 81

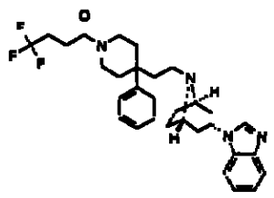
N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil) carbonil]propil}acetamida



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.2 (m, 3H), 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 13H), 2.4 (m, 5H), 2.5 (s, 3H), 3.3 (m, 5H), 4.0 (m, 3H), 4.8 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 82

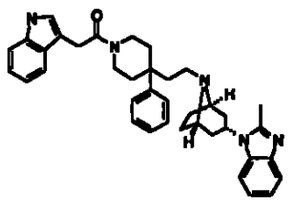
2-metil-1-((1R,5S)-8-{2-[4-fenil-1-(4,4,4-trifluorobutanoil)-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 10H), 2.3 (m, 2H), 2.5 (m, 4H), 2.5 (s, 3H), 2.7 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.3 (m, 3H), 3.7 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 83

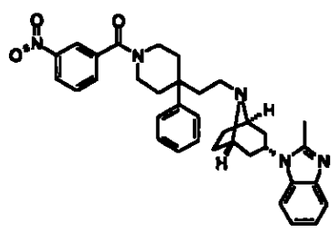
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(1H-Indol-3-ilacetil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1] oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.4 (m, 1H), 1.7 (m, 6H), 1.9 (m, 6H), 2.0 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.2 (m, 3H), 3.8 (m, 2H), 3.9 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.0 (t, *J*=7. 0Hz, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.4 (m, 6H), 7.5 (m, 1H), 7.6 (d, *J*=7.8Hz, 1H).

Ejemplo 85

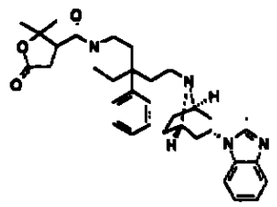
2-metil-1-((1R,5S)-8-{2-[1-(3-nitrobenzoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 2H), 2.0 (m, 12H), 2.3 (m, 1H), 2.4 (m, 3H), 2.5 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 4.2 (m, *J*=13. 6Hz, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 3H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H), 7.7 (t, *J*=7.8Hz, 1H), 7.8 (d, *J*=7.8Hz, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.3 (d, *J*=8.2 Hz, 1H).

Ejemplo 86

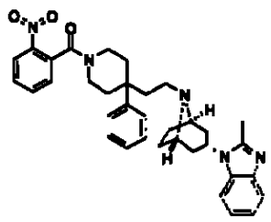
5,5,5-dimetil-4-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]dihidro-2(3H)-furanona



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.2 (m, 2H), 1.5 (m, 3H), 1.9 (m, 14H), 2.4 (m, 4H), 2.5 (s, 3H), 2.8 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.1 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 7.2 (m, 3H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 88

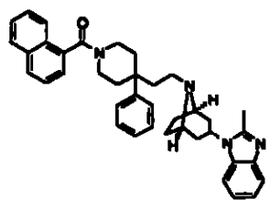
2-metil-1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2-nitrobenzoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.3 (m, 1H), 1.7 (m, 2H), 2.0 (m, 10H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 3H), 2.5 (m, *J*=1.4 Hz, 3H), 3.2 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (m, 6H), 7.5 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 8.2 (m, 1H).

Ejemplo 90

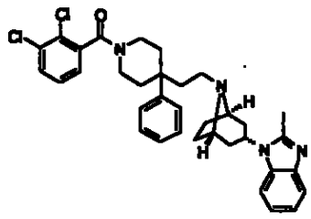
2-metil-1-((1R,5S)-8-{2-[1-(1-naftoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1] oct-3-il)-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 0.6 (m, 2H), 1.8 (m, 12H), 2.4 (m, 4H), 2.5 (m, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.5 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 6H), 7.5 (m, 5H), 7.9 (m, 2H).

Ejemplo 91

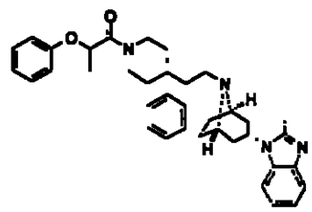
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,3-diclorobenzoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazolas



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.8 (m, 2H), 1.9 (m, 8H), 2.1 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.5 (m, 3H), 2.5 (m, 3H), 3.2 (m, 1H), 3.4 (m, 4H), 4.2 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (m, 7H), 7.5 (m, 1H), 7.6 (m, 1H).

Ejemplo 92

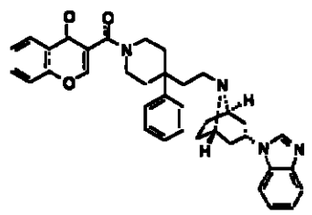
1-metil-2-(4-[2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-2-oxoetil fenil eter



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.5 (dd, *J*=19.8, 6.6Hz, 3H), 1.9 (m, 13H), 2.3 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.5 (m, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 5.1 (m, 1H), 6.9 (m, 3H), 7.2 (m, 5H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 93

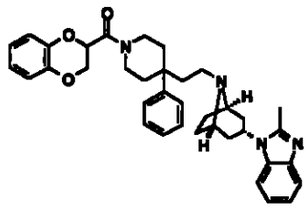
3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-4H-cromen-4-ona



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 8H), 2.1 (m, 2H), 2.4 (m, 4H), 2.5 (m, *J*=1.4Hz, 3H), 3.3 (m, 4H), 3.5 (m, 1H), 4.2 (s, 1H), 4.8 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 2H), 7.7 (d, *J*=7.8Hz, 1H), 7.8 (m, 1H), 8.2 (dd, *J*=8.2, 1.4Hz, 1H).

Ejemplo 94

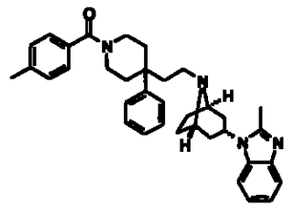
1-((1(1R,5S)-8-{2-[1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilcarbonil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 2H) 2.0 (m, 10H) 2.3 (m, 4H) 2.6 (m, 3H) 3.1 (m, 1H) 3.4 (m, 3H) 4.0 (m, 2H) 4.2 (m, 1H) 4.4 (m, 1H) 4.8 (m, 1H) 5.1 (m, 1H) 6.8 (m, 3H) 6.9 (m, 1H) 7.2 (m, 2H) 7.3 (t, *J*=7. 0Hz, 1H) 7.4 (m, 5H) 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 96

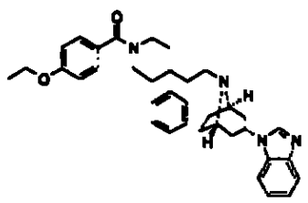
2-metil-1-((1R,5S)-8-{2-[1-(4-metilbenzoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 10H), 2.2 (m, 2H), 2.4 (m, 7H), 2.5 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (m, 5H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 97

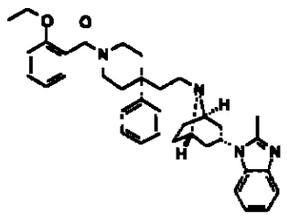
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(4-ethoxibenzoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.3 (m, 1H), 1.4 (t, *J*=7. 1 Hz, 3H), 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 10H), 2.3 (m, 4H), 2.5 (m, 3H), 3.3 (m, 3H), 3.7 (m, 1H), 4.1 (m, 3H), 4.7 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 99

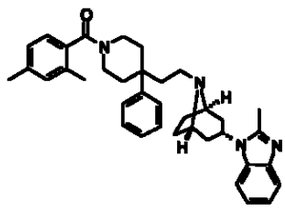
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2-ethoxibenzoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.2 (t, *J*=7. 1Hz, 2H), 1.5 (t, *J*=7. 0Hz, 2H), 1.9 (m, 12H), 2.3 (m, 5H), 2.5 (m, 3H), 3.2 (m, 1H), 3.4 (m, 3H), 4.0 (q, *J*=7. 1Hz, 1H), 4.1 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.0 (m, 3H), 7.2 (m, 3H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (d, *J*=7. 1Hz, 1H).

Ejemplo 100

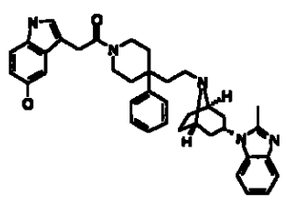
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,4-dimetilbenzoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.9 (m, 13H), 2.2 (m, 3H), 2.3 (m, 7H), 2.5 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.4 (m, 3H), 4.1 (m, *J*=11.1,4. 6Hz, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.1 (m, 3H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 104

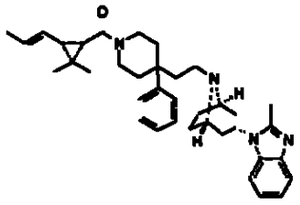
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,4-dimetilbenzoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.3 (m, 1H), 1.7 (m, 5H), 1.9 (m, 7H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 4H), 2.5 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.2 (m, 3H), 3.8 (m, 2H), 4.1 (t, *J*=5.5Hz, 1H), 4.7 (d, *J*=8.6Hz, 1H), 6.7 (dd, *J*=8.6, 2. 1Hz, 1H), 7.0 (d, *J*=2. 5 Hz, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.2 (m, 4H), 7.3 (m, 5H), 7.4 (dd, *J*=5.9, 2.7Hz, 1H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 106

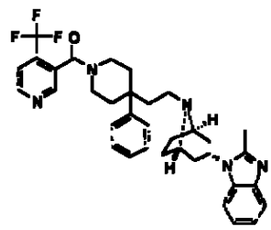
1-{(1R,5S)-8-[2-(1-{[2,2-dimetil-3-(2-metil-1-propenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenil-4-piperidinil) etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.2 (m, 3H), 1.3 (m, 2H), 1.8 (m, 20H), 2.2 (m, 3H), 2.4 (m, 3H), 2.5 (s, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 4.1 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 5.1 (dd, *J*=35.7, 8.9Hz, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 107

2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenil-1-{[4-(trifluoro-metil)-3-piridinil]carbonil}-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola

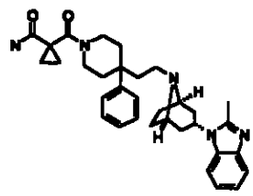


^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.3 (m, 1H), 1.9 (m, 12H), 2.3 (m, 1H), 2.4 (m, 4H), 2.5 (m, 3H), 3.2 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H), 7.8 (dd, *J*=13. 7, 5.2Hz, 1H), 8.7 (m, *J*=72.4Hz, 1H), 8.9 (t, *J*=5.7Hz, 1H).

Ejemplo 108

1-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-

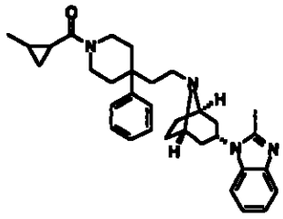
piperidinil)carbonil]ciclopropanecarboxamida



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.3 (m, 7H), 1.7 (m, 2H), 2.0 (m, 10H), 2.4 (m, 4H), 2.5 (s, 2H), 3.3 (m, 4H), 3.8 (m, 1H), 4.1 (m, *J*=11. 4, 6. 1Hz, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 109

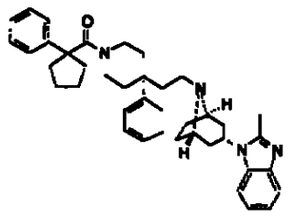
2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(2-metilciclopropil) carbonil]-4-fenil-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.1 (m, 5H), 1.9 (m, 14H), 2.3 (m, 4H), 2.6 (m, 3H), 3.2 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.5 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 111

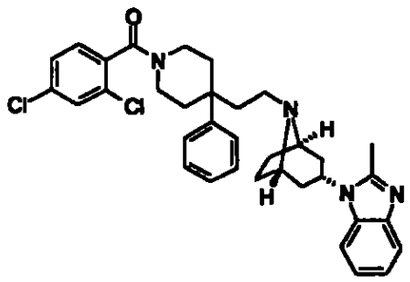
2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{4-fenil-1-[(1-fenilciclopentil)carbonil]-4-Piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.2 (m, 1H), 1.7 (m, 10H), 2.0 (m, 7H), 2.3 (m, 6H), 2.5 (m, 3H), 2.9 (m, 1H), 3.2 (m, 3H), 3.4 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 7H), 7.3 (m, 5H), 7.4 (m, 1H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 113

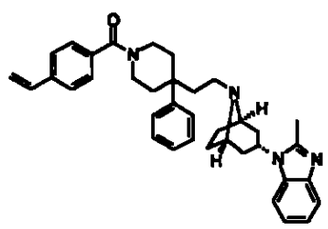
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,4-diclorobenzoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 11H), 2.3 (m, 1H), 2.4 (m, 4H), 2.5 (m, *J*=2.5Hz, 3H), 3.2 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 4.7 (m, *J*=10.9,9. 1Hz, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 6H), 7.5 (m, 3H).

Ejemplo 117

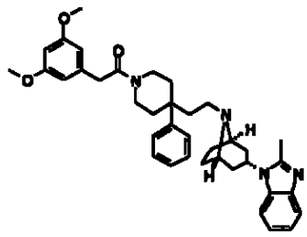
2-metil-1-((1R,5S)-8-{2-[4-fenil-1-(4-vinilbenzoil)-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 10H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 4H), 2.5 (m, 3H), 3.3 (m, 4H), 3.6 (m, 1H), 4.1 (m, *J*=11. 1,4. 3 Hz, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.3 (d, *J*=11. 1 Hz, 1H), 5.9 (d, *J*=17. 5Hz, 1H), 6.8 (dd, *J*=17.7, 10.9Hz, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (d, 7H), 7.5 (m, 2H).

Ejemplo 120

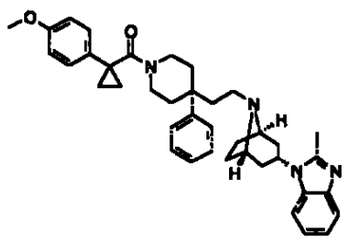
1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(3,5-dimetoxifenil)acetil]-4-fenil-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 5H), 1.9 (m, 8H), 2.2 (m, 2H), 2.4 (m, 3H), 2.5 (m, 3H), 3.2 (m, 4H), 3.7 (m, 8H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (t, 1H), 6.4 (t, *J*=2. 1Hz, 1H), 6.4 (d, *J*=2. 1Hz, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 123

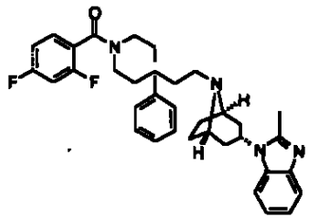
metil 4-{1-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimi-dazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]ciclopropil}fenil eter



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.3 (m, 6H), 1.7 (m, 2H), 2.0 (m, 8H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 3H), 2.5 (s, 3H), 3.2 (m, 5H), 3.7 (s, 3H), 3.8 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.3 (m, 4H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 127

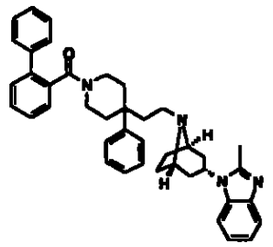
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,4-difluorobenzoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 8H), 2.3 (m, 1H), 2.4 (m, 3H), 2.5 (m, 3H), 3.2 (m, 1H), 3.3 (m, 5H), 3.5 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.1 (m, *J*=9.6, 9.6Hz, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 6H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 128

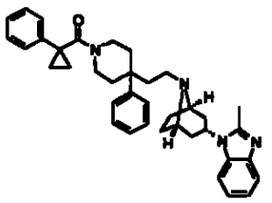
1-((1R,5S)-8-{2-[1-([1,1'-bifenil]-2-ilcarbonil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.5 (m, 3H), 1.9 (m, 8H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.5 (m, 3H), 2.8 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.2 (m, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.4 (m, 18H).

Ejemplo 130

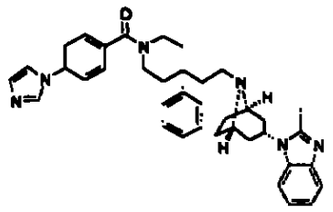
2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{4-fenil-1-[(1-fenilciclopropil)carbonil]-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.3 (m, 5H), 1.6 (m, 2H), 1.7 (m, 3H), 1.9 (m, 8H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.5 (m, 3H), 3.2 (m, 3H), 3.8 (m, 1H), 4.0 (m, *J*=12. 1,5. 7Hz, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 6H), 7.3 (m, 6H), 7.4 (m, 1H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 131

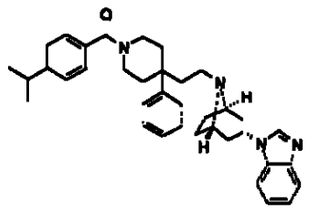
1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[4-(1H-imidazol-1-il)benzoil]-4-fenil-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 2H), 2.0 (m, 10H), 2.3 (m, 1H), 2.4 (m, 4H), 2.5 (m, 3H), 3.4 (m, 3H), 3.6 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 3H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 6H), 7.5 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.6 (d, *J*=1. 4 Hz, 1H), 7.7 (m, 2H).

Ejemplo 133

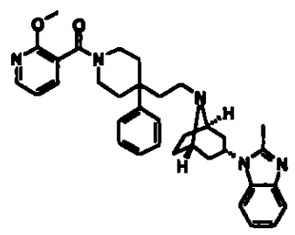
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(4-isopropilbenzoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δppm 1.3 (m, 6H), 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 10H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.9 (m, 1H), 3.3 (m, 4H), 3.6 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.4 (m, 6H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 134

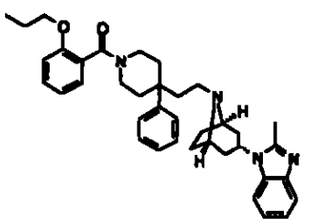
metil 3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-piridinil éter



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, *J*=7.5Hz, 2H), 1.9 (m, 10H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 3H), 2.5 (m, 3H), 3.2 (m, 1H), 3.3 (m, 4H), 3.9 (d, *J*=54.6Hz, 3H), 4.2 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (d, *J*=4.6Hz, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H), 7.6 (dd, *J*=53.7, 7.3Hz, 1H), 8.2 (dd, *J*=5.2, 2. 0Hz, 1H).

Ejemplo 136

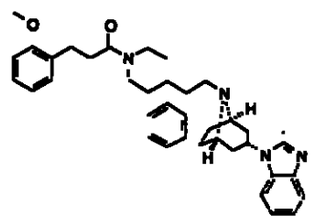
2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]fenil propil eter



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.0 (m, 3H), 1.6 (m, 1H), 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 11H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 4H), 2.5 (d, *J*=7. 1 Hz, 3H), 3.2 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.9 (t, *J*=6.4Hz, 1H), 4.1 (m, 2H), 4.7 (m, ^{1}H), 7.1 (m, 4H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 138

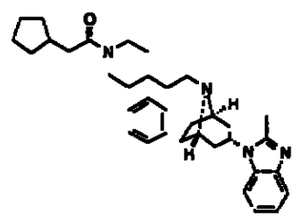
metil 2-[3-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-3-oxopropil]fenil eter



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.5 (m, 1H), 1.7 (m, 3H), 1.8 (m, 2H), 1.9 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.5 (m, *J*=5.7Hz, 3H), 2.6 (m, 4H), 2.9 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 6.8 (t, *J*=7. 0Hz, 1H), 6.9 (d, *J*=8.2Hz, 1H), 7.1 (dd, *J*=7.5, 1. 8Hz, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 139

1-((1R,5S)-8-{2-[1-(ciclopentilacetil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola

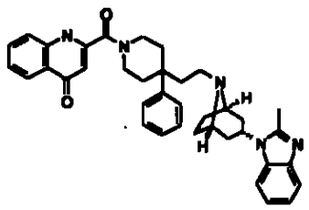


^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.2 (m, 1H), 1.6 (m, 4H), 1.9 (m, 12H), 2.2 (m, 3H), 2.4 (m, 4H), 2.6 (m, 3H), 2.8 (t, *J*=5.7Hz, 1H), 2.9 (d, *J*=2. 1Hz, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.3 (m, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H),

7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 141

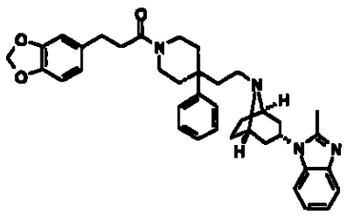
2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-4(1H)-quinolinona



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 2H), 2.0 (m, 10H), 2.4 (m, 4H), 2.5 (m, 3H), 3.3 (m, 4H), 3.6 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 6.3 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (m, 7H), 7.5 (m, 1H), 7.6 (d, *J*=8.2Hz, 1H), 7.7 (m, 1H), 8.3 (d, *J*=7. 1Hz, 1H).

Ejemplo 142

1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)propanoil]-4-fenil-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola

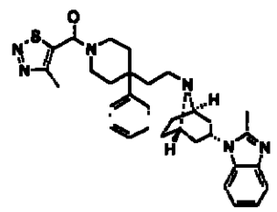


^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.5 (m, 1H), 1.7 (m, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.0 (m, 7H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.6 (m, 3H), 2.8 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.3 (m, *J*=3.9Hz, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.8 (d, *J*=1.4Hz, 1H), 5.9 (s, 1H), 6.7

(m, 3H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 144

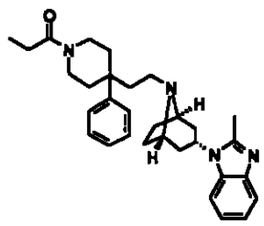
2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)carbonil]-4-fenil-4-piperidinil} etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.4 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 10H), 2.4 (m, 5H), 2.6 (m, 3H), 2.8 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 145

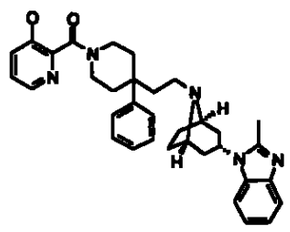
2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenil-1-propioil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazolaδ



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.1 (t, *J*=7.5Hz, 3H), 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 10H), 2.3 (s, 2H), 2.4 (m, 4H), 2.5 (d, *J*=6.6Hz, 3H), 3.2 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 149

2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.11oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-3-piridinol



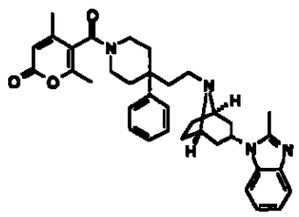
5

'H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 2H), 2.0 (m, 10H), 2.4 (m, 5H), 2.5 (m, 3H), 3.2 (m, 1H), 3.3 (m, 3H), 3.5 (m, 1H), 10 4.2 (m, *J*=4.6Hz, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H), 8.1 (dd, *J*=3.9, 2. 1 Hz, 1H).

Ejemplo 150

4,6-dimetil-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyc l or3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2H-pyran-

15 2-ona

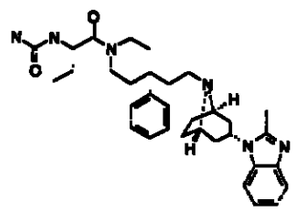


20

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.6 (m, 2H), 1.9 (m, 13H), 2.1 (m, 1H), 2.2 (m, *J*=6.4Hz, 1H), 2.3 (m, 3H), 2.4 (m, 4H), 2.5 (m, *J*=1.4Hz, 3H), 2.8 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 6.1 (d, *J*=21. 8Hz, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 25 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 151

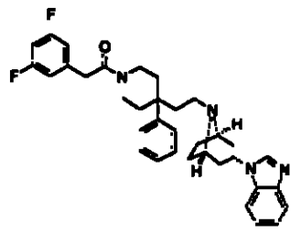
N-{1-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]propil}urea



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 0.9 (m, 3H), 1.6 (m, 4H), 1.9 (m, 11H), 2.4 (m, 6), 2.5 (m, *J*=1. 8Hz, 3H), 2.8 (m, 1H), 3.0 (m, 2H), 3.4 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 154

1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(3,5-difluorofenil)acetil]-4-fenil-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola

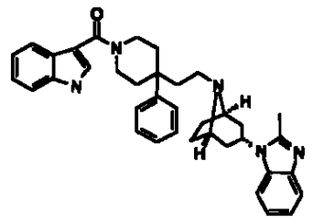


^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.8 (m, 12H), 2.3 (m, 2H), 2.4 (m, 4H), 2.5 (s, 3H), 3.2 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 6H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 156

1-((1R,5S)-8-{2-[1-(1H-indol-3-ilcarbonil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-

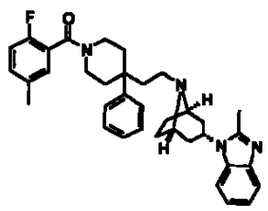
azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 10H), 2.4 (m, 7H), 2.5 (s, 3H), 2.8 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.5 (m, *J*=10.3,10.3Hz, 1H), 4.1 (dd, *J*=11. 6,6. 2Hz, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 4H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 7H), 7.5 (m, 1H), 7.6 (m, 1H).

Ejemplo 157

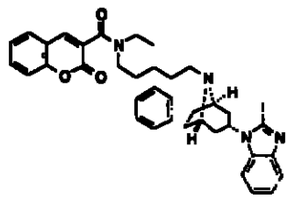
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2-fluoro-5-metilbenzoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 10H), 2.4 (m, 10H), 2.9 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.4 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (m, 7H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 158

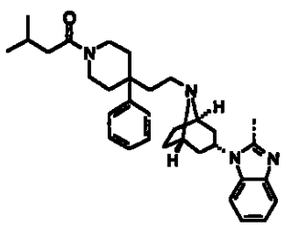
3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2H-cromen-2-ona



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 10H), 2.4 (m, 5H), 2.5 (m, 3H), 2.9 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.2 (m, 4H), 7.4 (m, 6H), 7.5 (m, *J*=6.8Hz, 1H), 7.7 (m, 1H), 8.1 (s, 1H).

Ejemplo 159

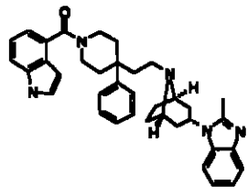
2-metil-1-((1R,5S)-8-{2-[1-(3-metilbutanoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.0 (m, 6H), 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 12H), 2.3 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 2.5 (m, *J*=6.4Hz, 3H), 3.2 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 160

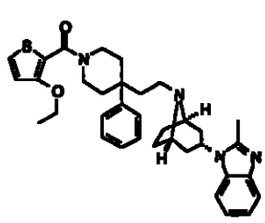
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(1H-indol-4-ilcarbonil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo [3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.6 (m, 2H), 1.9 (m, 13H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 5H), 3.3 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 6.4 (d, *J*=2.9Hz, 1H), 7.0 (d, *J*=7. 1 Hz, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, *J*=3.4, 3.4Hz, 1H), 7.4 (m, 6H), 7.5 (d, *J*=8.2Hz, 1H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 162

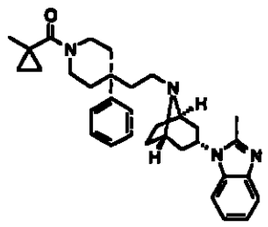
1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(3-etoxi-2-tienil)carbonil]-4-fenil-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.4 (t, *J*=7. 1 Hz, 3H), 1.7 (m, 2H), 2.0 (m, 11H), 2.4 (m, 4H), 2.5 (m, 3H), 3.3 (m, 4H), 3.9 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 6.9 (d, *J*=5.7Hz, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 163

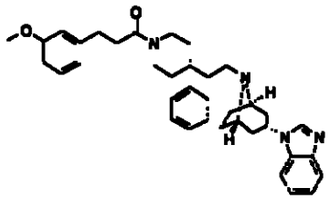
2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(1-metilciclopropil)carbonil]-4-fenil-4-piperidinil etil)-8-azabiciclo [3.2.1]oct-3-il-1 H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 0.6 (d, *J*=1.4Hz, 2H), 0.9 (m, 2H), 1.3 (d, *J*=20.0Hz, 3H), 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 10H), 2.3 (m, 4H), 2.5 (s, 3H), 2.8 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 164

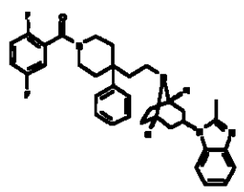
metil 3-[3-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo [3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-3-oxopropil]fenil eter



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.4 (m, 1H), 1.7 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 2.0 (m, 11H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.5 (m, 3H), 2.7 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 6.7 (dd, *J*=7.8, 2. 1Hz, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 6H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 167

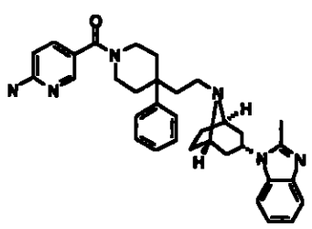
metil 3-[3-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-3-oxopropil]fenil eter



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 10H), 2.3 (m, 1H), 2.4 (m, 3H), 2.5 (s, 3H), 3.2 (m, 1H), 3.3 (m, 3H), 3.5 (m, 1H), 4.2 (m, *J*=8.9, 4.6Hz, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 4H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 168

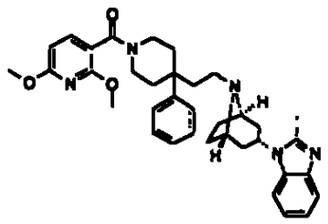
5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azbiciclo[3.2.1]oct-8-iletil-4-fenil-1-piperidinil) carbonil]-2-piridinilamina



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 2H), 2.0 (m, 10H), 2.3 (m, 5H), 2.5 (m, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.3 (m, 3H), 3.9 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 6.6 (d, *J*=8.6Hz, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 2H), 8.0 (d, *J*=2. 1Hz, 1H).

Ejemplo 169

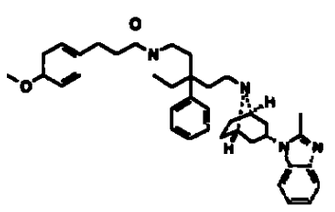
1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(2,6-dimetoxi-3-piridinil)carbonil]-4-fenil-4-piperidinil} etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 10H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 4H), 2.5 (m, 3H), 3.2 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.4 (m, 1H), 4.0 (m, 6H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 6.4 (d, *J*=7.8Hz, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (t, *J*=6.4Hz, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 2H).

Ejemplo 171

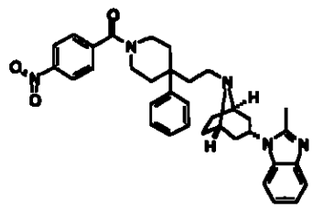
metil 4-[3-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-3-oxopropil]fenil eter



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.4 (m, 1H), 1.7 (m, 3H), 1.9 (m, 8H), 2.1 (m, 1H), 2.4 (m, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.8 (m, 3H), 3.1 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.7 (d, *J*=12. 8Hz, 3H), 3.9 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.4 (m, 6H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 172

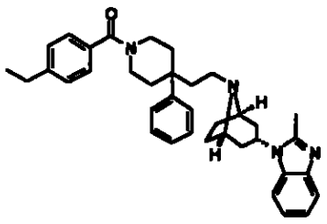
2-metil-1-((1R,5S)-8-{2-[1-(4-nitrobenzoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (d, *J*=7.8Hz, 2H), 2.0 (d, *J*=12. 5Hz, 8H), 2.5 (d, *J*=7. 1Hz, 3H), 2.7 (s, 3H), 2.8 (m, *J*=13. 6Hz, 2H), 3.1 (s, 1H), 3.3 (m, 3H), 3.5 (s, 2H), 4.2 (m, 1H), 4.8 (d, *J*=31. 8Hz, 1H), 7.2 (m, 3H), 7.4 (m, 8H), 7.7 (m, 1H), 8.3 (d, *J*=8.9Hz, 1H).

Ejemplo 173

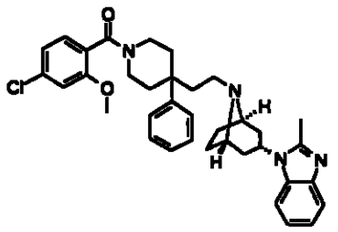
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(4-etilbenzoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1 H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.3 (m, 3H), 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 8H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 4H), 2.5 (s, 3H), 2.7 (m, 4H), 3.3 (m, 3H), 3.6 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.4 (m, 6H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 175

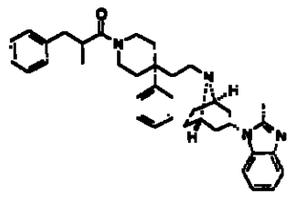
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(4-cloro-2-metoxibenzoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 10H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 3H), 2.5 (m, 3H), 3.1 (m, 2H), 3.3 (m, 3H), 3.8 (m, *J*=57.4Hz, 3H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 178

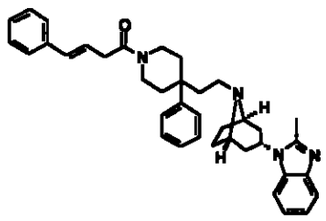
2-metil-1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2-metil-3-fenilpropanoil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.1 (m, *J*=16. 8,6. 8Hz, 3H), 1.4 (m, 1H), 1.6 (m, 4H), 1.9 (m, 8H), 2.1 (m, *J*=69.7, 13. 7Hz, 2H), 2.4 (m, 3H), 2.8 (m, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.4 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 4.1 (m, *J*=13. 6Hz, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.2 (m, 5H), 7.4 (m, 6H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 179

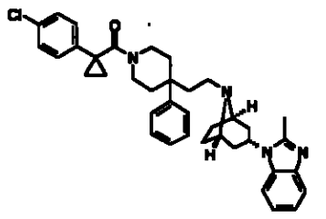
2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{4-fenil-1-[(3E)-4-fenil-3-butenoil]-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 11H), 2.4 (m, 5H), 2.5 (s, 3H), 3.2 (m, 1H), 3.4 (m, 3H), 3.8 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 6.3 (m, 1H), 6.5 (d, *J*=16.1Hz, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (m, 3H), 7.4 (m, 8H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 181

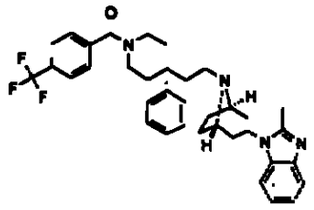
1-{(1R,5S)-8-[2-(1-{[1-(4-bhlorofenil}ciclopropil]carbonil}-4-fenil-4-piperidinil) etil-8-azabiciclo [3.2.1]oct-3-il}-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.4 (m, 4H), 1.7 (m, 4H), 1.9 (m, 8H), 2.1 (s, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.4 (m, 3H), 2.5 (s, 3H), 3.2 (m, 3H), 3.8 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 4H), 7.4 (m, 8H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 183

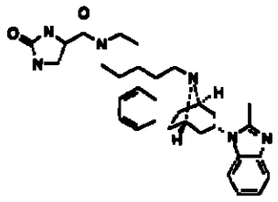
2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{4-fenil-1-[4-(trifluorometil)benzoil]-4-piperidinil) etil-8-azabiciclor3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 10H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 4H), 2.5 (m, 3H), 3.3 (m, 4H), 4.2 (m, *J*=8.9, 4.6Hz, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H), 7.6 (d, *J*=7.8Hz, 2H), 7.8 (d, *J*=7.8Hz, 2H).

Ejemplo 326A

4-[(4{2-[(1R, 5S)-3-(2-metil-1 H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo [3.2.1 loct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil) carbonil]-2-imidazolidinona



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 12H), 2.3 (m, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 3.2 (m, 4H), 3.5 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 1H).

Ejemplo 326B

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.97-2.45 (m, 12H), 2.62 (s, 3H), 2.70-2.93 (m, 5H), 3.12 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 4.02-4.20 (m, 3H), 5.35 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.33-7.44 (m, 5H), 7.62 (m, 2H), 8.73 (m, 3H).

Ejemplo 249

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.63-8. 00 (m, 3H), 7.49-7.59 (m, 1H), 7.36-7.49 (m, 5H), 7.14-7.33 (m, 3H), 4.68-4.83 (m, 1H), 4.16-4.30 (m, 1H), 3.36-3.51 (m, 2H, bajo metanol), 3.11-3.28 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.34-2.51 (m, 3H), 2.23-2.34 (m, 1H), 1.85-2.01 (m, 10H), 1.59-1. 77 (m, 2H), 1.18-1.38 (m, 4H).

Ejemplo 236

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.64-7.98 (m, 3H), 7.48-7.59 (m, 1H), 7.35-7.47 (m, 5H), 7.16-7.31 (m, 3H), 4.67-4.82 (m, 1H), 4.13-4.30 (m, 1H), 3.35-3.50 (m, 4H, bajo metanol), 3.11-3.27 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.36-2.52 (m, 3H), 2.23-2.36 (m, 1H), 1.83-2.11 (m, 10H), 1.64-1.75 (m, 2H), 1.31 (s, 1H), 0.98-1.15 (m, 7H).

Ejemplo 21

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.71-7.86 (m, 2H), 7.55-7.68 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 4H), 7.27-7.40 (m, 1H), 5.22-5. 46 (m, 1H), 4.31-4.46 (d, *J*=12. 25 Hz, 1H), 4.03-4.28 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.77-3.97 (m, 2H), 3.42-3.61 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.87-3.02 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.66-2.79 (m, 2H), 2.33-2.52 (m, 3H), 2.10-2.33 (m, 7H), 1.72-2.08 (m, 2H), 1.40 (s, 1H), 1.19-1.36 (m, 5H).

Ejemplo 252

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.59 (m, 1H), 7.33-7.49 (m, 5H), 7.12-7.31 (m, 3H), 4.67-4.84 (m, 1H), 3.97-4.12 (m, 1H), 3.76-3.89 (m, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H, bajo metanol), 3.12-3.26 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.51-2.61 (m, 5H), 2.36-2.51 (m, 2H), 2.22-2.36 (m, 2H), 1.74-2.12 (m, 10H), 1.61-1.74 (m, 2H), 1.21-1.32 (d, *J*=1.69 Hz, 6H).

Ejemplo 253

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.48-7.61 (m, 1H), 7.14-7.48 (m, 13H), 5. 03-5. 15 (m, 1H), 4.66-4.82 (m, 1H), 3.91-4.09 (m, 1H), 3.57-3.77 (m, 1H), 3.00-3.29 (m, 2H), 2.71-2.95 (m, 2H), 2.62-2.71 (m, 6H), 2.57 (s, 3H), 2.32-2.51 (m, 2H), 2.08-2.30 (m, 1H), 1.60-2.08 (m, 10H).

Ejemplo 254

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.50-7.59 (m, 1H), 7.34-7.50 (m, 5H), 7.14-7.31 (m, 3H), 4.67-4.83 (m, 1H), 4.33-4.52 (bs, 1H), 3.92-4.15 (bs, 1H), 3.48-3.70 (bs, 1H), 3.08-3.27 (bs, 1H), 2.62-2.70 (m, 6H), 2.51-2.62 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.78-2.08 (m, 8H), 1.55-1.73 (m, 4H).

Ejemplo 255

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.32-7.60 (m, 6H), 7.11-7.32 (m, 3H), 4.69-4.84 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 2H, bajo metanol), 2.66 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.36-2.52 (m, 2H), 2.21-2.35 (m, 2H), 1.49-2.21 (m, 18H).

Ejemplo 256

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.33-7.59 (m, 6H), 7.12-7.31 (m, 3H), 4.71-4.85 (m, 1H), 3.84-4.15 (m, 1H), 3.34-3.50 (m, 2H, bajo metanol), 2.63-2.75 (m, 7H), 2.56 (s, 3H), 2.35-2.52 (m, 2H), 2.20-2.35 (m, 2H), 1.49-2.10 (m, 17H), 1.28 (s, 2H).

Ejemplo 257

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.33-7.59 (m, 6H), 7.13-7.31 (m, 3H), 4.66-4.85 (m, 1H), 4.13-4.25 (m, 1H), 3.94-4.13 (m, 1H), 3.71-3.86 (m, 1H), 3.35-3.41 (m, 1 H, bajo metanol), 3.09-3.27 (m,

1H), 2.64-2.71 (m, 5H), 2.53-2.64 (m, 4H), 2.20-2.53 (m, 5H), 1.74-2.12 (m, 8H), 1.63-1.74 (m, 2H), 1.18-1.27 (m, 3H).

Ejemplo 258

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.59 (m, 6H), 7.13-7.32 (m, 3H), 4. 67-4.85 (m, 1H), 3.98-4.32 (m, 1H), 3.35-3.63 (m, 1 H, bajo metanol), 2.66 (s, 6H), 2.56 (s, 3H), 2.36-2.52 (m, 2H), 2.24-2.36 (m, 2H), 1.77-2.09 (m, 10H), 1.60-1.77 (m, 4H), 1.30 (s, 1H), 0.77-0.96 (t, *J*=7.26 Hz, 6H).

Ejemplo 260

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.50-7.61 (m, 1H), 7.13-7.50 (m, 13H), 4.62-4.81 (m, 1H), 3.89-4.13 (m, 1H), 3.69-3.89 (m, 1H), 3.12-3.31 (m, 2H), 2.62-2.71 (m, 7H), 2.56 (s, 3H), 2.28-2.47 (m, 2H), 2.06-2.27 (m, 1H), 1.73-2.03 (m, 5H), 1.51-1.73 (m, 7H).

Ejemplo 262

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.50-7.61 (m, 1H), 7.15-7.50 (m, 17H), 4.71-4.84 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.06-4.24 (m, 1H), 3.58-3.75 (m, 1H), 3.35-3.52 (m, 2H), 2.59-2.80 (m, 9H), 2.50 (s, 4H), 2.09-2.21 (m, 2H), 1.90-2.08 (m, 5H), 1.71-1.83 (m, 2H).

Ejemplo 263

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 5 7.51-7.60 (m, 1H), 7.10-7.51 (m, 13H), 4.61-4.79 (m, 1H), 3.38-4.14 (m, 1H), 3.68-3.88 (m, 1H), 3.14-3.29 (m, 2H), 2.58-2.72 (m, 8H), 2.53 (s, 3H), 2.28-2.48 (m, 2H), 2.06-2.28 (m, 1H), 1.75-2.03 (m, 5H), 1.55-1.73 (m, 6H).

Ejemplo 264

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.73-7.96 (dd, 1H, *J*=43.02,

7.44), 7.49-7.68 (m, 2H), 7.34-7.48 (m, 5H), 7.12-7.34 (m, 3H), 4.67-4.83 (m, 1H), 4.12-4.31 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 3H, bajo metanol), 3.12-3.28 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.35-2.52 (m, 3H), 2.23-2.35 (m, 1H), 1.83-2.12 (m, 11H), 1.62-1.78 (m, 2H), 1.10-1.21 (d, *J*=6.23 Hz, 2H).

Ejemplo 265

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.985-8.04 (m, 2H), 7.62-7.77 (m, 2H), 7.49-7.61 (m, 1H), 7.33-7.48 (m, 5H), 7.12-7.33 (m, 3H), 4.66-4.84 (m, 1H), 4.09-4.27 (m, 1H), 3.64-3.80 (t, *J*=5.8 Hz, 4H), 3.46-3.64 (m, 1H), 2.61-2.73 (m, 7H), 2.51-2.60 (m, 3H), 2.35-2.50 (m, 3H), 2.19-2.35 (m, 1H), 1.79-2.15 (m, 9H), 1.57-1.79 (m, 3H), 1.19-1.41 (m, 3H).

Ejemplo 235

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.67-7.94 (m, 3H), 7.48-7.60 (m, 1H), 7.34-7.48 (m, 5H), 7.13-7.33 (m, 3H), 4.66-4.83 (m, 1H), 4.16-4.29 (m, 1H), 3.33-3.49 (m, 4H, bajo metanol), 3.12-3.28 (m, 1H), 2.57-2.61 (m, 1H), 2.51-2.57 (m, 4H), 2.36-2.51 (m, 3H), 2.23-2.36 (m, 1H), 1.83-2.09 (m, 12H), 1.61-1.76 (m, 2H).

Ejemplo 237

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.66-7.94 (m, 3H), 7.48-7.58 (m, 1H), 7.35-7.48 (m, 5H), 7.13-7.33 (m, 3H), 4.68-4.83 (m, 1H), 4.15-4.29 (m, 1H), 3.34-3.46 (m, 6H, bajo metanol), 3.16-3.28 (m, 4H), 3.02-3.14 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.35-2.50 (m, 3H), 2.24-2.35 (m, 1H), 1.83-2.13 (m, 11H), 1.63-1.77 (m, 2H).

Ejemplo 288

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.67-7.94 (m, 3H), 7.51-7.59

(m, 1H), 7.38-7.51 (m, 2H), 7.16-7.30 (m, 4H), 6.97-7.08 (m, 1H), 4.68-4.82 (m, 1H), 4.13-4.29 (m, 1H), 3.35-3.54 (m, 3H, bajo metanol), 2.40-2.81 (m, 12H), 1.86-2.16 (m, 9H), 1.67-1.80 (m, 2H), 1.23-1.33 (m, 2H).

Ejemplo 364

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.65-7.97 (m, 3H), 7.51-7.62 (m, 1H), 7.38-7.51 (m, 2H), 7.13-7.32 (m, 4H), 6.94-7.12 (m, 1H), 4.68-4.82 (m, 1H), 4.08-4.30 (m, 1H), 3.34-3.65 (m, 4H, bajo metanol), 2.84-3.06 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.44-2.61 (m, 4H), 2.32-2.44 (m, 1H), 2.16-2.32 (m, 2H), 1.77-2.16 (m, 9H), 1.27-1.39 (m, 2H), 1.00-1.17 (m, 3H).

Ejemplo 291

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.68-7.96 (m, 3H), 7.50-7.59 (m, 1H), 7.38-7.50 (m, 2H), 7.14-7.33 (m, 4H), 6.95-7.11 (m, 1H), 4.68-4.83 (m, 1H), 4.08-4.32 (m, 1H), 3.34-3.61 (m, 5H, bajo metanol), 2.61-2.71 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2. 08-2.31 (m, 2H), 1.84-2.08 (m, 7H), 1.69-1.84 (m, 1H), 1.30 (s, 4H), 0.39-0.67 (m, 4H).

Ejemplo 292

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.64-7.98 (m, 3H), 7.50-7.58 (m, 1H), 7.37-7.50 (m, 2H), 7.11-7.31 (m, 4H), 6.95-7.09 (m, 1H), 4.65-4.81 (m, 1H), 4.09-4.27 (m, 1H), 3.36-3.56 (m, 4H, bajo metanol), 3.08-3.26 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.31-2.51 (m, 4H), 2.16-2.31 (m, 1H), 1.78-2.13 (m, 11H), 1.64-1.78 (m, 2H), 0.96-1.11 (m, 6H).

Ejemplo 308

^{1} H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.63-7.93 (m, 3H), 7.49-

7.59 (m, 1H), 7.38-7.48 (m, 1H), 7.13-7.35 (m, 5H), 7.03-7.13 (m, 1H), 4.67-4.83 (m, 1H), 4.15-4.29 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 5H, bajo metanol), 3.12-3.29 (m, 1H), 2.52-2.61 (m, 6H), 2.40-2.52 (m, 3H), 2.34-2.40 (m, 4H), 2.19-2.34 (m, 1H), 1.83-2.11 (m, 9H), 1.63-1.75 (m, 2H).

Ejemplo 309

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.71-7.93 (m, 3H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.17-7.29 (m, 4H), 6.97-7.08 (m, 1H), 4.11-4.28 (m, 1H), 3.48-3.61 (m, 1H), 3.34-3.48 (m, 3H, bajo metanol), 3.12-3.30 (m, 1H), 2.84-3.03 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.49-2.62 (m, 3H), 2.31-2.46 (m, 1H), 2.16-2.31 (m, 2H), 1.80-2.15 (m, 9H), 1.27-1.41 (m, 3H), 1.01-1.13 (m, 3H).

Ejemplo 310

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.67-7.93 (m, 3H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.17-7.33 (m, 5H), 7.05-7.12 (m, 1H), 4.69-4.84 (m, 1H), 4.11-4.31 (m, 1H), 3.35-3.48 (m, 2H, bajo metanol), 3.13-3.28 (m, 1H), 2.79-2.94 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.57 (s, 2H), 2.41-2.53 (m, 2H), 2.33-2.41 (m, 3H), 2.20-2.33 (m, 1H), 1.82-2.11 (m, 9H), 1.63-1.77 (m, 2H), 1.39-1.57 (m, 2H), 0.80-0.96 (m, 3H).

Ejemplo 311

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.68-7.97 (m, 3H), 7.50-7.59 (m, 1H), 7.38-7.48 (m, 1H), 7.15-7.36 (m, 5H), 7.04-7.15 (m, 1H), 4.69-4.83 (m, 1H), 4.14-4.34 (m, 1H), 3.34-3.48 (m, 2H, bajo metanol), 3.13-3.26 (m, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.42-2.51 (m, 2H), 2.33-2.42 (m, 3H), 2.13-2.33 (m, 2H), 1.81-2.13 (m, 9H), 1.66-1.79 (d, *J*= 7.76 Hz, 2H), 1.31 (s, 3H), 0.44-0.65 (m, 4H).

Ejemplo 312

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.66-7.94 (m, 3H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.16-7.33 (m, 5H), 7.05-7.13 (m, 1H), 4.72-4.83 (m, 1H), 4.13-4.31 (m, 1H), 3.35-3.49 (m, 3H, bajo metanol), 3.10-3.27 (m, 1H), 2.68 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.34-2.51 (m, 6H), 2.20-2.34 (m, 1H), 1.85-2.12 (m, 10H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.31 (s, 1H), 0.97-1.12 (m, 6H).

Ejemplo 293

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.61-7.76 (m, 2H), 7. 50-7.58 (m, 1H), 7.36-7.49 (m, 2H), 7.13-7.31 (m, 4H), 6.94-7.07 (m, 1H), 4.68-4.82 (m, 1H), 4.08-4.22 (m, 1H), 3.52-3.67 (m, 1H), 3.35-3.51 (m, 4H, bajo metanol), 2.52-2.62 (m, 6H), 2.34-2.52 (m, 3H), 2.17-2.30 (m, 1H), 1.81-2.14 (m, 11H), 1.64-1.77 (m, 2H).

Ejemplo 273

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.66-7.94 (m, 3H), 7.49-7.57 (m, 1H), 7.35-7.49 (m, 5H), 7.23-7.33 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 2H), 4.67-4.83 (m, 1H), 4.16-4.30 (m, 1H), 3.34-3.43 (m, 4H, bajo metanol), 3.11-3.26 (m, 1H), 2.86-3.03 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.36-2.52 (m, 3H), 2.22-2.36 (m, 1H), 1.86-2.11 (m, 11H), 1.64-1.76 (m, 2H), 1.01-1.14 (dd, *J*=16. 03,7. 5 Hz, 3H,).

Ejemplo 274

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.65-7.94 (m, 3H), 7.48-7.60 (m, 1H), 7.35-7.48 (m, 5H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 4. 66-4.82 (m, 1H), 4.16-4.27 (m, 1H), 3.34-3.46 (m, 4H, bajo metanol), 3.10-3.27 (m, 1H), 2.77-2.92 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.35-2.51 (m, 3H),

2.21-2.35 (m, 1H), 1.84-2.09 (m, 11H), 1.61-1.75 (m, 2H), 1.37-1.56 (m, 2H), 0.81-0.94 (dd, *J*=16. 10, 7.48 Hz, 3H).

Ejemplo 275

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.68-7.98 (m, 3H), 7.48-7.60 (m, 1H), 7.35-7.48 (m, 5H), 7.24-7.35 (m, 1H), 7.14-7.24 (m, 2H), 4.66-4.82 (m, 1H), 4.16-4.30 (m, 1H), 3.34-3.43 (m, 6H, bajo metanol), 2.55 (s, 3H), 2.35-2.51 (m, 2H), 2.13-2.35 (m, 2H), 1.83-2.12 (m, 9H), 1.65-1.76 (m, 2H), 1.30 (s, 2 H), 0.41-0.61 (m, 3H).

Ejemplo 210

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.91-8.00 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64-7.74 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 1H), 7.36-7.49 (m, 5H), 7.22-7.32 (m, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 4.69-4.82 (m, 1H), 4.09-4.30 (m, 1H), 3.47-3.66 (m, 1H), 3.34-3.39 (m, 3H, bajo metanol), 2.50-2.59 (m, 6H), 2.36-2.50 (m, 3H), 2.22-2.35 (m, 1H), 1.83-2.11 (m, 10H), 1.65-1.76 (m, 2H), 1.30 (s, 2 H).

Ejemplo 294

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.74-7.96 (dd, *J*=38.00, 7.77 Hz, 1H), 7.49-7.68 (m, 2H), 7.35-7.49 (m, 2H), 7.12-7.32 (m, 4H), 6.94-7.09 (m, 1H), 4.66-4.83 (m, 1H), 4.12-4.25 (m, 1H), 3.34-3.54 (m, 3H, bajo metanol), 3.13-3.28 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.30-2.52 (m, 3H), 2.16-2.30 (m, 1H), 1.79-2.09 (m, 9H), 1.64-1.78 (m, 2H), 1.26-1.39 (m, 1H), 1.09-1.19 (d, *J*=6.13 Hz, 3H).

Ejemplo 295

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.99-8.10 (m, 1H), 7.86-7.99 (m, 1H), 7.50-7.59 (m, 1H), 7.36-7.50 (m, 3H), 7.13-7.30 (m, 4H), 6.

95-7.07 (m, 1H), 4.67-4.83 (m, 1H), 4.13-4.25 (m, 1H), 3.42-3.59 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 2H, bajo metanol), 2.56 (s, 3H), 2.30-2.50 (m, 3H), 2.18-2.30 (m, 1H), 1.80-2.12 (m, 10H), 1.65-1.80 (m, 2H), 1.22-1.42 (m, 1H), 1.09-1.19 (d, *J*=6.23 Hz, 3H).

Ejemplo 296

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.89-8.00 (m, 1H), 7.61-7.88 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.34-7.50 (m, 2H), 7.12-7.34 (m, 4H), 6.94-7.07 (m, 1H), 4.64-4.83 (m, 1H), 4.10-4.27 (m, 1H), 3.34-3.54 (m, 3H, bajo metanol), 3.12-3.27 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.30-2.51 (m, 3H), 2.16-2.30 (m, 1H), 1.79-2.12 (m, 11H), 1.63-1.79 (m, 2H), 1.23-1.36 (m, 2H).

Ejemplo 297

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.98-8.04 (m, 1H), 7.87-7.96 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.15-7.28 (m, 4H), 6.96-7.05 (m, 1H), 4.66-4.83 (m, 1H), 4.13-4.24 (m, 1H), 3.64-3.76 (m, 2H), 3.41-3.54 (m, 2H), 3.30-3.34 (m, 3H), 3.18-3.29 (m, 1H), 2.543 (s, 3H), 2.30-2.51 (m, 3H), 2.15-2.29 (m, 1H), 1.84-2.09 (m, 9H), 1.66-1.76 (m, 2H), 1.27-1.32 (m, 1H).

Ejemplo 298

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.67-7.95 (m, 3H), 7.50-7.58 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.15-7.27 (m, 4H), 6.96-7.06 (m, 1H), 4.65-4.83 (m, 1H), 4.11-4.26 (m, 1H), 3.63-3.80 (m, 2H), 3.37-3.54 (m, 2H), 3.29-3.34 (m, 3H), 3.11-3.27 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.31-2.51 (m, 3H), 2.17-2.29 (m, 1H), 1.86-2.09 (m, 9H), 1.64-1.77 (m, 2H), 1.27-1.33 (m, 1H).

Ejemplo 315

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.64-7.97 (m, 3H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.14-7.33 (m, 5H), 7.04-7.12 (m, 1H), 4.67-4.83 (m, 1H), 4.16-4.27 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 1H), 3.30-3.34 (m, 5H), 3.11-3.27 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.41-2.51 (m, 2H), 2.33-2.40 (m, 3H), 2.22-2.32 (m, 1H), 1.81-2.10 (m, 10H), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.27-1.35 (m, 1H).

Ejemplo 278

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.00-8.08 (m, 1H), 7.85-7.98 (br. s, 1H), 7.50-7.58 (m, 1H), 7.36-7.46 (m, 1H), 7.36-7.46 (m, 6H), 7.23-7.32 (m, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 4.67-4.83 (m, 1H), 4.15-4.28 (m, 1H), 3.18-3.58 (m, 7H), 2.51-2.57 (m, 3H), 2.34-2.50 (m, 3H), 1.81-2.09 (m, 10H), 1.62-1.75 (m, 2H), 1.26-1.33 (m, 1H).

Ejemplo 279

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.94-8.01 (m, 1H), 7.79-7.92 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.37-7.47 (m, 6H), 7.23-7.31 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 2H), 4.68-4.81 (m, 1H), 4.16-4.29 (m, 1H), 3.42-3.59 (m, 2H), 3.20-3.41 (m, 7H), 2.52-2.60 (m, 4H), 2.25-2.49 (m, 3H), 1.85-2.09 (m, 8H), 1.66-1.75 (m, 1H), 1.28-1.34 (s, 2H).

Ejemplo 280

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.95-8.02 (m, 1H), 7.82-7.93 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H) 7.37-7.47 (m, 6H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 4.66-4.83 (m, 1H), 4.15-4.29 (m, 1H), 3.17-3.58 (m, 8H), 2.86-2.99 (q, 2H), 2.52-2.56 (s, 3H), 2.35-2.50 (m, 3H), 1.81-2.10 (m, 8H), 1.63-1.74 (q, 2H), 1.27-1.34 (s, 1H), 1.01-1.13 (t, 3H).

Ejemplo 281

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.95-8.02 (m, 1H), 7.83-7.94 (br s, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.37-7.48 (m, 6H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 4.67-4.83 (m, 1H), 4.16-4.27 (m, 1H), 3.30-3.33 (m, 4H), 2.80-2.89 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.35-2.51 (m, 3H), 2.24-2.34 (m, 1H), 1.84-2.11 (m, 8H), 1.65-1.76 (m, 2H), 1.40-1.55 (m, 2H), 1.30 (s, 2H), 0.88 (t, *J*=7.4Hz, 3H).

Ejemplo 282

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.98-8.05 (m,. 1H), 7.85-7.96 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.37-7.50 (m, 6H), 7.22-7.32 (m, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 4.67-4.83 (m, 1H), 4.16-4.29 (m, 1H), 3.37-3.59 (m, 2H), 3.29-3.34 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.36-2.51 (m, 3H), 2.17-2.35 (m, 2H), 1.82-2.10 (m, 8H), 1.64-1.75 (m, 2H), 1.31 (s, 2H), 0.44-0.62 (m, 4H).

Ejemplo 283

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.96-8.03 (m, 1H), 7.84-7.95 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.37-7.47 (m, 6H), 7.22-7.30 (m, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 4.68-4.83 (m, 1H), 4.16-4.28 (m, 1H), 3.18-3.53 (m, 7H), 2.54 (s, 3H), 2.35-2.51 (m, 3H), 2.24-2.35 (m, 1H), 1.84-2.09 (m, 8H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.28-1.32 (m, 2H), 1.01-1.09 (d, *J*=6.4Hz, 6H).

Ejemplo 303

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.95-8.02 (m, 1H), 7.84-7.94 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.37-7.48 (m, 3H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.14-7.25 (m, 4H), 6.96-7.05 (m, 1H), 4.66-4.82 (m, 1H), 4.12-4.24 (m, 1H), 3.18-3.56 (m, 6H), 2.88-2.98 (q, *J*=7.3Hz, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.31-

2.51 (m, 3H), 2.18-2.29 (m, 1H), 1.83-2.09 (m, 8H), 1.65-1.76 (m, 2H), 1.28-1.32 (m, 1H), 1.08 (t, *J*=7.3Hz, 3H).

Ejemplo 304

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.95-8.02 (m, 1H), 7.83-7.93 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.16-7.26 (m, 3H), 6.97-7.07 (m, 1H), 4.68-4.83 (m, 1H), 4.10-4.24 (m, 1H), 3.37-3.54 (m, 1H), 3.30-3.54 (m, 4H), 2.80-2.88 (t, *J*=7. 0Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.31-2.50 (m, 3H), 2.17-2.30 (m, 1H), 1.83-2.11 (m, 8H), 1.68-1.77 (m, 2H), 1.41-1.55 (m, 2H), 1.30 (m, 3H), 0.88 (t, *J*=7. 0Hz, 3H).

Ejemplo 305

^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) δ 7.98-8.05 (m, 1H), 7.86-7.97 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.39-7.50 (m, 3H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.16-7.25 (m, 3H), 6.96-7.06 (m, 1H), 4.68-4.82 (m, 1H), 4.13-4.25 (m, 1H), 3.42-3.59 (m, 2H), 3.30-3.34 (m, 4H), 3.19-3.29 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.32-2.51 (m, 3H), 2.16-2.28 (m, 2H), 1.83-2.10 (m, 8H), 1.66-1.77 (m, 2H), 1.30 (s, 1H), 0.45-0.62 (m, 4H).

Ejemplo 306

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.96-8.04 (m, 1H), 7.86-7.94 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.16-7.28 (m, 4H), 6.97-7.05 (m, 1H), 4.67-4.82 (m, 1H), 4.13-4.24 (m, 1H), 3.37-3.55 (m, 4H), 3.30-3.34 (m, 4H), 3.18-3.29 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.32-2.49 (m, 3H), 2.19-2.28 (m, 1H), 1.85-2.10 (m, 8H), 1.67-1.76 (m, 2H), 1.28-1.32 (m, 1H), 1.02-1.10 (d, *J*=6.6Hz, 6H).

Ejemplo 284

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.97-8.04 (m, 1H), 7.85-7.97 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.37-7.48 (m, 6H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 2H), 4.67-4.82 (m, 1H), 4.16-4.27 (m, 1H), 3.63-3.77 (m, 2H), 3.37-3.52 (m, 2H), 3.30-3.34 (m, 3H), 3.18-3.29 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.36-2.50 (m, 3H), 2.23-2.34 (m, 1H), 1.83-2.09 (m, 9H), 1.64-1.73 (m, 2H), 1. 30 (s, 1H).

Ejemplo 285

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.75-7.94 (m, 3H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.36-7.46 (m, 5H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 2H), 4.66-4.82 (m, 1H), 4.17-4.28 (m, 1H), 3.62-3.82 (m, 2H), 3.36-3.47 (m, 2H), 3.30-3.34 (m, 4H), 3.11-3.26 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.37-2.51 (m, 3H), 2.23-2.34 (m, 1H), 1.85-2.10 (m, 8H), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.30 (s, 1H).

Ejemplo 365

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.81-8.10 (m, 2H), 7.47-7.60 (m, 1H), 7.35-7.47 (m, 5H), 7.14-7.31 (m, 3H), 4.69-4.84 (m, 1H), 4.14-4.31 (m, 1H), 3.35-3.49 (m, 2H, bajo metanol), 3.11-3.27 (m, 1H), 2.50-2.64 (m, 6H), 2.36-2.50 (m, 3H), 2.22-2.36 (m, 1H), 1.82-2.10 (m, 11H), 1.62-1.75 (m, 2H), 1.11-1.20 (d, *J*=6. 14 Hz, 2H).

Ejemplo 366

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.64-7.95 (m, 3H), 7.49-7.59 (m,1H), 7.34-7.48 (m,2H), 7.10-7.30 (m, 4H), 6.95-7.06 (m, 1H), 4.72-4.83 (m, 1H), 4.11-4.25 (m, 1H), 3.34-3.53 (m,5H, bajo metanol), 3.07-3.29 (m,1H), 2.76-2.93 (m, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.42-2.60 (m, 4H), 2.29-2.42 (m, 1H), 1.74-2.29 (m, 12H), 1.26-1.56 (m, 3H), 0.80-0.96 (m,

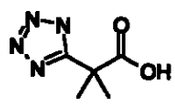
3H).

Ejemplo 367

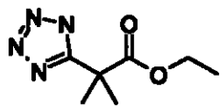
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.65-7.92 (m, 2H), 7.47-7.65 (m, 2H), 7.37-7.47 (m, 1H), 7.12-7.36 (m, 5H), 7.04-7.12 (m, 1H), 4.69-4.83 (m, 1H), 4.08-4.31 (m, 1H), 3.34-3.47 (m, 3H, bajo metanol), 3.13-3.28 (m, 3H), 2.32-2.64 (m, 8H), 2.20-2.32 (m, 1H), 1.79-2.13 (m, 9H), 1.64-1.78 (m, 2H), 1.24-1.43 (m, 5H).

Síntesis de Ácidos

Ácido 1: *ácido 2-metil-2-(1H-tetraazol-5-il)propanóico*

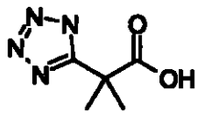


Etil 2-metil-2-(1H-tetraazol-5-il)propanoato



El compuesto del título se prepara de etil 2-ciano-2 metilpropanoato (3.67 g, 26 mmoles) a través del procedimiento de la literatura [J. Org. Chem. , 58 (15), 4139 (1993)] para dar 3.83 g (80%) de producto crudo como un sólido ámbar.^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 174.04, 159.73, 62.74, 42.30, 25.74, 14.12.

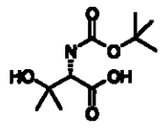
Ácido 2-metil-2-(1H-tetraazol-5-il]propanóico



Etil 2-metil-2-(1H-tetraazol-5-il)propanoato (1.50 g, 8.14 mmoles) se disuelve en 8 mL EtOH y trata con 6.7 mL 6N NaOH a temperatura ambiente por 18h. La mezcla de reacción se concentra

hasta secarse y el sólido resultante se extrae con EtOH. Los inorgánicos se filtran y el filtrado se concentra para dar el compuesto del título (1.24 g, 7.94 mmoles, 98%) como un sólido bronceado. ^{13}C NMR (300 MHz, D_2O) δ 176.88, 159.60, 41.69, 24.07.

Ácido 2: *N-(tert-butoxicarbonil)-3-hidroxi-L-valina*

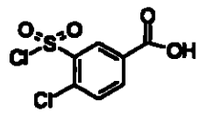


3-Hidroxi-L-valina (500 mg, 3.75 mmoles) en 10 mL DMF con TEA (1 eq.) se trata con di(tert-butil)dicarbonato (3.75 mmoles, 1 eq.) por 18h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con agua, pH se ajusta a 10 con 6N NaOH, enjuaga con EtOAc, y la fase acuosa se aisla. La fase acuosa se combina con DCM fresco, pH se ajusta a 4 con 1N HCl. La fase orgánica se aisla, seca sobre $MgSO_4$, filtra y concentra para dar el compuesto del título (68%) como un aceite claro. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 4.09 (s, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

<u>Síntesis de ácidos benzoico sulfonamida a través del procedimiento de clorosulfonilación/aminación</u>

<u>Método G – sulfonamida primaria, sulfonamidas inferiores</u>

Ácido 4-cloro-3-(clorosulfonil)benzóico

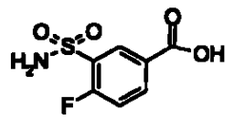


A 5-10°C, a ácido clorosulfónico agitado (200 mL) se agrega ácido 4-clorobenzóico (78 g, 0.5 mol). La mezcla de reacción se trae entonces a 150-160°C por 5 horas. Después de enfriarse a

temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte lentamente en una gran cantidad de hielo y extrae con éter. Los extractos orgánicos combinados se enjuagan con agua fría y secan sobre sulfato de magnesio anhídro. Evaporación de solventes proporcionó ácido 4-cloro-3-(clorosulfonil)benzóico como un sólido (76 g), que se utiliza directamente en la siguiente etapas.

Ácido 4-fluoro-3-(clorosulfonil)benzóico, ácido 2,6-difluoro-3-(clorosulfonil)benzóico, ácido 2,6-dicloro-3-(clorosulfonil)benzóico, ácido 3,4- difluoro-5-(cloro-sulfonil)benzóico, ácido 2,6-metil-3-(clorosulfonil)benzóico, ácido 4-bromo-3-(clorosulfonil)benzóico, ácido 2,6-difluoro-3-(clorosulfonil)benzóico, 4-ácido metoxi-3-(clorosulfonil)benzóico, ácido 5-cloro-3-(cloro-sulfonil)-2-hidroxibenzóico, ácido 2-cloro-5-(cloro-sulfonil)benzóico, y 3-ácido (clorosulfonil)-4-fluorobenzóico se prepara con el mismo procedimiento como arriba excepto por temperaturas variables y tiempo de calentamiento en base a substratos. En algunos casos, el producto crudo se obtiene como un precipitado del enfriamiento con hielo en cuyo caso el producto se filtra y no es necesaria una extracción.

<u>Síntesis de ácido 3-(aminosulfonil)-4-fluorobenzóico</u>

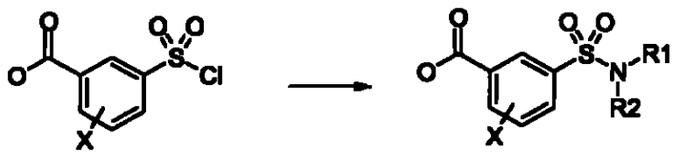


A ~50 mL de amonio líquido a -78°C se agregan 7.0 gramos de ácido 4-fluoro-3-(cloro-sulfonil)benzóico recientemente preparado. El amonio en exceso se evapora entonces naturalmente

hasta secarse durante la noche a temperatura ambiente. El sólido crudo se disuelve en agua (50 mL) y acidifica a pH~6 con HCl (conc.). Después del retiro del precipitado por filtración, el filtrado se acidifica además a pH~1. El producto deseado se precipita y se recolecta por filtración (5.0 g). ES LC-MS m/z (M-1)-218.

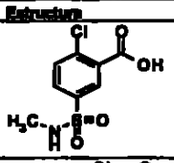
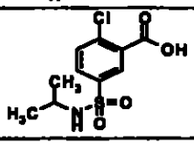
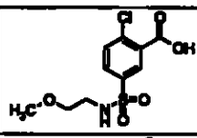
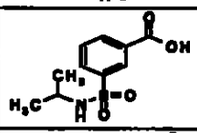
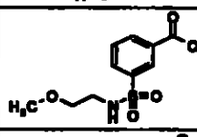
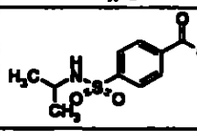
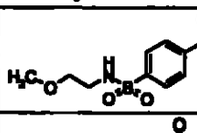
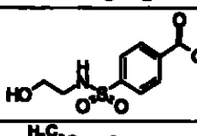
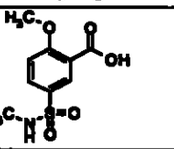
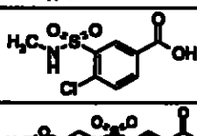
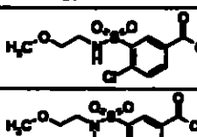
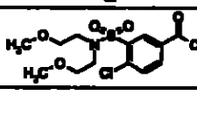
Los ácidos 16, 22, 31, 37, 43, y 49 se preparan por este mismo método. Las producciones y datos representativos se incluyen en las tablas acompañantes.

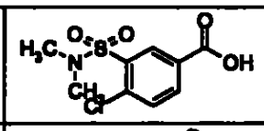
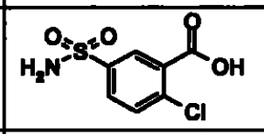
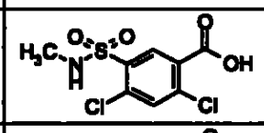
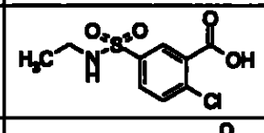
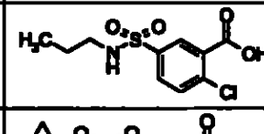
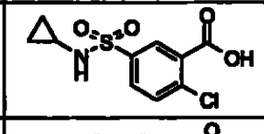
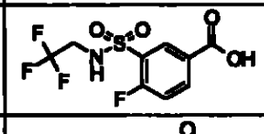
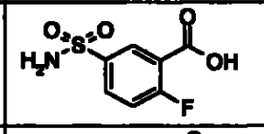
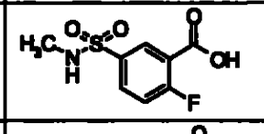
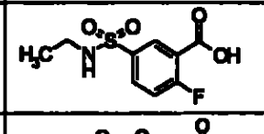
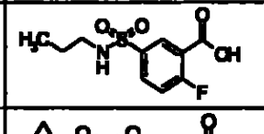
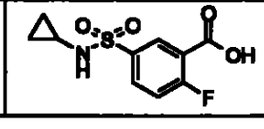
Método H – sulfonamidas secundarias y terciarias

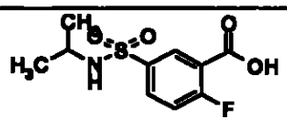
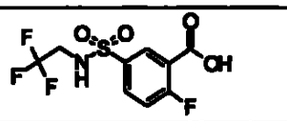
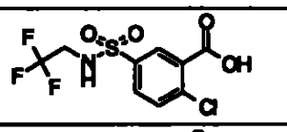
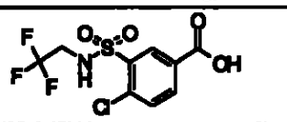
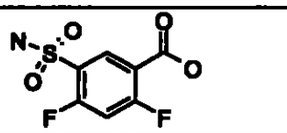
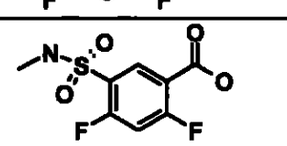
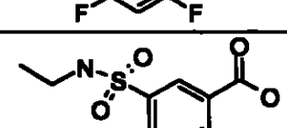
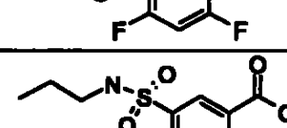
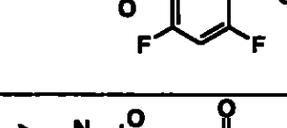
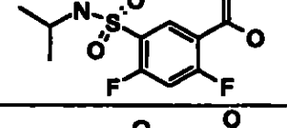
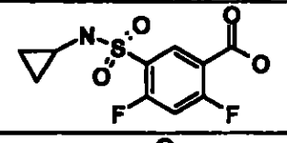


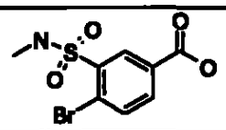
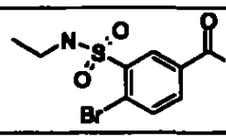
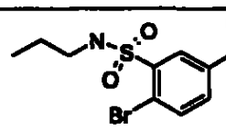
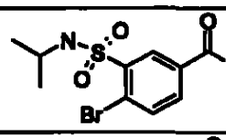
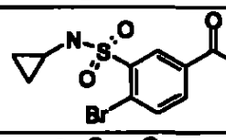
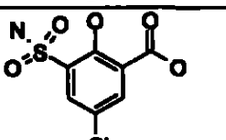
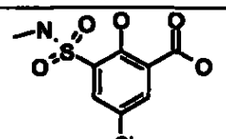
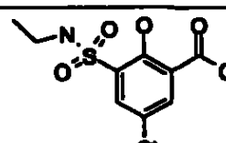
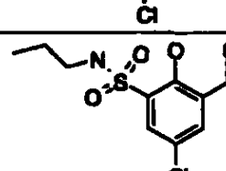
Al haluro de sulfonilo (8.00 mmoles) en 6 mL TF se agrega una 2N solución de la amina (24.0 mmoles, 3 eq.) en THF y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra hasta secarse y se divide entre DCM y H_2O. El pH se ajusta a 10 con 6N NaOH y la fase acuosa se aísla. La fase acuosa se Acidifica a pH 2 con 6N HCl y la mezcla de reacción se agita vigorosamente para dar un precipitado blanco. El precipitado se filtra, enjuaga con agua y seca al aire para dar el producto deseado. En casos en donde la precipitación no ocurre, la fase acuosa se extrae con EtOAc, las fases orgánicas se combinan, secan sobre $MgSO_4$, filtran, y concentran para dar los productos deseados. Las producciones y datos representativos se incluyen en las tablas acompañantes.

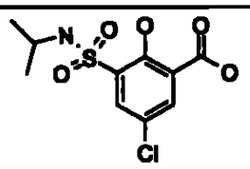
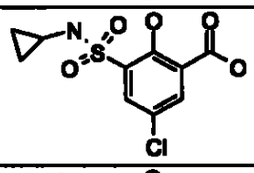
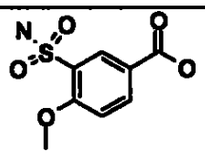
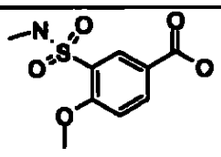
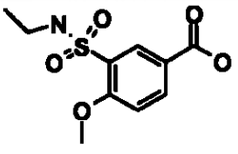
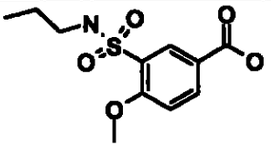
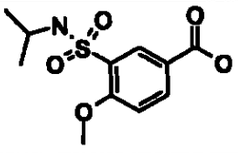
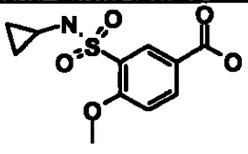
Tabla de Ácidos Carboxílicos

Ácido #	Estructura	Prod.	ES-LCMS	Ion	Método
Ácido 3		10	248.20	(M+H)	H
Ácido 4		69	276.26	(M-1)	H
Ácido 5		68	292.21	(M-1)	H
Ácido 6		84	242.29	(M-1)	H
Ácido 7		53	258.27	(M-1)	H
Ácido 8		86	242.30	(M-1)	H
Ácido 9		88	258.27	(M-1)	H
Ácido 10		74	244.26	(M-1)	H
Ácido 11		70	244.22	(M-1)	H
Ácido 12		46	249.85, 251.83	(M+H)	H
Ácido 13		10	294.10, 296.10	(M+H)	H
Ácido 14		10	352.12, 354.12	(M+H)	H

Ácido 15		20	264.14	(M+H)	H
Ácido 16		70	233.88	(M-1)	G
Ácido 17		62	282.19	(M-1)	H
Ácido 18		69	263.87, 265.92	(M+H)	H
Ácido 19		75	277.93, 279.88	(M+H)	H
Ácido 20		79	275.96, 277.85	(M+H)	H
Ácido 21		36	300.08	(M-1)	H
Ácido 22		62	217.92	(M-1)	G
Ácido 23		31	232.05	(M-1)	H
Ácido 24		36	245.98	(M-1)	H
Ácido 25		80	260.00	(M-1)	H
Ácido 26		83	258.03	(M-1)	H

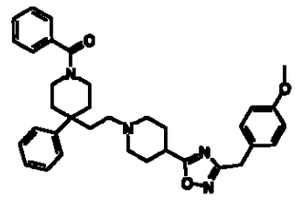
Ácido 27		62	260.02	(M-1)	H
Ácido 28		55	300.07	(M-1)	H
Ácido 29		47	316.03	(M-1)	H
Ácido 30		34	316.01	(M-1)	H
Ácido 31		48	236	(M-1)	G
Ácido 32		54	250	(M-1)	H
Ácido 33		58	264	(M-1)	H
Ácido 34		61	278	(M-1)	H
Ácido 35		66	278	(M-1)	H
Ácido 36		56	276	(M-1)	H
Ácido 37		39	279	(M-1)	G

Ácido 38		41	293	(M-1)	H
Ácido 39		33	307	(M-1)	H
Ácido 40		42	321	(M-1)	H
Ácido 41		38	321	(M-1)	H
Ácido 42		29	319	(M-1)	H
Ácido 43		61	250	(M-1)	G
Ácido 44		68	264	(M-1)	H
Ácido 45		62	278	(M-1)	H
Ácido 46		57	292	(M-1)	H

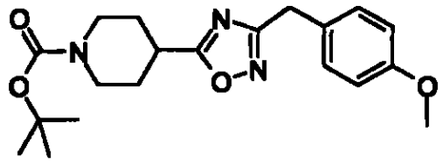
Ácido 47		65	292	(M-1)	H
Ácido 48		70	290	(M-1)	H
Ácido 49		49	230	(M-1)	G
Ácido 50		47	244	(M-1)	H
Ácido 51		53	258	(M-1)	H
Ácido 52		42	272	(M-1)	H
Ácido 53		51	272	(M-1)	H
Ácido 54		44	270	(M-1)	H

Ejemplo 368

1-benzoil-4-(2-{4-[3-(4-metoxibenzil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}u) etil)-4-fenilpiperidina



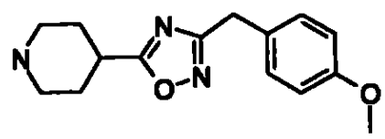
tert-butil 4-[3-(4-metoxibenzil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidina-1-carboxilato



Ácido 1-(tert-butoxicarbonil)piperidina-4-carboxílico (2.29 g, 10.0 mmoles) en 10 mL DMF se trata con 1,1'-carbonildiimidazola (1.62 g, 10 mmoles, 1 eq.) a temperatura ambiente por 30 min hasta que la evolución de CO_2 cesó. (1Z)-N'-hidroxi-2-(4-metoxifenil) etanimidamida [J. Med. Chem., 36 (11), 1529 (1993)] (10.0 mmoles, 1 eq.) se disuelve en 5 mL DMF y agrega a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calienta a 70°C por 6h después a 120°C por un adicional de 6h. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y enjuaga sucesivamente con agua, 1N ácido cítrico, $NaHCO_3$ saturado acuoso y salmuera. La fase orgánica se aísla, seca sobre $MgSO_4$, filtra y concentra para dar el compuesto del título como un aceite ámbar. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, 2H, J=8.5Hz), 6.88 (d, 2H, J=8.5Hz), 4.10 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.47 (s,9H). ES-

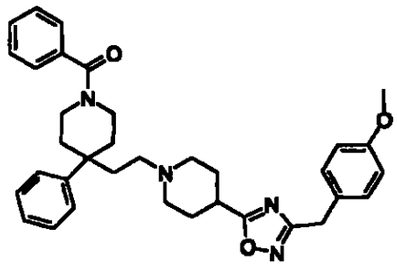
LCMS m/z 395.99 (M+Na).

4-[3-(4-metoxibenzil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidina



Tert-butil 4-[3-(4-metoxibenzil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidina-1-carboxilato se trata con 10 mL TFA/DCM (1:1) por 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra y el producto crudo se cristaliza de EtOAc/Et_2O, filtra y seca para dar la sal TFA de 4-[3-(4-metoxibenzil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidina como un sólido bronceado (1.23g, 3.17mmol, 32%, 3 etapas). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22 (d,2H, J=8.5Hz), 6.88 (d, 2H, J=8.5Hz), 4.00 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.43-3.29 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 2H). ES-LCMS m/z 274.30 (M+H).

1-benzoil-4-(2-{4-[3-(4-metoxibenzil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}etil)-4-fenilpiperidina

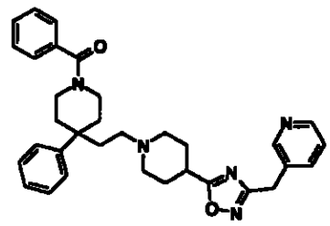


La sal TFA de 4-[3-(4-metoxibenzil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidina (29 mg, 0.076 mmol) se combina con (1-benzoil-4-fenilpiperidin-4-il)acetaldehído (21 mg, 0.069 mmol) en 2 mL DCM y trata con NaBH (OAc) 3 (43 mg, 0.203 mmol) a temperatura ambiente con agitación por 18h. 1 mL de $NaHCO_3$ saturado acuoso se agrega y

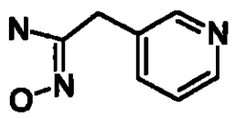
agita 1 h. La fase orgánica se separa y concentra. El producto crudo se purifica por HPLC para dar 1-benzoil-4-(2-{4-[3-(4-metoxibenzil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}etil)-4-fenilpiperidina (16.1 mg, 0.026 mmol, 38%) como la sal de formato. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.37 (m, 9H), 7.28 (m, 1H), 7.20 (d, 2H, J=8.8Hz), 6.86 (d, 2H, J=8.8Hz), 4.19 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.37-3.20 (m, 3H), 3.12-2.95 (m, 3H), 2.45- 1.73 (m, 13H). ES-LCMS m/z 565.29 (M+H). HRMS $C_{35}H_{40}N_4O_3$ m/z 565.3179 $(M+H)_{Cal}$ 565.3183 $(M+H)_{Obs.}$

Ejemplo 369

3-[(5-{1-[2-(1-benzoil-4-fenilpiperidin-4-il)etil]piperidin-4-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il) metil]piridina



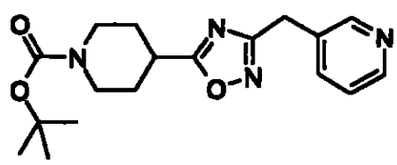
(1Z)-N'-hidroxi-2-piridin-3-iletanimidamida



Hidrocloruro de hidroxilamina (0.87 g, 0.0125 mmol) se agrega a 0.5M $NaOCH_3$ (25 mL, 0.0125 mmol) y agita a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se combina con piridin-3-ilacetonitrilo (1.18 g, 0.010 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo por 2h, agita a temperatura ambiente durante la noche y concentra para dar (1Z)-N'-hidroxi-2-piridin-3-

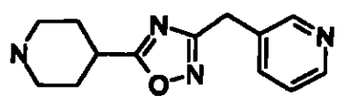
iletanimidamida cruda que se utilizó inmediatamente sin purificación. ES-LCMS m/z 152.18 (M+H).

tert-butil 4-[3-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidina-1-carboxilato



Ácido 1-(tert-butoxicarbonil)piperidina-4-carboxílico (2.29 g, 0.010 mmol) se trata con 1,1'-carbonildiimidazola (1.62 g, 0.010 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente por 30 min. Después de este periodo de activación, (1Z)-N'-hidroxi-2-piridin-3-iletanimidamida cruda (0.010 mmol) se agrega y la mezcla de reacción se calienta a 70°C por 6h seguido por 120°C por un adicional de 6h. La mezcla de reacción se enfría y se divide entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa, enjuaga sucesivamente con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, seca sobre $MgSO_4$, filtra y concentra para dar tert-butil 4-[3-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidina-1-carboxilato. ^1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8.61 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 7.67 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.28 (m, 1H), 4.20-4.05 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.47 (s, 9H). ES-LCMS m/z 367.36 (M+Na).

3-[(5-piperidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)]piridina

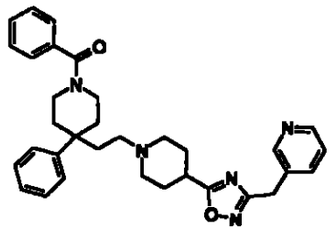


tert-Butil 4-[3-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-

il]piperidina-1-carboxilato se trata con 10 mL TFA/DCM (1:1) por 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra para dar la sal dl-TFA de 3-[(5-piperidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]piridina como un aceite ámbar (4.0 g, 8.47 mmol, 85%, 3 etapas). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.70 (d, 1H, J=5.0Hz), 8.51 (br.s, 1H), 8.18 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.75 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.44-3.30 (m, 3H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.93-1.80 (m, 2H).

Ejemplo 370

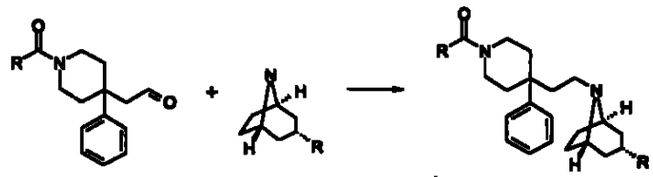
3-[(5-{1-[2-(1-benzoil-4-fenilpiperidin-4-il)etil]piperidin-4-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]piridina



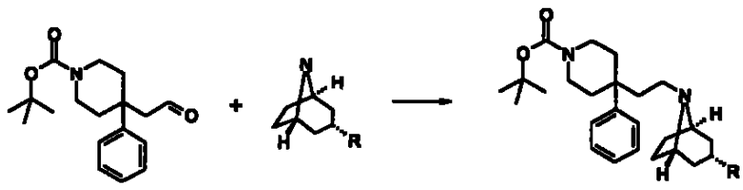
La sal TFA de 3-[(5-piperidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]piridina (27 mg, 0.076 mmol) se combina con (1-benzoil-4-fenilpiperidin-4-il)acetaldehído (21 mg, 0.069 mmol) en 2 mL DCM y trata con NaBH $(OAc)_3$ (43 mg, 0.203 mmol) a temperatura ambiente con agitación por 18h. 1 mL de $NaHCO_3$ acuoso saturado se agrega y agita 1 h. La fase orgánica se separa y concentra. El producto crudo se purifica por HPLC (MÉTODO) para dar 3-[(5-{1-[2-(1-benzoil-4-fenilpiperidin-4-il)etil]piperidin-4-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]piridina (14.2 mg, 0.024 mmol, 34%) como la salde formato. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.52-8.44 (m, 2H), 7.80 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.48-7.38

(m, 10H), 7.26 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.36-3.29 (m, 3H), 3.12-3.02 (m, 3H), 2.47-1.45 (m, 13H). ES-LCMS m/z 536.25 (M+H). HRMS $C_{33}H_{37}N_3O_2$ m/z 536.3026 $(M+H)_{Cal}$. 536.3018 $(M+H)_{Obs}$.

Método de Aminación Reductiva I

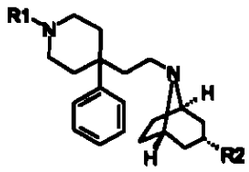


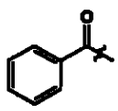
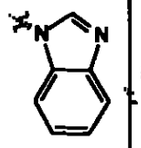
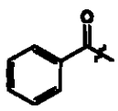
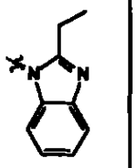
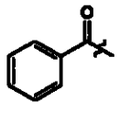
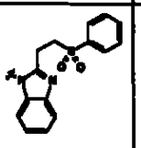
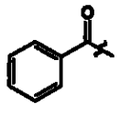
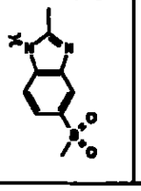
La sal TFA o HCl de la amina (390 µmoles) se combina con (1-benzoil-4-fenilpiperidin-4-il)acetaldehído (120 mg, 390 µmoles, 1 eq.) en 4mL DCE y/o 4mL DMF y trata con $NaBH(OAc)_3$ (585 µmoles, 1.5 eq.) con o sin TEA (780 µmoles, 2 eq.) a temperatura ambiente con agitación por 18h. La mezcla de reacción se concentra, disuelve en 5 mL DCM, y agita 1 h con 5 mL de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase orgánica se separa y concentra. El producto crudo se purifica ya sea por cromatografía instantánea de fase normal (SiO_2, $CHCl_3/CH_3OH$) o por HPLC dirigida por masa de fase inversa como se describe en Condiciones A HPLC Preparativas. Producciones y datos representativos se incluyen en las tablas acompañantes.

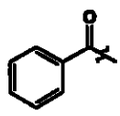
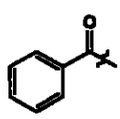
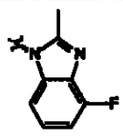
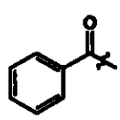
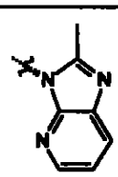
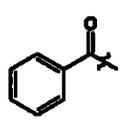
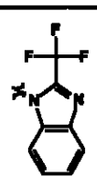
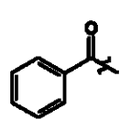
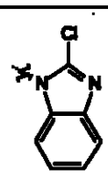
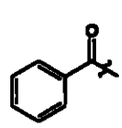
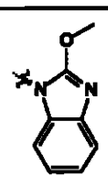
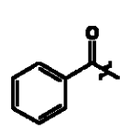
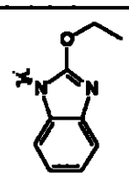


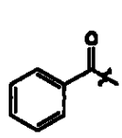
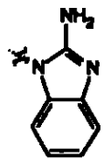
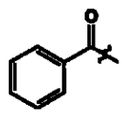
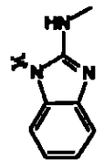
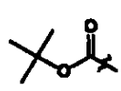
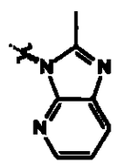
La sal HCL de la amina (1.66 mmoles) se combina con tert-butil 4-(2-oxoetil)-4-fenil piperidina-1-carboxilato (1.66 mmoles, 1

eq.) en 10 mL DCE y 10 mL DCM y trata con $NaBH(OAc)_3$ (2.49 mmoles, 1.5 eq.) con TEA (3.33 moles, 2 eq.) a temperatura ambiente con agitación por 18 h. La mezcla de reacción se enjuagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, la fase orgánica se separó, seco sobre $MgSO_4$, filtró y concentró. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea de fase normal (SiO_2, $CHCl_3/CH_3OH$) para dar el producto deseado. Las producciones y datos representativos se incluyen en las tablas acompañantes.



Ejemplo #	Amina #	R1	R2	% Prod	resultado LCMS	Ion	Método
371	Amina 1			55	519.32	(M+H)	I
372	Amina 2			17	547.35	(M+H)	I
373	Amina 3			26	687.30	(M+H)	I
374	Amina 4			64	611.26	(M+H)	I

375	Amine 5			53	551.18	(M+H)	I
376	Amine 6			50	551.18	(M+H)	I
377	Amine 7			52	534.19	(M+H)	I
378	Amine 8			57	587.14	(M+H)	I
379	Amine 9			7	553.12	(M+H)	I
380	Amine 10			37	549.38	(M+H)	I
381	Amine 11			22	583.40	(M+H)	I

382	Amina 12			11	534.43	(M+H)	I
383	Amina 13			42	548.36	(M+H)	I
384	Amina 14			68	530.21	(M+H)	J

Los datos analíticos adicionales de los compuestos seleccionados de la tabla anterior:

Ejemplo 371

Endo 1-{8-[2-(1-benzoil-4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azaabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.51-7.28 (m, 13H), 4.80 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.35-3.22 (m, 2H), 2.74-1.67 (m, 16H). HRMS $C_{34}H_{38}N_4O$ m/z 519.3124 $(M+H)_{Cal.}$; 519.3110 (M+H)Obs..

Ejemplo 372

Endo-1-{8-[2-(1-benzoil-4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-2-etil-1H-benzimidazola

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.35 (t, J=7.8 Hz, 3H), 1.76-2.53 (m, 16H), 2.89 (q, J=7.7Hz, 2H), 3.31-3.46 (m, 4H), 3.62 (m,

1H), 4.19 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 7.17-7.29 (m, 3H), 7.39-7.49 (m, 10H), 7.57 (m, 1H).

Ejemplo 380

Endo-1-{8-[2-(1-benzoil-4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metoxi-1H-benzimidazola

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.39 (m, 10H), 7.32 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 4.81 (pent, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.35-3.27 (m, 2H), 2.65-1.79 (m, 16H). ES-LCMS m/z 549.38 (M+H). HRMS $C_{35}H_{40}N_4O_2$ m/z 549.3230 $(M+H)_{Cal.}$; 549.3217 $(M+H)_{Obs.}$

Ejemplo 381

Endo-1-{8-[2-(1-benzoil-4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-2-etoxi-1H-benzimidazola

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.51-7.39 (m, 10H), 7.32 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 4.85 (pent, 1H), 4.57 (q, 2H, J = 7.0Hz), 4.23 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.35-3.27 (m, 2H), 2.65-1.79 (m, 16H). ES-LCMS m/z 563.40 (M+H). HRMS $C_{36}H_{42}N_4O_2$ m/z 563.3386 $(M+H)_{Cal.}$; 563.3368 $(M+H)_{Obs.}$

Ejemplo 382

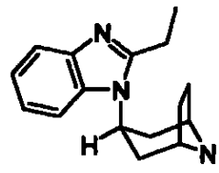
Endo-1-{8-[2-(1-benzoil-4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazol-2-amina

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.48-7.40 (m, 9H), 7.28 (m, 3H), 7.13 (m, 2H), 4.61 (pent, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.39-3.27 (m,4H), 2.48-1.65 (m, 16H). HRMS $C_{34}H_{39}N_5O$ m/z 534.3233 $(M+H)_{Cal.}$; 534.3241 $(M+H)_{Obs.}$

Preparación de Aminas 1-14:

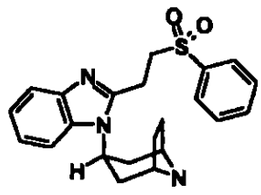
Amina 1: preparada por el procedimiento de literatura descrito en WO 00/38680.

Amina 2: *Endo-1-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-etil-1H-benzimidazola*



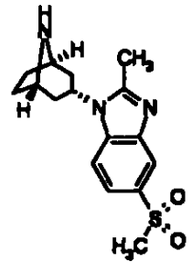
Endo-tert-butil 3-[(2-aminofenil)amino]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (WO 00/38680) (2.5 g, 7.80 mmol) se trata con 20 mL 1,1,1-trietoxipropano a reflujo por 3h. La mezcla de reacción se concentra hasta secarse, redisuelve en CH_3OH (10 mL), y trata con 6N HCl a reflujo por 1 h. La mezcla de reacción se concentra hasta secarse, acanala con EtOH, y tritura con EtOH para dar un sólido que se filtra y seca para dar la sal HCl de endo-1-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-etil-1H-benzimidazola (1.35 g, 4.11 mmol, 53%) como un sólido gris. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.72-7.65 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 2H), 4.99 (m, 1H) 4.19 (m, 2H), 3.10 (q, 2H, J=7.6Hz), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.40-2.18 (m, 6H), 1.35 (t, 3H, J=7.6Hz). ES- LCMS m/z 256.07 (M+H).

Amina 3: *Endo-1-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-[2-(fenilsulfonil)etil]-1H-benzimidazola*

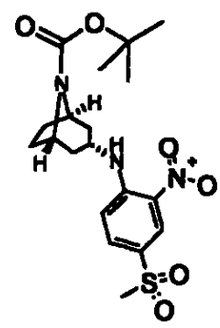


Endo-tert-butil 3-[(2-aminofenil)amino]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (WO 00/38680) (1.8 g, 5.70 mmol) se trata con 20 mL [(3,3,3-trietoxipropil)sulfonil]benceno a 150°C por 3h. La mezcla de reacción se concentra hasta secarse, redisuelve en CH_3OH (10 mL), y trata con 6N HCl a reflujo por 1 h. La mezcla de reacción se concentra hasta secarse, acanala con EtOH, y tritura con EtOH para dar un sólido que se filtra y seca para dar la sal di-HCl de endo-1-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-[2-(fenilsulfonil)etil]-1H-benzimidazola (1.68 g, 3.59 mmol, 63%) como un sólido gris. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.72-7.69 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 3H), 7.36 (m, 2H), 4.99 (m, 1H) 4.19 (m, 2H), 3.93 (t, 2H, J=7. 0Hz), 3.63 (t, 2H, *J*=7. 0Hz), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.33-2.15 (m, 6H). ES-LCMS m/z 396.14 (M+H).

Amina 4: ***Endo-1-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-5-(metilsulfonil)-1H-benzimidazola***

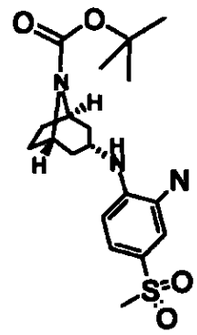


Endo-tert-butil (1R,5S)-3-{[4-(metilsulfonil)-2-nitrofenil]amino}3-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato



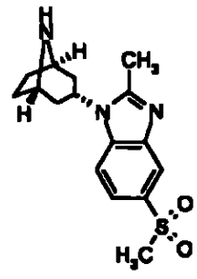
Endo-tert-butil (1R,5S)-3-amino-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (WO 00/38680) (1.5 g, 6.66 mmoles) se trata con 1-fluoro-4-(metilsulfonil)-2-nitrobenceno (1.46 g, 1 eq.) en 10 mL NMP con DIPEA (947 mg, 1.1 eq.) a 70°C por 3h. La mezcla de reacción se diluye con 5 mL NMP, enfría a temperatura ambiente, y agua se agrega a nebulosidad incipiente. La mezcla de reacción se agita hasta que un precipitado pesado se forma. El precipitado se filtra, enjuaga sucesivamente con NMP/agua (1:1) y agua, y seca al aire para dar endo-tert-butil (1R,5S)-3-{[4-(metilsulfonil)-2-nitrofenil]amino)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (2.21 g, 78%) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, 1H, J=7.0Hz), 8.53 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.94 (dd, 1H, J=9.2, 2.0Hz), 7.17 (d, 1H, J=9.3Hz), 4.11 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.94 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.42 (s,9H).

Endo-tert-butil (1R, 5S)-3-{[2-amino-4-(metilsulfonil)fenil]amino}-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato



Endo-tert-butil (1R,5S)-3-{[4-(metil sulfonil)-2-nitrofenil]amino)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (2.21 g, 5.19 mmoles) se somete a hidrogenación catalítica con 10% Pd/C (260 mg) en EtOH/EtOAc (1:1, 100 mL) bajo 1 atm H_2(g) por 16h. El catalizador se filtra y el filtrado se concentra en un aceite morado que se lleva a la siguiente etapa sin caracterización adicional.

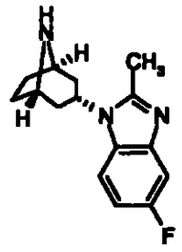
Endo-1-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-5-(metilsulfonil)-1H-benzimidazola



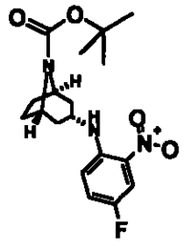
Endo-tert-butil (1R,5S)-3-{[2-amino-4-(metilsulfonil)fenil]amino}-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato se trata con 1,1,1-trietoxietano a reflujo por 2h. La mezcla de reacción se concentra hasta secarse, redisuelve en CH_3OH (10 mL), y trata con 6N HCl a reflujo por 1 h. La mezcla de reacción se concentra hasta secarse, acanala con EtOH, y tritura con EtOH para dar un sólido que

se filtra y seca para dar la sal di-HCl de endo-tert-butil (1R,5S)-3-{[2-amino-4-(metilsulfonil)fenil]amino}-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato como un sólido gris. ^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ 8.27 (m, 1H), 7.98-7.89 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.35-2.15 (6H).

Amina 5: ***Endo-1-[(1R, 5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-5-fluoro-2-metil-1H-benzimidazola***



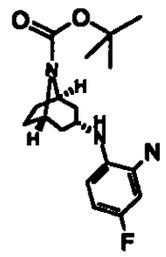
Endo-tert-butil (1R,5S)-3-[(4-fluoro-2-nitrofenil)amino]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato



Endo-tert-butil (1R,5S)-3-amino-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (WO 00/38680) (2.0 g, 8.88 mmoles) se trata con 1,4-difluoro-2-nitrobenceno (1.41 g, 1 eq.) en 10 mL NMP con DIPEA (1.26 g, 1.1 eq.) a 70°C por 16h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y agua (4 mL) se agrega a nebulosidad incipiente. La mezcla de reacción se agita hasta que se forma un precipitado pesado. El precipitado se filtra, enjuaga sucesivamente

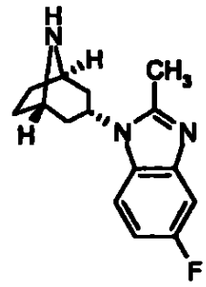
con NMP/agua (1: 1) y agua, y seca al aire para dar tert-butil (1R,5S)-3-[(4-fluoro-2-nitrofenil)amino]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato como un sólido naranja (2.74g, 7.50 mmoles, 84%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, 1H, J=5.7Hz), 7.93 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 4.29 (m, 3H), 3.91 (m, 1H), 2.40-2.29 (m, 2H), 2.15-2.01 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

Endo-tert-butil (1R,5S)-3-[(2-amino-4-fluorofenil)amino]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato



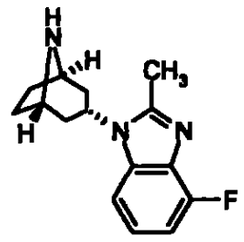
Endo-tert-butil (1R,5S)-3-[(4-fluoro-2-nitrofenil)amino]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (2.74 g, 7.50 mmoles) se somete a hidrogenación catalítica con 10% Pd/C (300 mg) en EtOH/EtOAc (1:1,80 mL) bajo 1 atm H_2(g) por 16h. El catalizador se filtra y el filtrado concentra para dar el compuesto del título (2.57 g, 100%) como una espuma blanca. ES-LCMS m/z 336.26 (M+H).

Endo-1-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-5-fluoro-2-metil-1H benzimidazola



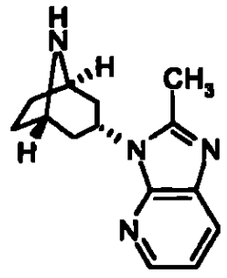
Endo-tert-butil (1R,5S)-3-[(2-amino-4-fluorofenil)amino]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato se trata con 1,1, 1-trietoxietano y una cantidad catalítica de ácido sulfónico canfor a reflujo por 3h. La mezcla de reacción se concentra hasta secarse, redisuelve en CH_3OH (10 mL), y trata con 6N HCl a reflujo por 1 h. La mezcla de reacción se concentra hasta secarse, acanala con EtOH, y tritura con EtOH para dar un sólido que se filtra y seca para dar la sal di-HCl de endo-1-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-5-fluoro-2-metil-1H-benzimidazola como un sólido gris. ES-LCMS m/z 260.27 (M+H).

Amina 6: ***Endo-1-[(1R, 5S)-8-azabiciclo[3.2 1]oct-3-il]-4-fluoro-2-metil-1H-benzimidazola***



Preparada de acuerdo al método de Amina 5 de 1,3-difluoro-2- nitrobenceno. ES-LCMS m/z 260.24 (M+H).

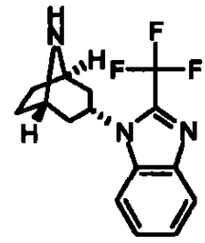
Amina 7: ***Endo-3-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-3H-imidazo[4, 5-b]piridina***



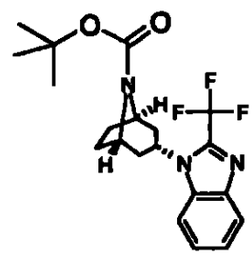
Preparada de acuerdo al método de Amina 5 de 2-cloro-3-

nitropiridina. ES-LCMS m/z 243.22 (M+H).

Amina 8: ***Endo-1-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(trifluorometil)-1H-benzimidazola***



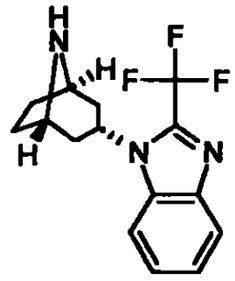
Endo-tert-butil (1R,5S)-3-[2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-1-il]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato



A una solución de ácido trifluoroacético (496 mg, 4.35 mmoles) en 5 mL DMF se agrega CDI (4.35 mmoles, 1 eq.) y agita 30 min a temperatura ambiente hasta que la evolución CO_2 cesó. La mezcla de reacción se enfría entonces en un baño frío y Endo-tert-butil 3-[(2-aminofenil)amino]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (WO 00/38680) (1.38 g, 4.35 mmoles, 1 eq.) disuelto en 10mL DMF se agrega lentamente. La mezcla de reacción se agita 30 min a 0°C y después se calienta a temperatura ambiente y agita por 30 min. La mezcla de reacción se calienta entonces a 80°C por 16h. La mezcla de reacción se concentra, disuelve en DCM, enjuaga sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado y agua (3x). La fase orgánica se

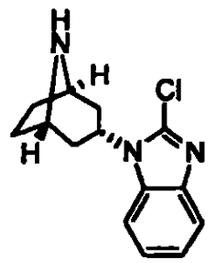
separa, seca sobre $MgSO_4$ y concentra. Una mayor impureza se remueve por precipitación con Et_2O, filtra, y el filtrado se concentra hasta secarse. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea de fase normal (SiO_2, 10→40% EtOAc/Hexanos) para dar Endo-tert-butil (1R,5S)-3-[2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-1-il]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (0.36 g, 0.91 mmoles, 21%). ES-LCMS m/z 396.27 (M+H).

Endo-1-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(trifluorometil)-1H-benzimidazola

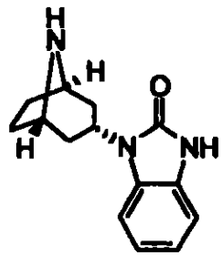


Endo-tert-butil (1R,5S)-3-[2-(trifluoro-metil)-1H-benzimidazol-1-il]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (330 mg, 0.84 mmoles) se disuelve en 6 mL DCM y trata con 4 mL 4N HCl en Dioxano a temperatura ambiente por 30 minutos. Un precipitado sólido de la mezcla de reacción y se filtra para dar la sal HCl de Endo-1-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(trifluorometil)-1H-benzimidazola (260 mg, 0.78 mmoles, 94%) como un sólido rosa. ES-LCMS m/z 295.67 (M+H).

Amina 9: ***Endo-1-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-cloro-1H-benzimidazola***



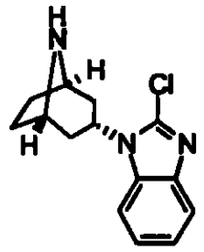
Endo-1-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona



El compuesto del título se obtiene como un producto principal de la reacción de Endo-tert-butil 3-[(2-aminofenil)amino]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (WO 00/38680) (1.7 g, 5.36 mmol) con 1-(trietoximatoxi)etano (5 mL) a 150°C por 3h, seguido por concentración, disolución en CH_3OH (10 mL), y tratamiento con 6N HCl a reflujo por 1 h. La mezcla de reacción se concentra hasta secarse, acanala con EtOH, y tritura con EtOH para dar un sólido que se filtra y seca para dar la sal HCl de Endo-1-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (0.73 g, 3.00 mmoles, 56%). ES-LCMS m/z 244.00 (M+H).

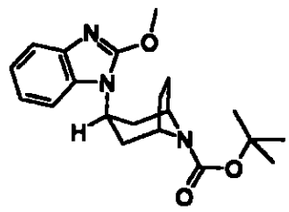
Endo-1-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-cloro-1H-benzimidazole

295



Endo-1-((1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (0.73 g, 3.00 mmoles) se trata con 5 mL $POCl_3$ con una cantidad catalítica de DMAP a reflujo por 12h. La reacción se enfría y extingue con adición lenta de 6N NaOH hasta que pH fue básico. La mezcla de reacción se extrae con DCM, seca sobre $MgSO_4$, filtra y concentra para dar Endo-1-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-cloro-1H-benzimidazola impura como una espuma bronceada. La amina cruda se utilizó como es. ES-LCMS m/z 262.23 (M+H).

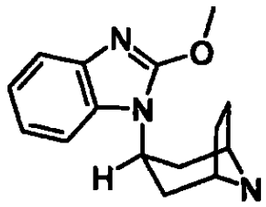
Amina 10: ***Endo-1-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metoxi-1H-benzimidazola*** ***Endo-tert-butil 3-(2-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato***



Endo-tert-butil 3-[(2-aminofenil)amino]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (WO 00/38680) (1.0 g, 3.15 mmol) se trata con 5 mL ortocarbonato de tetrametil a reflujo por 40h. La mezcla de reacción se concentra hasta secarse y purifica por

cromatografía instantánea en gel de sílice eluido con 20% EtOAc en hexanos para dar Endo-tert-butil 3-(2-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (0.50 g, 1.40 mmol, 44%) como un aceite naranja. ES-LCMS m/z 358.11 (M+H).

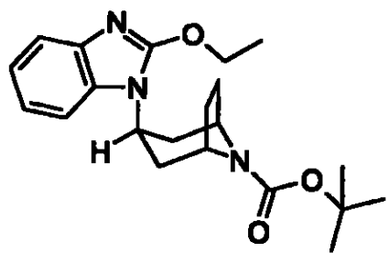
Endo-1-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metoxi-1H-benzimidazola



Tert-butil 3-(2-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (0.50 g, 1.40 mmol) suspendido en DCM (2 mL) se trata con TFA (1 mL) a temperatura ambiente por 5 min. La mezcla de reacción se concentra hasta secarse y el producto se cristaliza de EtOAc/Et_2O para dar la sal di-TFA de Endo-1-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metoxi-1H-benzimidazola (340 mg, 0.722 mmol, 51 %) como un sólido bronceado.

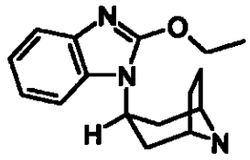
^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.35 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.08-4.00 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.17-2.02 (m, 6H). ES-LCMS m/z 258.02 (M+H).

Amina 11: *Endo-1-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-etoxi-1H-benzimidazola* *Endo-tert-butil 3-(2-etoxi-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato*



Endo-tert-butil 3-[(2-aminofenil)amino]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (WO 00/38680) (1.7 g, 5.36 mmol) se trata con 10 mL carbonato de tetraetil a reflujo por 16h. La mezcla de reacción se concentra hasta secarse y purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice eluida con DCM seguido por 20% EtOAc en hexanos para dar Endo-tert-butil 3-(2-etoxi-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (1.15 g, 3.10 mmol, 58%) como un aceite ámbar. ES-LCMS m/z 372.19 (M+H).

Endo-1-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-etoxi-1H-benzimidazola

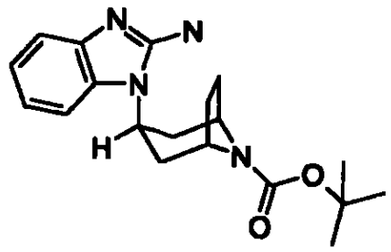


Endo-tert-butil 3-(2-etoxi-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (1.15 g, 3.10 mmol) suspendido en DCM (4 mL) se trata con TFA (1 mL) a temperatura ambiente por 5 min. La mezcla de reacción se concentra hasta secarse y el producto se cristaliza de EtOAc/Et_2O para dar la sal di-TFA de Endo-1-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-etoxi-1H-benzimidazola (715 mg, 1.43 mmol, 46%) como un polvo blanco. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.36 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.43 (q, 2H,

J=7.1Hz), 4.00 (m, 2H), 2.54-2.43 (m, 2H), 2.16-2.00 (m, 6H). ES-LCMS m/z 272.05 (M+H).

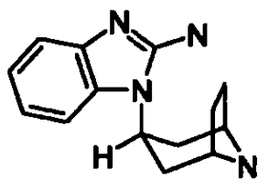
Amina 12: *Endo-1-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazol-2-amina*

Endo-tert-butil 3-(2-amino-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato



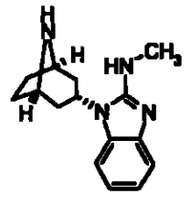
Endo-tert-butil 3-[(2-aminofenil)amino]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (WO 00/38680) (2.5 g, 7.88 mmol) se trata con BrCN (0.92 g, 8.66 mmol) en CH_3OH (30 mL) a reflujo por 3h y concentra para dar endo-tert-butil 3-(2-amino-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (2.30 g, 6.73 mmol, 85%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15 (d, 2H, J=7.6 Hz), 6.97-6.86 (m, 2H), 6.21 (s, 2H), 4.34 (m, 2H), 4.22 (pent, 1H), 2.42-2.32 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 6H), 1.44 (s, 9H). ES-LCMS m/z 343.12 (M+H).

Endo-1-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazol-2-amina

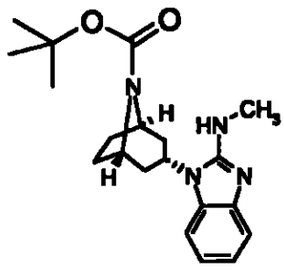


Endo-tert-butil 3-(2-amino-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (0.244 g, 0.713 mmol) vsuspendido en DCM (2 mL) se trata con TFA (2 mL) a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla de reacción se concentra hasta secarse y el producto se cristaliza de EtOAc para dar la sal di-TFA de Endo-1-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazol-2-amina (320 mg, 0.681 mmol, 95%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.40-7.20 (m, 4H), 4.66-4.49 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.29-2 11 (m, 6H). ES-LCMS m/z 243.04 (M+H).

Amina 13: ***Endo-1-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-N-metil-1H-benzimidazol-2-amina***



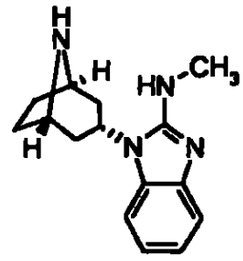
Endo-tert-butil (1R,5S)-3-[2-(metilamino)-1H-benzimidazol-1-il]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato



Endo-tert-butil 3-[(2-aminofenil)amino]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (WO 00/38680) (900 mg, 2.83 mmol) en THF se trata con isocianato de metilo (230 mg, 3.15

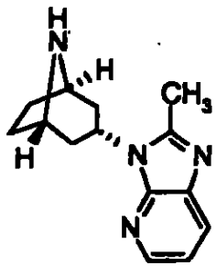
mmoles, 1.1 eq.) a 0°C por 1 h seguido por 16h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra, redisuelve en 7mL DMF y trata con hidrocloruro 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (815 mg, 1.5 eq.) a temperatura ambiente por 16h. La mezcla de reacción se concentra, disuelve en EtOAc, enjuaga sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado, agua (3x), y salmuera. La fase orgánica se separa, seca sobre $MgSO_4$ y concentra para dar el producto deseado, endo-tert-butil (1R,5S)-3-[2-(metilamino)-1H-benzimidazol-1-il]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato. ES-LCMS m/z 357.15 (M+H).

Endo-1-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-N-metil-1H-benzimidazol-2-amina

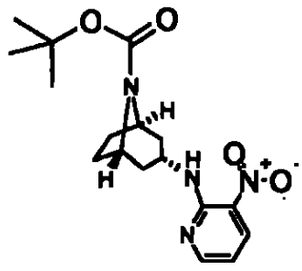


Endo-tert-butil (1R,5S)-3-[2-(metilamino)-1H-benzimidazol-1-il]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato se disuelve en 3 mL CH3OH y trata con 3 mL 4N HCl en Dioxano a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra y tritura con EtOH, filtra, y seca para dar la sal di-HCl de Endo-1-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-N-metil-1H-benzimidazol-2-amina (201 mg, 0.61 mmoles, 60%) como un sólido rosa. ES-LCMS m/z 257.04 (M+H).

Amina 14: *Endo-3-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina*



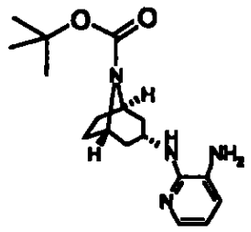
Endo-tert-butil (1R,5S)-3-[(3-nitropiridin-2-il)amino]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato



Endo-tert-butil (1R,5S)-3-amino-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (WO 00/38680) (8.64 g, 38.3 mmoles) se trata con 2-cloro-3-nitropiridina (6.08 g, 1 eq.) en 50 mL NMP con DIPEA (10.9 g, 2.2 eq.) a 70°C por 16h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y agua (60 mL) se agrega a nebulosidad incipiente. La mezcla de reacción se agita hasta que se forma un precipitado pesado. El precipitado se filtra, enjuaga sucesivamente con NMP/agua (1:1) y agua, y seca al aire para dar endo-tert-butil (1R,5S)-3-[(3-nitropiridin-2-il)amino]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato como un sólido café (11.5 g, 33.0 mmoles, 86%).

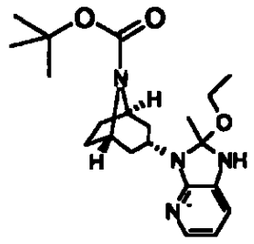
Endo-tert-butil (1R,5S)-3-[(3-aminopiridin-2-il)amino]-8-

azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato



Endo-tert-butil (1R,5S)-3-[(3-nitropiridin-2-il)amino]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (5.17 g, 14.8 mmoles) se somete a hidrogenación catalítica con 10% Pd/C (500 mg) en EtOH/EtOAc (1:1,200 mL) bajo 1 atm H_2(g) por 16h. El catalizador se filtra y el filtrado se concentra para dar Endo-tert-butil (1R,5S)-3-[(3-aminopiridin-2-il)amino]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato como una espuma café y se utilizó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

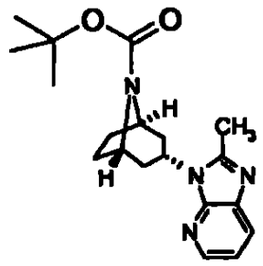
Endo-tert-butil (1R,5S)-3-(2-etoxi-2-metil-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato



Endo-tert-butil (1R,5S)-3-[(3-aminopiridin-2-il)amino]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (2.85 g, 8.52 mmoles) se trata con 1,1,1-trietoxietano y una cantidad catalítica de ácido sulfónico canfor a reflujo por 3h. La mezcla de reacción se concentra hasta secarse, disuelve en EtOAc, enjuaga con $NaHCO_3$ acuoso saturado, la

fase orgánica se separa, seca sobre $MgSO_4$, filtra y concentra. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea de fase normal (SiO_2, 10→40% EtOAc/hexanos) para dar endo-tert-butil (1R,5S)-3-(2-etoxi-2-metil-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (2.66 g, 6.84 mmoles, 80%). ES-LCMS m/z 411.08 (M+Na).

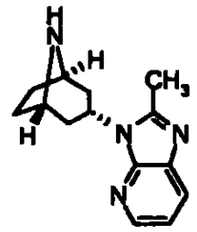
Endo-tert-butil (1R,5S)-3-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato



Endo-tert-butil (1R,5S)-3-(2-etoxi-2-metil-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (2.66 g, 6.84 mmoles) y una cantidad catalítica de ácido sulfónico canfor se combinan en NMP a 150°C por 12h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, diluye con EtOAc, enjuaga sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera (5x). La fase orgánica se separa, seca sobre $MgSO_4$, filtra y concentra. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea de fase normal (SiO_2, EtOAc) para dar Endo-tert-butil (1R,5S)-3-(2-metil-3H-imidazo[4, 5-b]piridin-3-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (1.60 g, 4.67 mmoles, 68%). ES-LCMS m/z 343.24 (M+H).

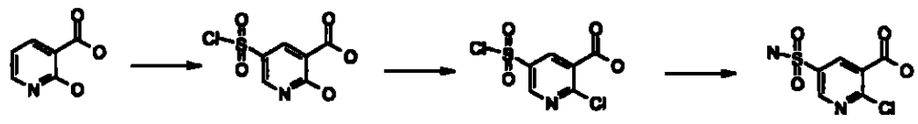
Endo-3-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-3H-imidazo[4,5-

b]piridina



Endo-tert-butil (1R,5S)-3-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (1.60 g, 4.67 mmoles) se disuelve en 15 mL DCM y trata con 4 N HCl en dioxano a temperatura ambiente por 30 min. Un precipitado es formado directamente de la mezcla de reacción y se filtra y seca para dar la sal HCl de Endo-3-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-3H-imidazo[4, 5-b]piridina como un sólido café. ES-LCMS m/z 243.22 (M+H).

<u>Síntesis de ácido 5-(aminosulfonil)-2-cloronicotínico</u>



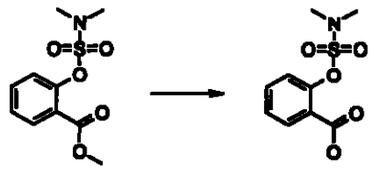
Ácido 2-hidroxinicotínico (10.0 g, 71.8 mmol) se disuelve en 25 ml de ácido clorosulfónico y calienta a 160°C durante la noche. Después de enfriar la reacción se vierte lentamente en hielo y agita en un baño frío hasta que un precipitado blanco se forma. El sólido se filtra y seca al vacío para proporcionar 7.55 g de ácido 5-(clorosulfonil)-2-hidroxinicotínico (44% producción). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.9 (dd, J=2.5, 0.7Hz, 1H) 8.4 (dd, J=2.6,

0.7Hz, 1H).

Ácido 5-(clorosulfonil)-2-hidroxinicotínico (500 mg, 2.10 mmol) fue suspendido en 5 ml de $POCl_3$ en tubo sellado y calienta a 130°C hasta que todo el sólido se disolvió. La reacción se enfría a 0°C y vierte en hielo y agita hasta que un sólido se forma. El sólido blanco filtrado se seca para proporcionar ácido 2-cloro-5-(clorosulfonil)nicotínico. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ ppm 8.9 (d, J=2.6Hz, 10H), 9.3 (d, J=2.6Hz, 10H).

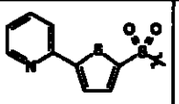
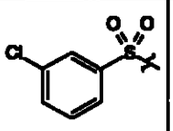
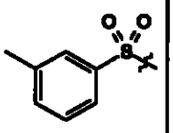
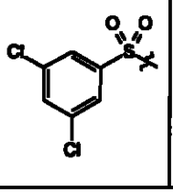
Ácido 2-cloro-5-(clorosulfonil)nicotínico (400 mg, 1.56 mmol) se agita en una mezcla de hielo e hidróxido de amonio en exceso se agrega a 0°C y agita hasta que todo el hielo se funde. La solución resultante se evapora para proporcionar un sólido blanco ácido 5-(aminosulfonil)-2-cloronicotínico. MS ES+ 237 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 8.1 (dd, J=2.6, 0.9Hz, 1H), 8.6 (m, 1H).

Ácido 2-{[(dimetilamino)sulfonil]oxi}benzóico



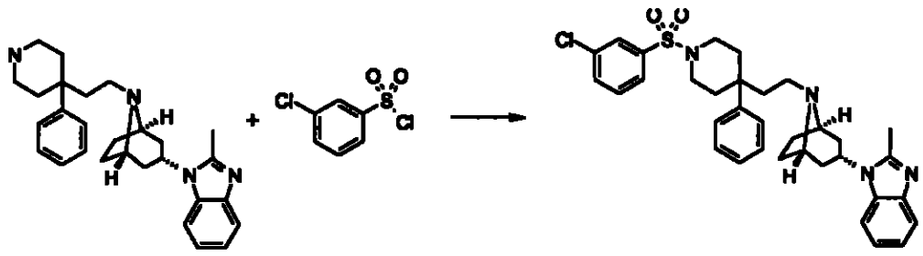
Metil 2-{[(dimetilamino)sulfonil]oxi} benzoato (325.0 mg, 1.253 mmol) se disuelve en 2 ml de 1,4-dioxano y 2 ml de 1M LiOH se agrega. La solución resultante se agita durante la noche a 45°C. La mezcla de reacción se enjuaga con DCE y separa utilizando una fritura hidrofóbica. La capa acuosa se acidifica para dar a sólido

blanco que se filtra y seca para proporcionar 244.4 mg (80% producción) de ácido 2-{[(dimetil-amino)sulfonil]oxi} benzóico.

Ejemplo	Fuente de ácido	R	X	Y	% prod.	resultado LCMS	Ion	Método
Ejemplo 386	Comercial		H	C	34	652	(M+H)	sulfonil
Ejemplo 388	Comercial		H	C	21	603	(M+H)	sulfonil
Ejemplo 343	Comercial		H	C	41	583	(M+H)	sulfonil
Ejemplo 387	Comercial		H	C	74	637	(M+H)	sulfonil

Ejemplo 386

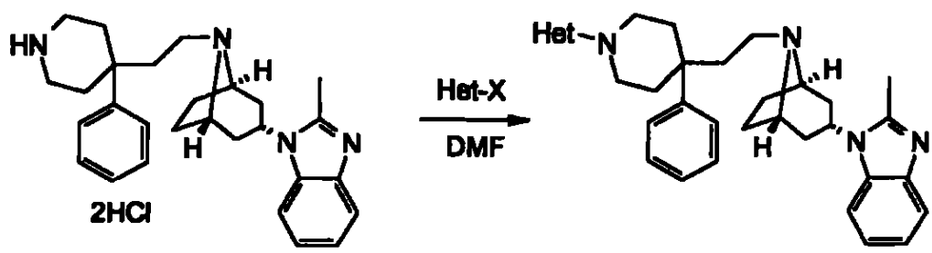
1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(3-clorofenil)sulfonil]-4-fenil-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



Cloruro 3-clorobencenosulfonil (31.6 mg, 0.122 mmol) se agrega a una solución de 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (50.0 mg,

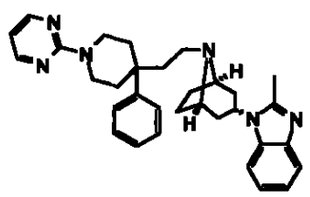
0.117 mmol) y diisopropiletelamina (44.9 mg, 0.348 mmol) en DCM. La reacciones se enfrían con $NaHCO_3$ sa. y se separan con una fritura hidrofóbica. Cromatografía instantánea en silice 0 a 10% MeOH en EtOAc proporcionó 1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(3-clorofenil)sulfonil]-4-fenil-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola 14.7 mg (20% producción). MS ES+ 603 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1.6 (m, 2H), 1.7 (m, 4H), 1.9 (m, 8H), 2.4 (m, 4H), 2.6 (s, 3H), 2.8 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 7.2 (m, 5H), 7.3 (m, 3H), 7.4 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.6 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.7 (m, J=1.8, 1. 8Hz, 1H).

Esquema general hacia derivados de pirimidinil y tetrahidro-biimidazolil de 2-Metil-1-{8-[2-(4-Fenilpiperidin-4-il)-etil]-8-Azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-Benzimidazola



Ejemplo 388

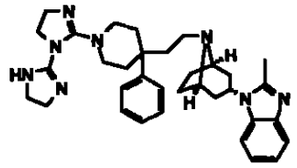
Preparación de 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-1-pirimidin-2-ilpiperidin-4-il)-etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola



A una solución agitada de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25.3 mg, 0.05 mmol) en N,N-dimetilformado (2 mL) se agrega 2-cloropirimidina (8.6 mg, 0.075 mmol) y trietilamina (21 µL, 0.15 mmol). La mezcla resultante se agita a 80°C por 2.5 horas. Después de la evaporación del solvente, el producto crudo se purifica directamente por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10% trietilamina en metanol para proporcionar 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-1-pirimidin-2-ilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola como sólido amorfo (16.2 mg, 65%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, J=6. 0Hz, 2H), 7.67 (dd, J=2.6, 7.0Hz, 1H), 7.39-7.37 (m, 4H), 7.35-7.22 (m, 3H), 7.21-7.14 (m, 2H), 6.45 (t, J= 4.7Hz, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.17-4.09 (m, 2H), 3.61-3.52 (m, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.44-2.33 (m, 2H), 2.29-2.22 (m, 2H), 1.97-1.85 (m, 10H), 1.62 (d, J=7.7Hz, 2H). HRMS *m/z* $(M+H)^+$ calcd:507.3236; obsd:507.3248.

Ejemplo 389

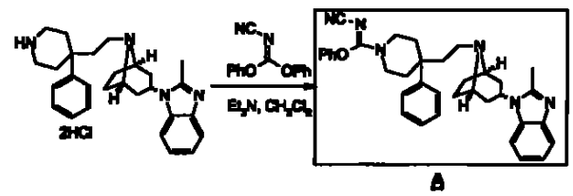
Preparación de 2-metil-1-(8-{2-[4-fenil-1-(4,4',5,5'-tetrahidro-1'H-1,2'-biimidazol-2-il)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola



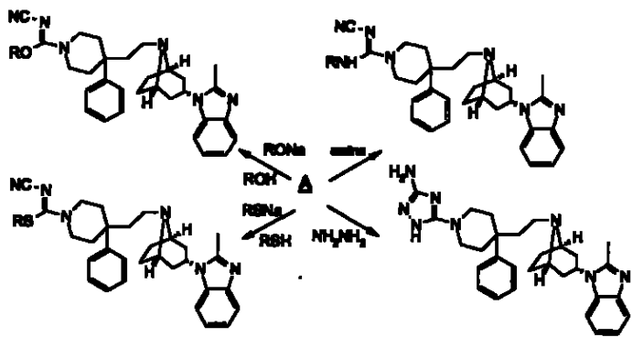
2-Metil-1-(8-{2-[4-fenil-1-(4,4',5,5'-tetrahidro-1'H-1,2'-biimidazol-2-il)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-

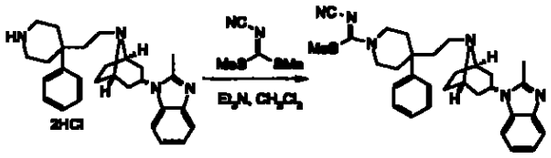
benzimidazola (16 mg, 58%) se obtiene como sólido amorfo de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25.3 mg, 0.05 mmol) y hidroyoduro 2-metiltio-2-imidazolina (24.4 mg, 0.1 mmol) por el procedimiento similar señalado en el ejemplo 388. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68-7.65 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.31- 7.25 (m, 4H), 7.21-7.12 (m, 2H), 5.87 (br, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 2H), 3.17-3.65 (m, 6H), 3.32-3.26 (m, 4H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.42-2.32 (m, 2H), 2.25-2.19 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 10H), 1.62 (d, J=7.9Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd: 565.3767, obsd:565.3755.

<u>Preparación de Carboximidoato, Carboximidamida y Carbimdo-tioato Derivados de 2-Metil-1-{8-[2-(4-Fenilpiperidin-4-il)etil]-8-Azabiciclo-[3.2.1]oct-3-il}-1H-Benzimidazola</u>



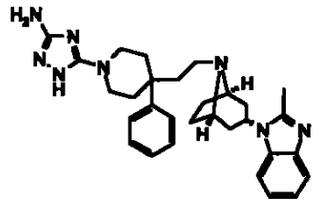
A





Ejemplo 390

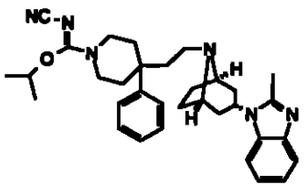
Preparación de 5-(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3-amina



A una solución agitada de fenil N-ciano-4-{2-[3-(2-metil-1H- benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboximidoato (18 mg, 0.031 mmol) en alcohol isopropílico (1 mL) se agrega hidrazina (3.6 µL, 0.11 mmol). La mezcla resultante se agita entonces a 80°C por 4 horas. Después de la evaporación de los solventes, el residuo se purifica por cromatografía instantánea para proporcionar 5-(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3-amina como sólido blanco (12.5 mg, 79%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67-7.64 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 5H), 7.25-7.13 (m, 3H), 4.66-4.55 (m, 2H), 4.28 (br, 2H), 3.56-3.49 (m, 3H), 3.27-3.21 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.42-2.22 (m, 4H), 1.96-1.82 (m, 9H), 1.64-1.62 (m, 2H). HRMS *m/z* $(M+H)^+$ calcd:511.3298, obsd:511. 3289.

Ejemplo 391

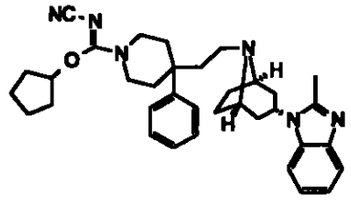
Preparación de isopropil N-ciano-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil-4-fenilpiperidina-1-carboximidoato



Isopropil N-ciano-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboximidoato (13 mg, 92%) se obtiene como sólido amorfo de fenil N-ciano-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboximidoato (15 mg, 0.026 mmol) y isopropóxido de sodio por el procedimiento similar señalado en el ejemplo 7. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 4H), 7.19-7.13 (m, 2H), 5.30-5.22 (m, 1H), 4.69 (br, 1H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.38- 3.20 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.41-2.14 (m, 4H), 1.94-1.68 (m, 12H), 1.32 (d, J=6.2Hz, 6H). HRMS *m/z* $(M+H)^+$ calcd:539.3498, obsd:539.3503.

Ejemplo 392

Preparación de ciclopentil N-ciano-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboximidoato

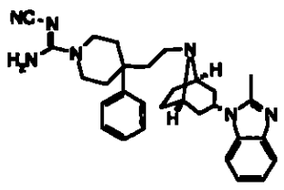


Ciclopentil N-ciano-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboximidoato (15 mg, 81 %) se obtiene de fenil N-ciano-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-

carboximidoato (19 mg, 0.033 mmol) y ciclopentóxido de sodio por el procedimiento similar señalado en el ejemplo 7. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.67 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 4H), 7.19-7.12 (m, 2H), 5.51-5 47 (m, 1H), 4.68 (br, 1H), 3.99 (br, 2H), 3.35-3.28 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.42-2.28 (m, 4H), 1.97-1.81 (m, 14H), 1.75-1.62 (m, 6H). HRMS *m/z* $(M+H)^+$ calcd:565.3655, obsd:565.3663.

Ejemplo 393A

Preparación de N'-ciano-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo-[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboximidamida

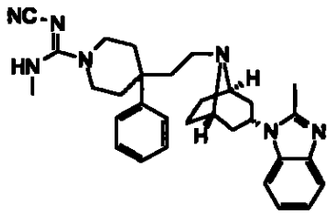


Fenil N-ciano-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboximidoato (100 mg, 0.175 mmol) y una solución de amonio en metanol (2 mL, 1.4 M) se agita a temperatura ambiente por 20 horas. Después de la evaporación del amonio en exceso y el solvente, el residuo se somete a cromatografía instantánea (Mega Bond Elut SI, MeOH/EtOAc, 10% a 40%) para proporcionar N'-ciano-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboximidamida como sólido amorfo (79 mg, 91%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.68-7.65 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 4H), 7.20-7.18 (m, 2H), 6.11 (s, 2H), 4.65 (t, J=8.5Hz, 1H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.27-3.20 (m,

4H), 2.53 (s, 3H), 2.45-2.25 (m, 4H), 1.96-1.84 (m, 10H), 1.64 (d, J=7.5Hz, 2H). HRMS *m/z* $(M+H)^+$ calcd:496.3169, obsd:496.3181.

Ejemplo 393B

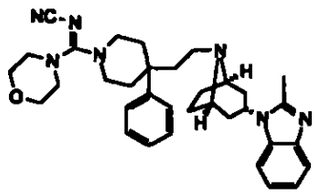
Preparación de N'-ciano-N-metil-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboximidamida



N'-ciano-N-metil-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboximidamida (18 mg, quant.) se obtiene de fenil N-ciano-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboximidoato (20 mg, 0.035 mmol) y metilamina (0.7 mL, 2 M en EtOH) por el procedimiento similar señalado en el ejemplo 393. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.69 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.83 (br, 1H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.35-3.24 (m, 4H), 3.03 (d, J=4.6Hz, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.56-2.29 (m, 4H), 2.08-1.89 (m, 10H), 1.73-1.71 (m, 2H). HRMS *m/z* $(M+H)^+$ calcd:510.3345, obsd:510.3348.

Ejemplo 394

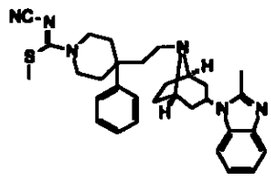
Preparación de (4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)(morfolin-4-il)metilideno-cianamida



(4-{2-[3-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)(morfolin-4-il)metilidenocianamida (5.1 mg, 26%) se obtiene de fenil N-ciano-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboximidoato (20 mg, 0.035 mmol) y morfolina (2 mL) por el procedimiento similar señalado en el ejemplo 393. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.67 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 4H), 7.21-7.13 (m, 2H), 3.71- 3.63 (m, 7H), 3.44-3.30 (m, 7H), 2.64 (s, 3H), 2.32-2.16 (m, 4H), 1.98 (br, 8H), 1.69 (br, 6H). HRMS *m/z* $(M+H)^+$ calcd:566.3607, obsd:566.3610.

Ejemplo 395

Preparación de metil N-ciano-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carbimidotioato

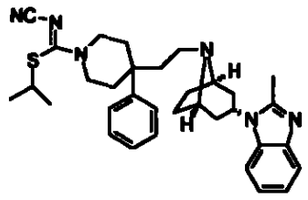


A una solución agitada de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25.3 mg, 0.05 mmol) en diclorometano (2 mL) se agrega trietilamina (14 µL, 1 mmol) y dimetilcianoditioiminocarbonato (8.8 mg, 0.06

mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente por 3 horas antes de que se enfríe con solución de bicarbonato de sodio saturado. Las capas se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la evaporación del solvente, el producto crudo se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-15% metanol en acetato de etilo para proporcionar metil N-ciano-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carbimidotioato como sólido amorfo (18 mg, 68%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, J=7. 0Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 4H), 7.24-7.16 (m, 2H), 4.72 (br, 1H), 4.29-4.24 (m, 2H), 3.46 (t, J=11. 1 Hz, 2H), 3.31 (br, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.54-2.35 (m, 4H), 2.08-1.86 (m, 10H), 1.69 (d, J=7.7Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:527.2957, obsd:527.2933.

Ejemplo 396

Preparación de isopropil N-ciano-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carbimidotioato

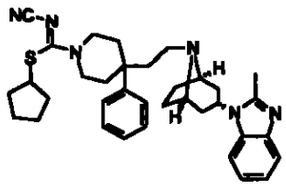


A una solución agitada de fenil N-ciano-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboximidoato (20 mg, 0.035 mmol) en THF (1 mL) se agrega sodio

2-propanotiolato (6.8 mg, 0.07 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente por 30 minutos antes de la evaporación del solvente. El producto crudo se purifica entonces por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10% metanol en acetato de etilo para proporcionar isopropil N-ciano-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carbimidotioato como un sólido blanco (14 mg, 72 %). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.32- 7.24 (m, 4H), 7.21-7.14 (m, 2H), 4.39-4.26 (m, 3H), 3.53 (br, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.33-2.05 (m, 4H), 1.99-1.85 (m, 13H), 1.38 (d, J=6.4Hz, 6H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:555.3270, obsd:555.3274.

Ejemplo 397

Preparación de ciclopentil N-ciano-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carbimidotioato



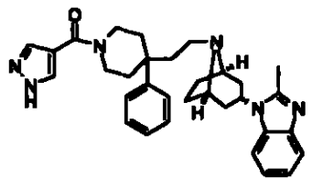
Ciclopentil N-ciano-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carbimidotioato (20 mg, quant.) se obtiene como sólido amorfo de fenil N-ciano-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboximidoato (20 mg, 0.035 mmol) y ciclopentanotiolato de sodio por el procedimiento similar señalado en el ejemplo 396. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (d, J=7.2Hz, 1H),

7.44-7.39 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 4H), 7.20-7.13 (m, 2H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.52 (br, 2H), 2.33-2.28 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 4H), 2.05-1.91 (m, 8H), 1.87-1.54 (m, 9H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:581.3426, obsd:581.3438.

Preparación de derivados de amida a través del método de amidación promovido por HATU

Ejemplo 398

Preparación de 2-metil-1-(8-{2-[4-fenil-1-(1H-pirazol-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola



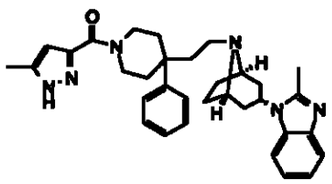
2-Metil-1-(8-{2-[4-fenil-1-(1H-pirazol-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola (27 mg, quant.) se obtiene como sólido amorfo de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil piperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25.3 mg, 0.05 mmol) y ácido 4-pirazoolacarboxílico (6 mg, 0.05 mmol) por el procedimiento similar señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 100°C) δ 7.84 (s, 2H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.47-

318

7.38 (m, 5H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.18- 7.11 (m, 2H), 3.91-3.86 (m, 3H), 3.46-3.40 (m, 4H), 3.08 (br, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.16 (m, 2H), 2.08-1.74 (m, 12H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:523. 3185, obsd:523.3195.

Ejemplo 399

Preparación de 2-metil-1[(1R,5S)-8-(2-{1-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola

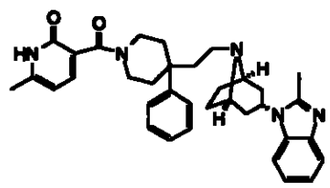


2-Metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola (34 mg, 53%) se obtiene como sólido amorfo de 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 mg, 0.12 mmol), ácido 5-metil-1H-pirazola-3-carboxílico (15 mg, 0.12 mmol) y HATU (47 mg, 0.12 mmol) por el procedimiento similar señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.78 (s, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 4H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 4.50 (br, 1H), 4.12 (br, 1H), 3.86 (br, 1H), 3.60 (br, 1H), 3.23 (br, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.09 (br, 2H), 1.97-1.71 (m, 10H), 1.58-1.55 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd :537.3342, obsd:537.3367.

Ejemplo 400

Preparación de 6-metil-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-

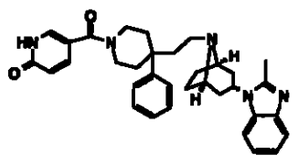
1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]piridin-2(1H)-ona



6-Metil-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]piridin-2(1H)-ona (30 mg, 53%) se obtiene como sólido amorfo de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 mg, 0.10 mmol), ácido 2-hidroxil-6-metilpiridina-3-carboxílico (15 mg, 0.10 mmol) y HATU (38 mg, 0.10 mmol) por el procedimiento similar señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.50-7.34 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 5H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.18 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.88 (br, 2H), 3.25 (br, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.40-2.08 (m, 8H), 1.93-1.84 (m, 10H), 1.61 (d, J=6.5Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:564.3339, obsd:564.3349.

Ejemplo 401

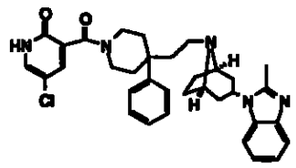
Preparación de 5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]piridin-2(1H)-ona



5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]piridin-2(1H)-ona (28 mg, 51 %) se obtiene como sólido amorfo de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 mg, 0.10 mmol), ácido 6-hidroxinicotínico (14 mg, 0.10 mmol) y HATU (38 mg, 0.10 mmol) por el procedimiento similar señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66-7.62 (m, 2H), 7.54 (d, J=7.4Hz,1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.35-7.23 (m, 4H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.57 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 3.88 (br, 2H), 3.34-3.25 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.41-2.20 (m, 4H), 1.93-1.82 (m, 10H), 1.62 (d, J=6.2Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:550.3182, obsd:550.3169.

Ejemplo 402

Preparación de 5-cloro-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]piridin-2(1H)-ona

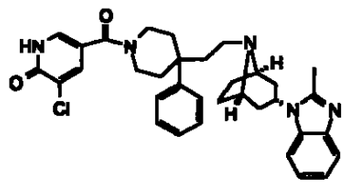


5-Cloro-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]piridin-2(1H)-ona (20 mg, 34%) se obtiene como sólido amorfo de

dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 mg, 0.10 mmol), ácido 5-cloro-2-hidroxilpiridina-3-carboxílico (18 mg, 0.10 mmol) y HATU (38 mg, 0.10 mmol) por el procedimiento similar señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 4H), 7.22- 7.12 (m, 2H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.45-3.23 (m, 6H), 2.57 (s, 3H), 2.42-2.26 (m, 5H), 1.94-1.85 (m, 10H), 1.60 (d, J=6.8Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:584.2792, obsd:584.2785.

Ejemplo 403

Preparación de 3-cloro-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]piridin-2-(1H)-ona

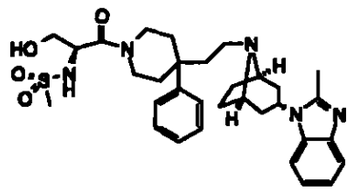


3-Cloro-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]piridin-2(1H)-ona (25 mg, 42%) se obtiene como sólido amorfo de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 mg, 0.10 mmol), ácido 5-cloro-6-hidroxilnicotínico (18 mg, 0.10 mmol) y HATU (38 mg, 0.10 mmol) por el procedimiento similar señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (s,1H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 2H),

7.35-7.24 (m, 4H), 7.19-7.12 (m, 2H), 4.64-4.59 (m, 1H), 3.89 (br, 2H), 3.35-3.26 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.41-2.28 (m, 4H), 1.94-1.83 (m, 11H), 1.62 (d, J=7.9 Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:584.2792, obsd:584.2787.

Ejemplo 404

Preparación de (2S)-N^1,N^1-bis{4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-[N-(metilsulfonil)-L-seril]-4-fenilpiperidin-2-il}-N^2-(metilsulfonil)-L-serinamida

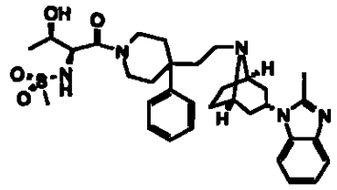


(2S)-N^1,N^1-Bis{4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-[N-(metilsulfonil)-L-seril]-4-fenilpiperidin-2-il}-N^2-(metilsulfonil)-L-serinamida (43 mg, 50 %) se obtiene como sólido amorfo de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (70 mg, 0.14 mmol), N-(metilsulfonil)-L-serina (28 mg, 0.15 mmol, se prepara de L-serina y cloruro de metanosulfonil) y HATU (57 mg, 0.15 mmol) por el procedimiento similar señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 4H), 7.19-7.12 (m, 2H), 5.78 (dd, J=8.6, 16.5Hz, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.56-4.45 (m, 1H), 4.09- 4.04 (m, 1H), 3.85-3.65 (m, 3H), 3.40-3.09 (m, 4H), 3.02 (s, 3/2H), 2.90 (s, 3/2H), 2.57 (s, 3H), 2.41-2.20 (m, 5H), 1.99-1.74 (m, 10H), 1.64-1.59 (m, 2H). HRMS m/z

$(M+H)^+$ calcd:594.3114, obsd:594.3114.

Ejemplo 405

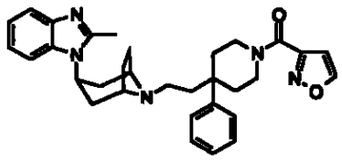
Preparación de (2S,3R)-N^1,N^1-bis{4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-[N-(metilsulfonil)-L-treonil]-4-fenilpiperidin-2-il]-N^2-metilsulfonil)-L-treoninamida



(2S,3R)-N^1,N^1-Bis{4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-[N-(metilsulfonil)-L-treonil]-4-fenilpiperidin-2-il}-N^2-(metilsulfonil)-L-treoninamida (54 mg, 63%) se obtiene como sólido amorfo de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (70 mg, 0.14 mmol), N-(metilsulfonil)-L-treonina (33 mg, 0.17 mmol, preparada de L-treonina y cloruro de metanosulfonil) y HATU (57 mg, 0.15 mmol) por el procedimiento similar señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, J=8.6Hz,1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 4H), 7.18- 7.11 (m, 2H), 6.00 (br, 1H), 4.64-4.54 (m,1H), 4.29 (d, J=9.7Hz, 1H), 4.08- 4.00 (m, 1H), 3.94-3.91 (m,1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.40-3.06 (m, 5H), 2.98 (s, 3/2H), 2.84 (s, 3/2H), 2.56 (s, 3H), 2.39-2.20 (m, 4H), 1.98-1.73 (m, 10H), 1.62-1.57 (m, 2H), 1.32 (d, J=6.2Hz, 3/2H), 1.25 (d, J=6.2Hz, 3/2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:608.3271, obsd:608.3283.

Ejemplo 406

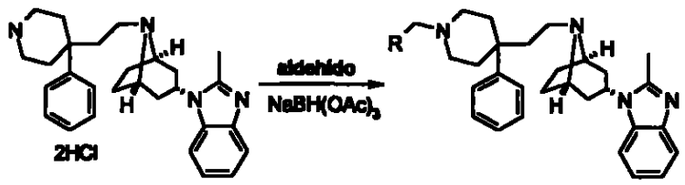
Preparación de 1-(8-{2-[1-(isoxazol-3-ilcarbonil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



A una solución pre-enfriada (0°C) de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25.3 mg, 0.05 mmol) en diclorometano (3 mL) se agrega cloruro de isoxazola-5-carbonil (7.2 mg, 0.055 mmol) y trietilamina (15 µL, 0.11 mmol). La mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente y se diluye entonces con acetato de etilo (20 mL). Después de enjugarse con solución de bicarbonato de sodio saturado, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhídro y se evapora. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10% metanol en acetato de etilo para proporcionar 1-(8-{2-[1-(isoxazol-3-ilcarbonil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola como sólido amorfo (18.4 mg, 68%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, J=1.8Hz), 7.67 (dd, J=2.6, 7.0Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 4H), 7.21-7.13 (m, 2H), 6.74 (d, J=1.8Hz), 4.64 (br, 1H), 4.23-4.18 (m, 1H), 3.93- 3.89 (m, 1H), 3.45-3.27 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.44-2.31 (m, 4H), 1.96-1.86 (m, 10H), 1.67-1.60 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:524.3026, obsd:524.3024.

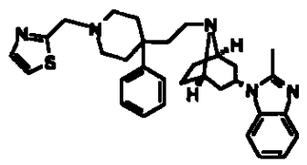
Preparación de los derivados de 2-Metil-1-{8-[2-(4-Fenilpiperidin-4-

il)etil]-8-Azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola con Enlaces de Heterociclo- Metileno-Piperidina por Aminación Reductiva



Ejemplo 407

Preparación de 2-metil-1-(8-{2-4-fenil-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola



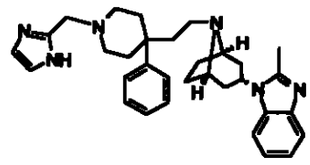
A una solución agitada de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25.3 mg, 0.05 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 mL) se agrega trietilamina (14 µL, 0.1 mmol), 2-tiazola-carboxaldehído (6.6 mg, 0.05 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (10.6 mg, 0.05 mmol). La mezcla resultante se agita por 4 horas a temperatura ambiente antes de que se enfríe con solución de bicarbonato de sodio saturado. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 10 mL). Los extractos combinados se enjuagan con salmuera y secan sobre sulfato de sodio anhídro. Después de la evaporación de los solventes, el residuo se trae a cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10% metanol en acetato de etilo para proporcionar 2-metil-1-(8-{2-[4-fenil-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-il]etil}-8-

326

azabiciclo-[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola (23 mg, 87%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79-7.65 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.34-7.15 (m, 7H), 5.32 (br, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.54 (br, 2H), 2.82-2.80 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.63-2.47 (m, 4H), 2.25 (br, 4H), 2.08-1.96 (m,8H), 1.86 (br,2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:526.3004, obsd:526.3008.

Ejemplo 408

Preparación de 1-(8-{2-[1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola

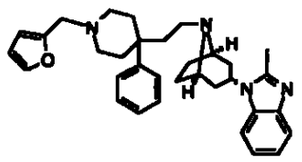


1-(8-{2-[1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (9.9 mg, 39%) se obtiene como sólido amorfo de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25.3 mg, 0.05 mmol) e imidazol-2-carboxaldehído (14.4 mg, 0.15 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 407. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.78 (s, 10H), 7.69 (d, J=7.1Hz, 2H), 7.41-7.27 (m, 5H), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.03 (s, 2H), 4.68-4.63 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.26 (br, 2H), 2.66-2.64 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 4H), 2.20-2.10 (m, 4H), 1.96-1.71 (m, 8H), 1,63 (d, J=7.7Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:509.3393, obsd:509.3393.

Ejemplo 409

Preparación de 1-(8-{2-[1-(2-furilmetil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-

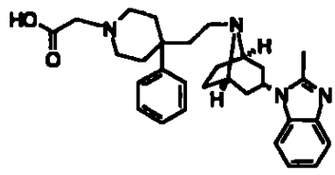
azabicíclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



1-(8-{2-[1-(2-Furilmetil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabicíclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (18.4 mg, 72 %) se obtiene como un aceite de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabicíclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25.3 mg, 0.05 mmol) y 2-furaldehído (4.8 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 407. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.40-7.19 (m, 9H), 6.34 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.68-4.61 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.25 (br, 2H), 2.67 (br, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.45-2.26 (m, 6H), 1.96-1.80 (m, 10H), 1.62 (d, J=7.8Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd: 509.3280, obsd:509.3276.

Ejemplo 410

Preparación de ácido (4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicíclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)acético

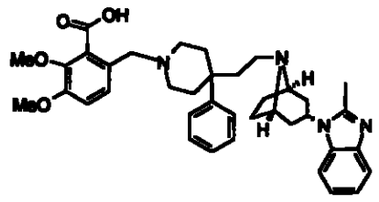


Ácido (4-{2-[3-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicíclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)acético (5.2 mg, 21 %) se obtiene como un aceite de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabicíclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola

(25.3 mg, 0.05 mmol) y monohidrato de ácido glioxílico (4.6 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 407. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (s, 1H), 7.44 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.33-7.28 (m, 4H), 7.21 (br, 2H), 4.63 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 3H), 3.32 (br, 2H), 3.10-3.06 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.54-2.33 (m, 4H), 2.01-1.90 (m, 11H), 1.68 (d, J=7.7Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:487.3073, obsd:487.3089.

Ejemplo 411

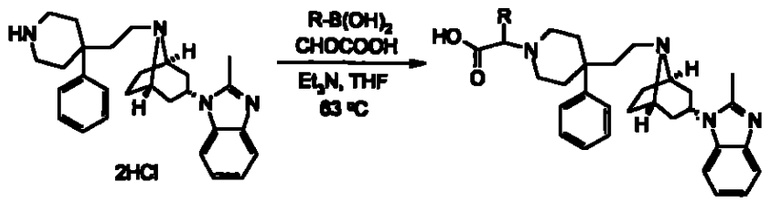
Preparación de ácido 2,3-dimetoxi-6-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)metil]benzóico

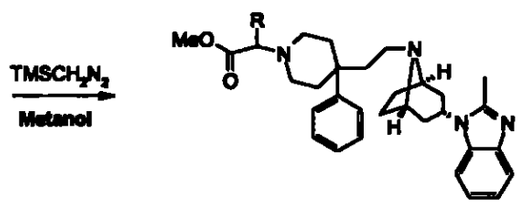


Ácido 2,3-Dimetoxi-6-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo-[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)metil]benzóico (14.4 mg, 46%) se obtiene como un aceite de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25.3 mg, 0.05 mmol) y ácido 6-formil-2,3-dimetoxibenzóico (10.5 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 407. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 4H), 7.23-7.14 (m, 2H), 6.81-6.77 (m, 2H), 4.63-4.58 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.23 (br, 2H), 2.95 (br, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.42-2.38 (m,

6H), 1.94-1.81 (m, 10H), 1.62 (d, J=7.7Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:623.3597, obsd:623.3585.

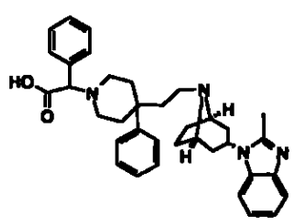
Preparación de Derivados de Ácido Acético de Fenil Substituido de 2-Metil-1-{8-[2-(4-Fenilpiperidin-4-il)etil]-8-Azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola por Acoplamiento de Petasis





Ejemplo 412

Preparación de ácido (4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo-[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)(fenil)acético

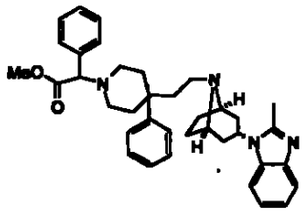


A una solución agitada de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25.3 mg, 0.05 mmol) en THF (3 mL) se agrega trietil amina (14 µL),

monohidrato de ácido glioxílico (4.6 mg, 0.05 mmol) y ácido borónico fenil (6.1 mg, 0.05 mmol). La mezcla resultante se purga entonces con nitrógeno y se sella. Después de calentarse a 60°C por 3 horas, el solvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 10-80% metanol en acetato de etilo para proporcionar ácido (4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)(fenil)acético (22 mg, 76%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.36-7.34 (m, 8H), 7.24-7.23 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 4.58-4.45 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.24-3.21 (m, 2H), 3.08 (br, 1H), 2.82-2.65 (m, 2H), 2.82-2.65 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.39-2.05 (m, 7H), 1.83-1.68 (m, 8H), 1.59 (d, J=7.6Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:563.3386, obsd:563.3390.

Ejemplo 413

Síntesis de metil (4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)(fenil)acetato

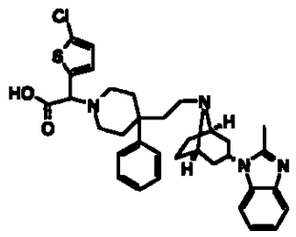


A una solución agitada de ácido (4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo-[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-

il)(fenil)acético (preparado arriba) (12 mg, 0.02 mmol) en metanol (2 mL) se agrega (tirmetilsilil)diazometano (100 µL, 2.0 M en hexanos). La mezcla de reacción se agita por 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la evaporación de los solventes, el residuo se purifica por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 0-10% metanol en acetato de etilo, para proporcionar un aceite (10 mg, 81 %) como metil (4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il[etil}-4-fenilpiperidin-1-il)(fenil)acetato. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 8H), 7.23-7.15 (m, 3H), 4.61 (m, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.25-3.24 (m, 2H), 2.72-2.70 (m, 1H), 2.55 (s, 4H), 2.42-2.16 (m, 6H), 2.03-1.85 (m, 7H), 1.81-1.76 (m, 3H), 1.61-1.58 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:577.3543, obsd:577.3557.

Ejemplo 414

Preparación de ácido (5-clorotien-2-il)(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil-4-fenilpiperidin-1-il)acético

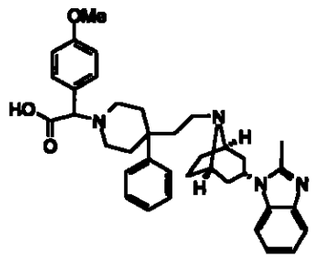


Ácido (5-Clorotien-2-il)(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)acético (29

mg, 96%) se obtiene como sólido amorfo de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25.3 mg, 0.05 mmol) y ácido 5-clorotiofeno-2-borónico (8.1 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 412. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 100°C) δ 7.50-7.45 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 5H), 7.17-7.12 (m, 3H), 6.99-6.86 (m, 2H), 4.61-4.57 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 3.23 (br, 3H), 2.82-2.80 (m, 3H), 2.57-2.37 (m, 7H), 2.14 (br, 2H), 1.93-1.77 (m, 8H), 1.64-1.61 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:603.2561, obsd:603.2552.

Ejemplo 415

Preparación de ácido (4-metoxifenil)(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)acético

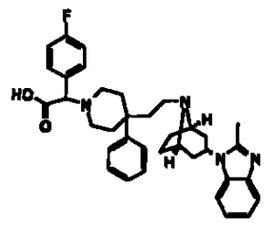


Ácido (4-Metoxifenil)(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)acético (25.6 mg, 86%) se obtiene como sólido amorfo de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25.3 mg, 0.05 mmol) y ácido 4-metoxifenilborónico (7.6 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 412. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 80°C) δ 9.44 (s, 1H), 7.52 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 7H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.92 (d,

J=8.2Hz, 2H), 4.60-4.51 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.26-3.22 (m, 3H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.75 (br, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.40-1.81 (m, 9H), 1.63 (d, J=7.3Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:593.3492, obsd:593.3496.

Ejemplo 416

Preparación de ácido (4-fluorofenil)(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)acético

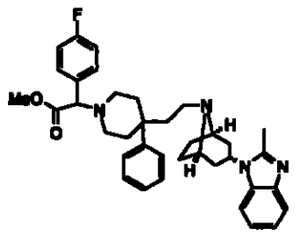


Ácido (4-Fluorofenil)(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)acético (24.5 mg, 84%) se obtiene como sólido amorfo de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25.3 mg, 0.05 mmol) y ácido 4-fluorofenilborónico (7 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 412. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52-7.48 (m, 3H), 7.37-7.35 (m, 4H), 7.24-7.05 (m, 6H), 4.54-4.48 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.23 (br, 2H), 2.98 (br, 1H), 2.69-2.63 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.42-2.31 (m, 3H), 2.18 (br, 2H), 2.00 (br, 2H), 1.87-1.74 (m, 8H), 1,59 (d, J=7.3Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:581.3293, obsd:581.3287.

Ejemplo 417

Síntesis de metil (4-fluorofenil)(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-

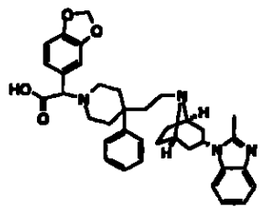
8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil)-4-fenilpiperidin-1-il)acetato



Metil (4-fluorofenil)(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il) acetato (12 mg, 96%) se obtiene como un sólido de ácido (4-fluorofenil)(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)acético (12 mg, 0.02 mmol) y (trimetilsilil) diazometano (100 µL 2.0 M en hexanos) siguiendo el procedimiento señalado por ejemplo 9. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 5H), 7.17-7.11 (m, 3H), 7.09-7.06 (m, 2H), 4.60-4.40 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.17 (br, 2H), 2.60-2.43 (m, 1H), 2.43-2.41 (m, 4H), 2.33-2.25 (m, 2H), 2.24-2.20 (m, 1H), 2.19-2.00 (m, 3H), 1.78-1.69 (m, 10H), 1.54 (d, J=7.5Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:595.3448, obsd:595.3467.

Ejemplo 418

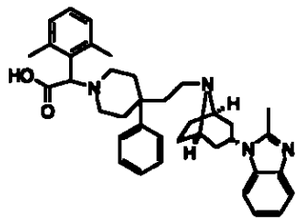
Preparación de ácido 1,3-benzodioxol-5-il(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)acético



Ácido 1,3-Benzodioxol-5-il(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)acético (25 mg, 81 %) se obtiene como sólido amorfo de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25.3 mg, 0.05 mmol) y ácido 3,4-dioxolmetilenfenil borónico (9.3 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 412. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.38-7.37 (m, 5H), 7.24 (m, 1H), 7.17-7.08 (m, 3H), 6.96-6.87 (m, 2H), 6.03 (d, J=5.1Hz, 2H), 4.45-4.48 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.23-3.08 (m, 5H), 2.82 (br, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.40-2.01 (m, 6H), 1.82-1.79 (m, 7H), 1.60 (d, J=7.4Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:607.3284, obsd:607.3270.

Ejemplo 419

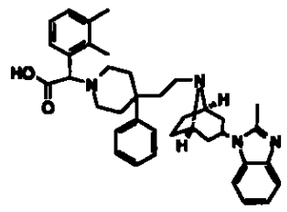
Preparación de ácido (2,6-dimetilfenil)(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)acético



Ácido (2,6-Dimetilfenil)(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)acético (26 mg, 90%) se obtiene como sólido amorfo de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25.3 mg, 0.05 mmol) y ácido 2,6-dimetilfenil borónico (9 mg, 0.06 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 412. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 7.48 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.33-7.32 (m, 5H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.13-6.96 (m, 5H), 4.5-4.49 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.24 (br, 2H), 2.83 (br, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (m, 7H), 2.29-2.07 (m, 5H), 1.97-1.72 (m, 10H), 1.58 (d, J=7.2Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:591.3699, obsd:591.3690.

Ejemplo 420

Preparación de ácido (2,3-dimetilfenil)(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)acético

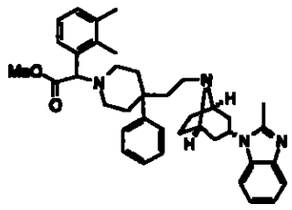


Ácido (2,3-Dimetilfenil)(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)acético (35 mg, 99%) se obtiene como sólido amorfo de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (30 mg, 0.06 mmol) y ácido 2,3-dimetilfenil borónico (10.5 mg, 0.07 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el

ejemplo 412. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 6H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 4H), 4.5-4.44 (m, 2H), 3.23 (br, 2H), 3.04-2.88 (m, 2H), 2.71 (br, 1H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.36-2.29 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.15-1.93 (m, 5H), 1.81 (br, 7H), 1.58 (d, J=7.2Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:591.3699, obsd:591.3706.

Ejemplo 421

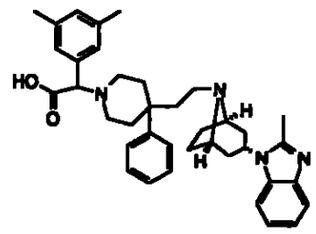
Síntesis de metil (2,3-dimetilfenil)(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)acetato



Metil (2,3-dimetilfenil)(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)acetato (40 mg, 66%) se obtiene como un sólido de ácido (2,3-Dimetilfenil)(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)acético (40 mg, 0.067 mmol) y (trimetilsilil) diazometano (300 µL 2.0 M en hexanos) siguiendo el procedimiento señalado por ejemplo 9. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.44-7.27 (m, 6H), 7.23-7.15 (m, 3H), 7.10-7.07 (m, 2H), 4.66-4.59 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.25 (br, 2H), 2.77 (br, 1H), 2.67 (br, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.47-2.32 (m, 3H), 2.29 (s, 6H), 2.26-2.12 (m, 3H), 1.99-183 (m, 10H), 1.61-1.59 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:605.3856, obsd:605.3863.

Ejemplo 422

Preparación de ácido (3,5-dimetilfenil)(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)- 8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)-acético



Ácido 3,5-Dimetilfenil)(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)acético (28 mg, 94%) se obtiene como sólido amorfo de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y ácido 3,5-dimetilfenil borónico (9.0 mg, 0.06 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 412. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 7.48-7.47 (m, 1H), 7.35-7.33 (m, 5H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.23-3.15 (m, 4H), 2.83 (br, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.36-2.25 (m, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.14 (m, 4H), 1.81-1.70 (m, 8H), 1.58 (d, J=7.6Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:591.3699, obsd:591.3707.

Preparación de derivados de orto-, meta- y para-Carboxil Benzamida de 2-Metil-1-{8-[2-(4-Fenilpiperidin-4-il)etil]-8-Azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-Benzimidazola

Ejemplo 423

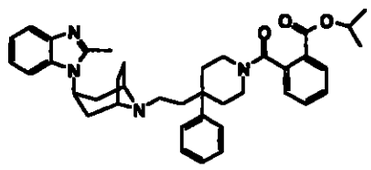
Preparación de etil 2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzoato

A una solución agitada de ácido 2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo-[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzóico (58 mg, 0.1 mmol) en diclorometano (5 mL) se agrega etanol (8.6 µL, 0.1 mmol) y trietil amina (13 µL, 0.1 mmol). La mezcla resultante se enfria entonces en un baño de agua fria antes de la adición de hidrocloruro 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-

etilcarbodiimida (19 mg, 0.1 mmol) y 4-dimetilamino-piridina (cantidad catalítica). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano (40 mL) y enjuaga con solución de bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhídro. Después de la evaporación del solvente, el producto crudo se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10% metanol en acetato de etilo para proporcionar metil 4-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzoato como sólido amorfo (29 mg, 50%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.53 (br, 1H), 7.42 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 4H), 7.17-7.10 (m, 3H), 4.61-4.53 (m, 1H), 4.25 (br, 3H), 3.26-3.19 (m, 4H), 3.08 (br, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.39-2.30 (m, 3H), 1.98-1.76 (m, 11H), 1.59 (d, J=7.8Hz, 2H), 1.37-1.18 (br, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:605.3491, obsd:605.3496.

Ejemplo 424

Preparación de isopropil 2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzoato

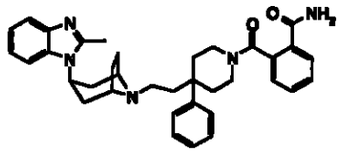


Isopropil 2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzoato (12

mg, 19%) se obtiene como un aceite de ácido 2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo-[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzóico (58 mg, 0.1 mmol), alcohol isopropílico (10 µL, 0.15 mmol) y hidrocloruro 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (19 mg, 0.1 mmol) seguido por el procedimiento señalado en el ejemplo 423. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.52 (br, 1H), 7.42 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 4H), 7.18-7.10 (m, 3H), 5.22-5. 08 (m, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 4.34-3.67 (m, 2H), 3.26-3.00 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.48-2.30 (m, 2H), 2.17-2.07 (br, 2H), 1.96-1.62 (m, 10H), 1.59 (d, J=7.3Hz, 2H), 1.35-1.09 (m, 6H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:619.3648, obsd:619.3637.

Ejemplo 425

Preparación de 2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzamida



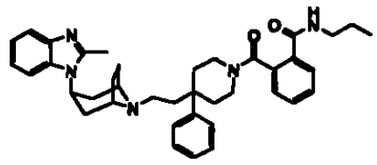
A una solución agitada de ácido 2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo-[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzóico (69 mg, 0.12 mmol) en cloruro de metileno (4 mL) se agrega amonio (1 mL, 0.5 M en dioxano), trietilamina (18 µL, 0.12 mmol) y HATU (46 mg, 0.12 mmol). La mezcla de reacción se agita por 3 horas a temperatura ambiente antes de diluirse con cloruro de metileno y se enfría con solución de bicarbonato de sodio saturado.

342

La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhídro. Después de la evaporación del solvente, el producto crudo se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0- 20% metanol en acetato de etilo para proporcionar 2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzamida (57 mg, 83%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 4H), 7.18-7.08 (m, 3H), 6.91 (br, 1H), 5.74 (br, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.26 (br, 1H), 3.47-3.08 (m, 5H), 2.54 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 3H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 10H), 1.59 (d, J=7.9Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:576.3338, obsd:576.3337.

Ejemplo 426

Preparación de 2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-N-propilbenzamida

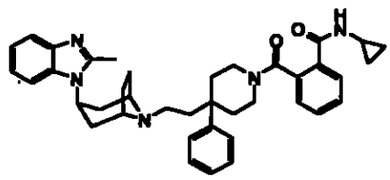


2-[(4-{2-[3-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-N-propilbenzamida (74 mg, quant.) se obtiene como un aceite de ácido 2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo-[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzóico (69 mg, 0.12 mmol),

propilamina (14 mg, 0.24 mmol) y HATU (46 mg, 0.12 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 425. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76-7.74 (m, 1H), 7.65 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.43 (br, 2H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 4H), 7.18-7.11 (m, 3H), 6.88-6.73 (br, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.19 (br, 1H), 3.36-3.06 (m, 7H), 2.54 (s, 3H), 2.40-2.29 (m, 3H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.97-1.79 (m, 9H), 1.72-1.53 (m, 5H), 1.25-0.83 (m, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:618.3808, obsd:618.3811.

Ejemplo 427

Preparación de N-ciclopropil-2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzamida

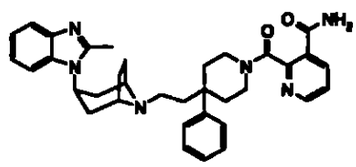


N-Ciclopropil-2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzamida (61 mg, 83%) se obtiene como un aceite de ácido 2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo-[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzóico (69 mg, 0.12 mmol), ciclopropilamina (14 mg, 0.24 mmol) y HATU (46 mg, 0.12 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 425. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.3Hz), 7.41-7.33 (m, 4H), 7.29-7.23 (m, 4H), 7.21-7.09 (m, 3H), 7.03-6.84 (m, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 3.37-3.22 (m, 4H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.92-2.70 (m, 1H), 2.54 (s,

3H), 2.36-2.29 (m, 3H), 2.11 (br, 1H), 1.98-1.61 (m, 10H), 1.59 (d, J=7.9Hz, 2H), 0.86-0.47 (m, 4H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:616.3651, obsd:616.3649.

Ejemplo 428

Preparación de 2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]nicotinamida

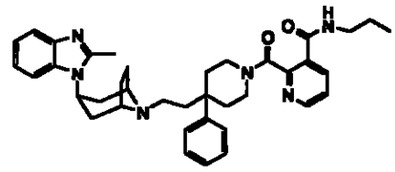


A una solución agitada de 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 mg, 0.12 mmol) en diclorometano (4 mL) se agrega anhídrido 2.3-piridinadicarboxílico (18 mg, 0.12 mmol) y trietilamina (17 µL, 0.12 mmol). La mezcla resultante se agita por 2 horas a temperatura ambiente antes de la adición de amonio (1 mL, 0.5 M en doxano) y 47 mg de HATU. La mezcla de reacción se agita entonces por otras 2 horas. Después de diluirse con cloruro de metileno se enjuaga con solución de bicarbonato de sodio saturado, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhídro. Evaporación del solvente y purificación por cromatografía instantánea proporcionó 2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]nicotinamida como una espuma (51 mg, 69%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63-8.61 (m, 1H), 8.17 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 3H), 7.30-7.22 (m, 4H), 7.20-7.10 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 4.27-4.22 (m,

1H), 3.40-3.08 (m, 5H), 2.54 (s, 3H), 2.47-2.33 (m, 3H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 10H), 1.63-1.61 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:577.3291, obsd:577.3286.

Ejemplo 429

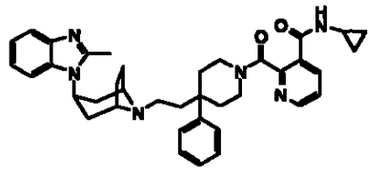
Preparación de 2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-N-propilnicotinamida



2-[(4-{2-[3-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-N-propilnicotinamida (68 mg, 99%) se obtiene como una espuma de 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 mg, 0.12 mmol), anhídrido 2.3-piridinadicarboxílico (18 mg, 0.12 mmol), propilamina (14 mg, 0.24 mmol) y HATU (47 mg, 0.12 mmol), siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 428. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62-8.60 (m, 1H), 8.16 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.57 (t, J=5.7Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 3H), 7.30-7.21 (m, 4H), 7.18-7.11 (m, 2H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.27-4.22 (dt, J=13.2,4.3Hz, 1H), 3.38-3.31 (m, 3H), 3.22-3.06 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.40-2.31 (m, 3H), 2.17-2.14 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 10H), 1.62-1.52 (m, 4H), 0.93 (t, J=7.3Hz, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:619.3761, obsd:619.3785.

Ejemplo 430

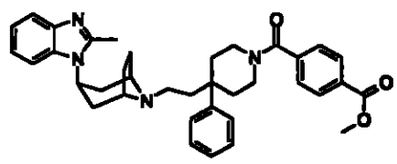
Preparación de N-ciclopropil-2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il) carbonil]nicotinamida



N-Ciclopropil-2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]nicotinamida (58 mg, 78%) se obtiene como una espuma de 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 mg, 0.12 mmol), anhídrido 2,3-piridinadicarboxílico (18 mg, 0.12 mmol), ciclopropilamina (14 mg, 0.24 mmol) y HATU (47 mg, 0.12 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 428. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56-8.54 (m, 1H), 8.03 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.65 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.37-7.22 (m, 5H), 7.20-7.12 (m, 2H), 4.62-4.55 (m, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.35 (t, J=10.6Hz, 1H), 3.22-3.06 (m, 4H), 2.89-2.87 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.47-2.33 (m, 3H), 2.18-2.09 (m, 1H).1.88-1.83 (m, 10H), 1.61-1.58 (m, 2H), 0.84-0.62 (m, 2H), 0.59-0.56 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:617.3604, obsd:617.3627.

Ejemplo 431

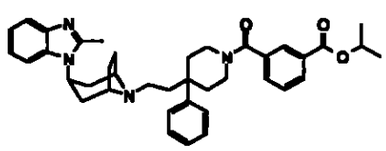
Preparación de metil 4-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzoato



A una solución agitada de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (50.5 mg, 0.1 mmol) en diclorometano (5 mL) se agrega éster monometil de ácido tereftálico (18 mg, 0.1 mmol) y trietil amina (30 µL, 0.2 mmol). La mezcla resultante se enfría entonces en un baño de agua fría antes de la adición de hidrocloruro 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (19 mg, 0.1 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano (40 mL) y enjuaga con solución de bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhídro. Después de la evaporación del solvente, el producto crudo se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10% metanol en acetato de etilo para proporcionar metil 4-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzoato como sólido amorfo (65 mg, quant). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.69 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.41 (d, J=7.3Hz, 2H), 7.34-7.24 (m, 4H), 7.21-7.15 (m, 2H), 4.66 (br, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.52-3.30 (m, 5H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (br, 3H), 2.21-2.17 (br, 1H), 1.99-1.79 (m, 10H), 1.68-1.66 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:591.3335, obsd:591.3320.

Ejemplo 432

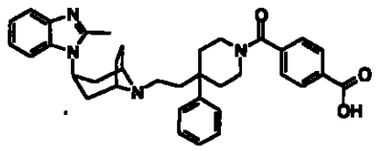
Preparación de isopropil 3-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzoato



Isopropil 3-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzoato (10 mg, 16%) se obtiene como un aceite de ácido 3-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo-[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzóico (70 mg, 0.12 mmol), alcohol isopropílico (10 µL, 0.12 mmol) e hidrocloruro 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (23 mg, 0.12 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 423. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.64 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.46 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 4H), 7.18-7.11 (m, 3H), 5.25-5. 22 (m, 1H), 4.59 (br, 1H), 4.20 (br, 1H), 3.52 (br, 1H), 3.35 (br, 1H), 3.24 (br, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.37-2.32 (m, 3H), 2.16 (br, 1H), 1.92-1.75 (m, 10H), 1.60 (d, J=7.7Hz, 2H), 1.35 (d, J=6.2Hz, 6H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:619.3648, obsd:619.3649.

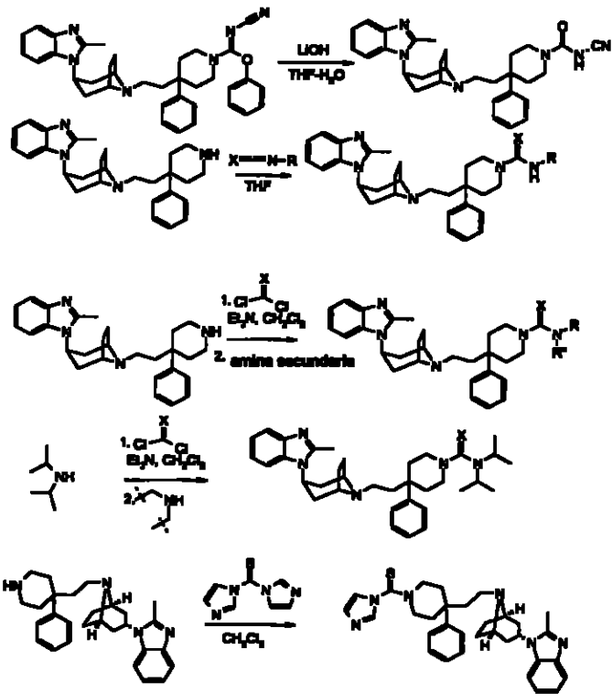
Ejemplo 433

Preparación de ácido 4-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo-[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzóico



Ácido 4-[(4-{2-[3-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzóico (15 mg, 43 %) se obtiene como polvo blanco de metil 4-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzoato siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo previo. HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:577.3179, obsd:577.3189.

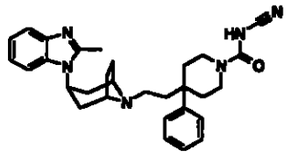
<u>Preparación de Carboxamidas y Carboxitioamidas de 2-Metil-1-{8-[2-(4-Fenilpiperidin-4-il)etil]-8-Azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-Benzimidazola</u>



<u>Ejemplo 434</u>

350

Preparación de N-ciano-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboxamida

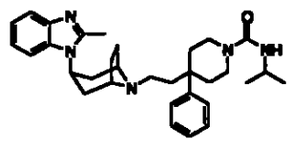


A una solución pre-enfriada (0°C) de fenil N-ciano-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboxamidoato (27 mg, 0.047mmol) en un solvente mezclado de THF-H_2O (2 mL, 3:1) se agrega monohidrato de hidróxido de litio (7.7 mg, 0.18 mmol). Después de agitar por 3 horas en un baño de agua fría, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano (20 mL) y regula con solución de bicarbonato de sodio saturado (10 mL). La fase acuosa se extrae con diclorometano (3x 10 mL). Los extractos combinados se enjuagan con salmuera y secan sobre sulfato de sodio anhídro. Después de la evaporación de solventes, el residuo se purifica por cromatografía instantánea en gel de silice, eluyendo con un gradiente de 10- 30% metanol en acetato de etilo para proporcionar N-ciano-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboxamida como un sólido blanco (20 mg, 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.46 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 5H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.09 (br, 1H), 3.55-3.51 (m, 2H), 3.21 (br, 2H), 3.06- 3.03 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.37-2.29 (m, 2H), 1.87-1.64 (m, 10H), 1.59-1.55 (m, 4H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ 165.0, 152.3, 146.7, 143.7, 134.0, 128.9, 127.3, 126.2, 125.0, 121.8, 121.4,

119.4, 111.6, 57.2, 55.6, 49.3, 48.0, 46.3, 36.3, 35.9, 30.0, 21.8, 14.9.HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:497.3029, obsd:497.3026.

Ejemplo 435

Preparación de N-isopropil-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboxamida

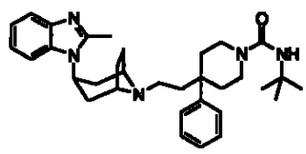


A una solución agitada de 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (20 mg, 0.047 mmol) en THF (2 mL) se agrega isopropil isocianato (4.3 mg, 0.047 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. Después de la evaporación del solvente, el residuo se purifica en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 10-30% metanol en acetato de etilo para proporcionar N-isopropil-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboxamida como sólido blanco (15 mg, 63%). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 4H), 7.22-7.15 (m, 2H), 4.67 (br, 1H), 4.24 (d, J=7.3Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.30 (br, 2H), 3.23-3.16 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.42 (br, 2H), 2.25-2.20 (m, 2H), 1.98-1.83 (m, 9H), 1.68 (br, 2H), 1.17 (d, J=6.4Hz, 6H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:514.3546, obsd:514.3530.

Ejemplo 436

Preparación de N-(tert-butil)-4-82-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-

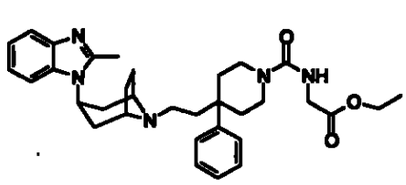
azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboxamida



N-(tert-Butil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo-[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboxamida (39 mg, quant.) se obtiene como jarabe de 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil piperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (30 mg, 0.07 mmol) y t-butil isocianato (6.9 mg, 0.07 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 435. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 4H), 7.20-7.13 (m, 2H), 4.75 (br, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.35 (br, 2H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.47 (br, 2H), 2.22-2.17 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 10H), 1.71 (br, 2H), 1.34 (s, 9H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:528.3702, obsd:528.3722.

Ejemplo 437

Preparación de etil N-[(4-{2-[(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]glicinato

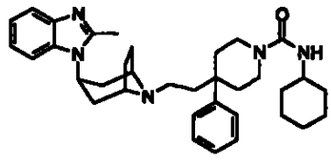


Etil N-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]glicinato (25

mg, 64%) se obtiene como un aceite de 2-metil-1-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (30 mg, 0.07 mmol) y etil isocianaoacetato (9 mg, 0.07 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 435. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.46 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 5H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H), 6.88 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.02 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.66 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.20 (br, 2H), 3.05 (t, J=9.7Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.36-2.29 (m, 2H), 1.99 (br, 2H), 1.84-1.70 (m, 10H), 1.55 (d, J=7.5Hz, 2H), 1.13 (t, J=7.2Hz, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:558.3444, obsd:558.3445.

Ejemplo 438

Preparación de N-ciclohexil-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboxamida

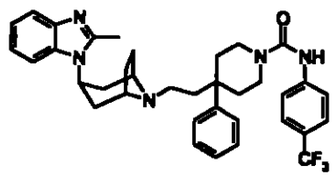


N-Ciclohexil-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboxamida (34 mg, 88%) se obtiene como un aceite de 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (30 mg, 0.07 mmol) y ciclohexil isocianato (8.8 mg, 0.07 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 435. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.46 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 5H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H), 6.03 (d, J=7.7Hz, 1H), 4.51-4.46 (m, 1H),

3.47-3.43 (m, 2H), 3.35-3.34 (m, 1H), 3.19 (br, 2H), 3.04-2.99 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36-2.28 (m, 2H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.81-1.67 (m, 14H), 1.61-1.51 (m, 3H), 1.19-1.00 (m, 5H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:554.3859, obsd:554.3863.

Ejemplo 439

Preparación de 4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-N-[4-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida

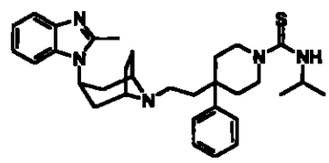


4-{2-[3-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil)-4-fenil-N-[4-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida (27 mg, 88%) se obtiene como un aceite de 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]-oct-3-il}-1H-benzimidazola (22 mg, 0.05mmol) y p-trifluorometilfenil isocianato (9 mg, 0.05mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 435. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.45 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 5H), 7.20 (t, J=7.0Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.21 (br, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.34-2.29 (m, 2H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 10H), 1.55 (d, J=7.5Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:616.3263, obsd:616.3258.

Ejemplo 440

355

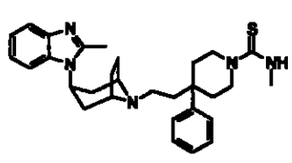
Preparación de N-isopropil-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carbotioamida



N-Isopropil-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carbotioamida (28 mg, quant.) se obtiene como un aceite de 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]-oct-3-il}-1H-benzimidazola (22 mg, 0.05 mmol) e isopropil isotiocianato (5.5 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 435. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.46 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 5 H), 7.20-7.15 (m, 2 H), 7.11-7.05 (m, 2 H), 4.53-4.45 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 2 H), 3.48-3.43 (m, 2 H), 3.20 (br, 2 H), 2.46 (s, 3H), 2.36-2.28 (m, 2 H), 2.06-2.01 (m, 2 H), 1.82-1.70 (m, 10 H), 1.55 (d, J=7.5 Hz, 2 H).1.09 (d, J=6.6 Hz, 6H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:530.3317, obsd:530.3310.

Ejemplo 441

Preparación de N-metil-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carbotioamida

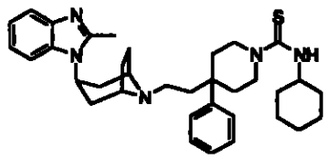


N-Metil-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carbotioamida (23 mg, 92%) se obtiene como un aceite de 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-

il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]-oct-3-il}-1H-benzimidazola (22 mg, 0.05 mmol) e isocianato de metilo (4 mg, 0.055 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 435. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57 (d, J=4.1Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.38-7.27 (m, 5H), 7.19 (t, J=6.8Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 4.54-4.44 (m, 1H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.46-3.41 (m, 2H), 3.20 (br, 2H), 2.86 (d, J=3.9Hz, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.41-2.28 (m, 2H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.91-1.70 (m, 10H), 1.55 (d, J=7.5Hz, 2H). HRMS m/z (M+H)$^+$ calcd:502.3004, obsd:502.2994.

Ejemplo 442

Preparación de N-ciclohexil-4-{2-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carbotioamida

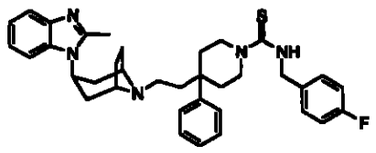


N-Ciclohexil-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carbotioamida (26.9mg, 94%) se obtiene como un aceite de 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]-oct-3-il}-1H-benzimidazola (22mg, 0.05mmol) e isotiocianato de ciclohexil (7.7mg, 0.05mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 435. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.46 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 5 H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 3H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.14 (br, 1H), 4.00-3.97 (m, 2 H), 3.45 (t, J=9.7 Hz, 2 H), 3.20 (br, 2 H), 2.46 (s, 3H), 2.36-2.28 (m, 2 H), 2.05-2.01 (m, 2 H), 1.82-1.67 (m, 15 H), 1.55

(d, J=7.8 Hz, 2 H).1.23-1.15 (m, 4 H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:570.3630, obsd:570.3629.

Ejemplo 443

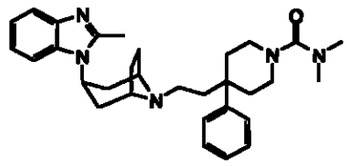
Preparación de N-(4-fluorobenzil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carbotioamida



N-(4-Fluorobenzil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carbotioamida (27.6mg, 93%) se obtiene como un aceite de 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]-oct-3-il}-1H-benzimidazola (22mg, 0.05mmol) y 4-fluorobenzil isotiocianato (9.0mg, 0.054mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 435. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (t, J=5.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 5 H), 7.29-7.26 (m, 2 H), 7.20 (t, J=6.8 Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 4 H), 4.73 (d, J=5. 5 Hz, 2 H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.07 (br, 2 H), 3.51 (t, J=9.9 Hz, 2 H), 3.21 (br, 2 H), 2.46 (s, 3H), 2.41-2.29 (m, 2 H), 2.09-2.05 (m, 2 H), 1.83-1.71 (m, 10 H), 1.56 (d, J=7.7 Hz, 2 H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:596.3223, obsd:596.3232.

Ejemplo 444

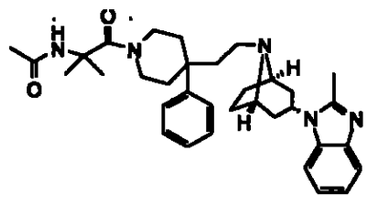
Preparación de N,N-dimetil-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboxamida



A 0°C, a una solución agitada de fosgen (0.25 mL, 2.0 en tolueno) se agrega una solución de 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]-oct-3-il}-1H-benzimidazola (71 mg, 0.17mmol) en cloruro de metileno y trietilamina (exceso). La mezcla se agita por 30 minutos a 0°C y además una hora a temperatura ambiente. Gas de nitrógeno se introduce entonces para remover el fosgen en exceso. A esta mezcla se agrega dimetilamina en exceso y la mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de diluirse con cloruro de metileno, la fase orgánica se enjuaga con salmuera, seca sobre sulfato de sodio anhídro y purifica por cromatografía instantánea. N,N-dimetil-4-2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboxamida se obtiene como espuma (52 mg, 63%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 2 H), 7.31-7.29 (m, 3H), 7.23-7.12 (m, 3H), 4.61 (br, 1H), 3.44-3.38 (m, 2 H), 3.25 (br, 2 H), 3.12-3.06 (m, 2 H), 2.80 (s, 6H), 2.58 (s, 3H), 2.38-2.36 (m, 2 H), 2.19-2.15 (m, 2 H), 1.93-1.81 (m, 10 H), 1.61 (d, J=7.3 Hz, 2 H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:500.3389, obsd:500.3386.

Ejemplo 445

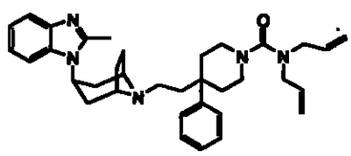
Preparación de N,N-dietil-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboxamida



N,N-Dietil-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboxamida (50 mg, 57%) se obtiene como un aceite de 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]-oct-3-il}-1H-benzimidazola (71 mg, 0.17mmol), fosgen y dietilamina siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 444. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 5H), 7.23-7.12 (m, 3H), 4.64-4.58 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 2 H), 3.24-3.23 (m, 2 H), 3.17 (q, J=7.2 Hz, 4 H), 3.10-3.04 (m, 2 H), 2.57 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 2 H), 2.19-2.15 (m, 2 H), 1.94-1.80 (m, 10 H), 1.60 (d, J=7.7 Hz, 2 H), 1.10 (t, J=7.0 Hz, 6H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:528.3702, obsd:528.3712.

Ejemplo 446

Preparación de N,N-dialil-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboxamida

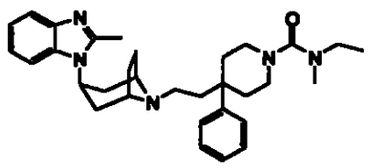


N,N-Dialil-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboxamida (42 mg, 46%) se obtiene como un aceite de 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]-oct-3-il}-1H-benzimidazola (71 mg, 0.17

mmol), fosgen y diallilamina siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 444. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 2 H), 7.30-7.29 (m, 3H), 7.23-7.12 (m, 3H), 5.86-5. 76 (m, 2 H), 5.18-5.13 (m, 4 H), 4.61 (br, 1H), 3.72 (d, J=5.5Hz, 4 H), 3.47-3.41 (m, 2 H), 3.24 (br, 2 H), 3.12-3.06 (m, 2 H), 2.57 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 2 H), 2.20-2.15 (m, 2 H), 1.99-1.80 (m, 10 H), 1.60 (d, J=7.7 Hz, 2 H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd: 552.3702, obsd:552.3701.

Ejemplo 447

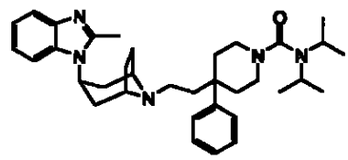
Preparación de N-etil-N-metil-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboxamida



N-Etil-N-metil-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboxamida (53 mg, 62%) se obtiene como un aceite de 2-metil-1-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]-oct-3-il}-1H-benzimidazola (71 mg, 0.17mmol), fosgen y N-etil-N-metilamina siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 444. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 3H), 7.23-7.12 (m, 3H), 4.63-4.59 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.24 (br, 2H), 3.18 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.99-1.80 (m, 10 H), 1.60 (d, J=7.9 Hz, 2H), 1.12 (t, J=7.1Hz, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:514.3546, obsd:514.3526.

Ejemplo 448

Preparación de N,N-diisopropil-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboxamida

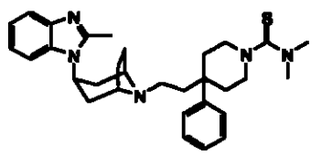


A un matraz que contiene fosgen (2 mL, 2 M en tolueno) en cloruro de metileno (10 mL) se agrega trietilamina (75 µL, 0.5 mmol) y diisopropilamina (76 µL, 0.5 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente por 4 horas antes de que el gas de nitrógeno se introduzca para remover fosgen en exceso. A este carbamato recientemente preparado se agrega 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]-oct-3-il}-1H-benzimidazola (85 mg, 0.2 mmol) y trietilamina (60 µL, 0.4 mmol). La mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. El clorocarbamato en exceso se enfría con 1 mL de metanol. Después de la evaporación del solvente, el residuo se purifica directamente por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 0-5% metanol en acetato de etilo, para proporcionar un aceite (81 mg, 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.31-7.30 (m, 3H), 7.22-7.12 (m, 3H), 4.63-4.59 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 4 H), 3.03-2.97 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 10 H), 1.60 (d, J=7.9 Hz, 2H), 1.26 (d, J=6.6 Hz, 6H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:556.4015, obsd:556.4008.

Ejemplo 449

362

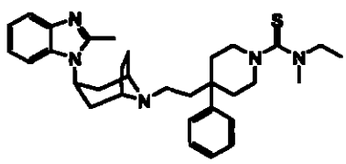
Preparación de N,N-dimetil-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carbotioamida



N,N-Dimetil-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carbotioamida (58 mg, 75%) se obtiene como una espuma de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]-oct-3-il}-1H-benzimidazola (75 mg, 0.15mmol), tiofosgen y dimetilamina siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 444. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 4.63-4.58 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.32-3.24 (m, 4 H), 3.10 (s, 6H), 2.58 (s, 3H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.26-2.22 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 10 H), 1.61 (d, J=7.9 Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:516.3161, obsd:516.3158.

Ejemplo 450

Preparación de N-etil-N-metil-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carbotioamida



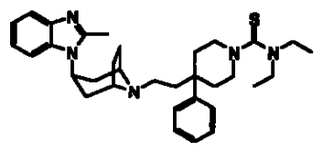
N-Etil-N-metil-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carbotioamida (62 mg, 78%) se obtiene como una espuma de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-

363

(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]-oct-3-il}-1H-benzimidazola (75 mg, 0.15mmol), tiofosgen y N-etil-N-metilamina siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 444. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 3H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 4.63-4.58 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.61 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.31-3.24 (m, 4 H), 3.03 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.26-2.21 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 10 H), 1.60 (d, J=7.8 Hz, 2H), 1.21 (t, J=7.1Hz, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:530.3317, obsd:530.3301.

Ejemplo 451

Preparación de N,N-dietil-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carbotioamida

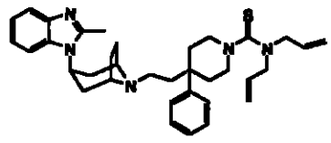


N,N-Dietil-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carbotioamida (51 mg, 62%) se obtiene como una espuma de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]-oct-3-il}-1H-benzimidazola (75 mg, 0.15mmol), tiofosgen y dietilamina siguiendo el procedimiento señalado en ejemplo 444. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 3H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 4.63-4.59 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.57 (q, J=7.1Hz, 4 H), 3.30-3.25 (m, 4 H), 2.58 (s, 3H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.25-2.21 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 10 H), 1.61 (d, J=7.7 Hz, 2H),

1.18 (t, J=7.1Hz, 6H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:544.3474, obsd:544.3482.

Ejemplo 452

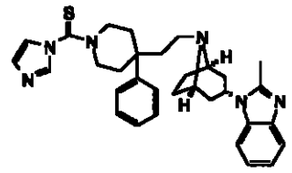
Preparación de N,N-diallil-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carbotioamida



N,N-Diallil-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carbotioamida (55 mg, 65%) se obtiene como una espuma de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]-oct-3-il}-1H-benzimidazola (75 mg, 0.15 mmol), tiofosgen y diallilamina siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 444. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 3H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 5.91-5. 81 (m, 2H), 5.23-5.17 (m, 4 H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.10 (d, J=5.6 Hz, 4 H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 4 H), 2.59 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.27-2.23 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 10 H), 1.61 (d, J=7.9 Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:568.3474, obsd:568.3470.

Ejemplo 453

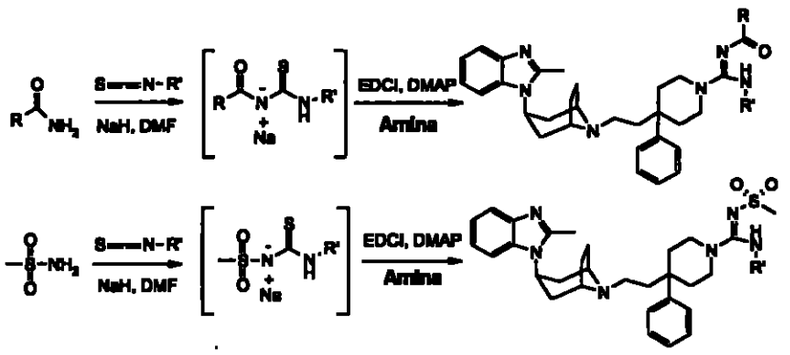
Preparación de 1-((1R,5S)-8-{2-[1-(1H-Imidazol-1-ilcarbonotioil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



A una solución agitada de 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]-oct-3-il}-1H-benzimidazola (214 mg, 0.5 mmol) en cloruro de metileno se agrega 1-(1H-imidazol-1-ilcarbonotioil)-1H-imidazola (89 mg, 0.5 mmol). La mezcla resultante se agita durante la noche. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se purifica por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 0-5% metanol en acetato de etilo, para proporcionar 1-((1R,5S)-8-{2-[1-(1H-imidazol-1-ilcarbonotioil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola como una espuma (200 mg, 74%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (s, 1H), 7.65 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 4H), 7.19-7.10 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 4.62-4.56 (m, 1H), 3.53 (br, 1H), 3.24-3.22 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 4H), 1.99-1.81 (m, 10, H), 1.62 (d, J=7.9 Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:539.2957, obsd:539.2958.

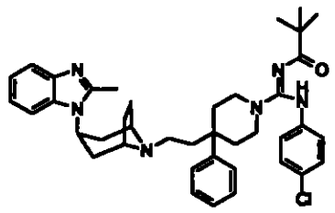
<u>Preparación de Derivados de N-acil y N-sulfonil guanidina de 2-Metil-1-{8-[2-4-Fenilpiperidin-4-il)etil]-8-Azabiciclor3.2.1]-oct-3-il}-1H-benzimidazola</u>

Síntesis de Derivados de Acil y Sulfonil



Ejemplo 454

Preparación de N-[(1E)-[(4-clorofenil)amino](4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)metilideno]-2,2-dimetilpropanamida

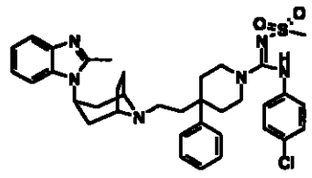


A una solución de trimetilacetamida (10 mg, 0.1 mmol) en DMF (0.5 mL) se agrega hidruro de sodio (60%, 5.2 mg, 0.13 mmol). Después de agitar por 5 minutos, 4-clorofenilisotiocianato (17 mg, 0.1 mmol) se agrega. La mezcla de reacción se agita a 60°C por una hora antes de enfriarse a temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción se agregan entonces 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]-oct-3-il}-1H-benzimidazola (35 mg, 0.08mmol), EDCI (19 mg, 0.1 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se enfría con agua y extrae con diclorometano (4x10 mL). La fase orgánica se enjuaga con salmuera y seca sobre sulfato de

sodio. El solvente se remueve y el residuo se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-15% metanol en acetato de etilo para proporcionar N-[(1 E)-[(4-clorofenil)amino](4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)metilideno]-2,2-dimetilpropanamida como sólido amorfo (20 mg, 38%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.9 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 6H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 3H), 6.61 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.51-4.47 (m, 1H), 3.80-3.40 (m, 2H), 3.26-3.13 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.14 (br, 2H), 1.85-1.71 (m, 10 H), 1.56 (d, J=7.4 Hz, 2H), 0.88 (s, 9H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:665.3735, obsd:665.3741.

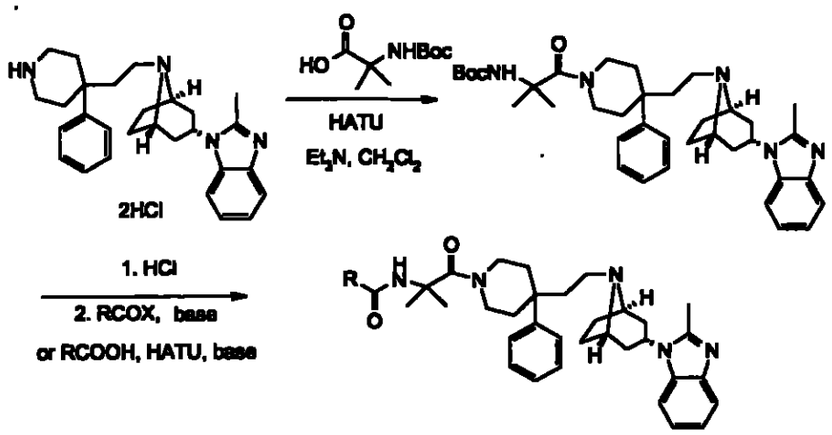
Ejemplo 455

Preparación de N-[(1E)-[(4-clorofenil)amino](4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)metilideno]metano-sulfonamida

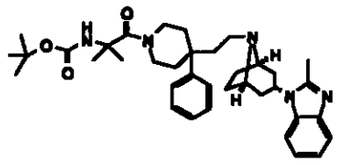


N-[(1E)-[(4-Clorofenil)amino](4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)metilideno]metanosulfonamida (38 mg, 73%) se obtiene como sólido amorfo de metanosulfonamida (9.5 mg, 0.1 mmol), 4-clorofenil isotiocianato (17 mg, 0.1 mmol) y 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-

il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]-oct-3-il}-1H-benzimidazola (35 mg, 0.08mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 454. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (s, 1H), 7.64 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 6H), 7.19-7.10 (m, 2H), 6.89 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.59-4.53 (m, 1H), 3.61 (d, J=13.5 Hz, 2H), 3.19 (br, 2H), 3.04 (t, J=11Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.37-2.29 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 6H), 1.82-1.71 (m, 4H), 1.58 (d, J=7.4 Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:659.2935, obsd:659.2935.



Ejemplo 456

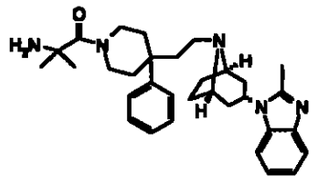


A una solución agitada de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (505 mg, 1.0 mmol) en diclorometano (20 mL) se agrega Boc-a-metil alanina (203 mg, 1.0 mmol), trietilamina (470 µL, 3.0 mmol) y HATU (380 mg, 1.0 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura

ambiente durante la noche antes de enfriarse con bicarbonato de sodio saturado. Las capas se separan y el acuoso se extrae con diclorometano. La fase orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio anhídro. Después de la evaporación del solvente, el producto crudo se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-8% metanol en acetato de etilo para proporcionar compuesto 456 como sólido amorfo (579 mg, 94%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.19-7.13 (m, 3H), 5.04 (s, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 5 H), 2.58 (s, 3H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.22-2.20 (m, 2H), 1.95-1.89 (m, 5 H), 1.84-1.78 (m, 4H), 1.64 (d, J=7.8 Hz, 2H), 1.49 (s, 5 H), 1.39-1.35 (m, 10 H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:614.4070, obsd:614.4086.

Ejemplo 457

Preparación de 2-metil-1-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-6-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il-1-oxopropan-2-amina

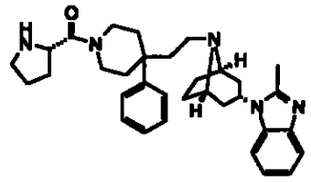


A una solución agitada del producto de ejemplo 456 (307 mg, 0.50 mmol) en cloruro de metileno se agrega HCl (2 mL, 4 M en dioxano). La mezcla de reacción se agita por una hora a temperatura ambiente. Evaporación de solventes directamente proporcionó 240 mg (99%) de sólido blanco, que se divide entonces entre acetato de

etilo y solución de bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Después del retiro del solvente, el producto deseado se obtiene como espuma. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 4H), 7.19-7.12 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 4.13-4.11 (m, 2H), 3.40 (br, 2H), 3.27 (br, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.52-2.24 (m, 4H), 1.94-1.91 (m, 4H), 1.88-1.68 (m, 8 H), 1.63 (d, J=7.9Hz, 2H), 1.41 (s, 6H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:514.3546, obsd:514.3561.

Ejemplo 458

Preparación de (2S)-N,N-bis(4-{2-[1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-D-prolilpiperidin-2-il)-D-prolinamida

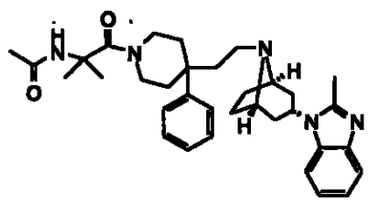


El precursor protegido con Boc se prepara de L-Boc-prolina (47 mg, 0.15 mmol), 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (64 mg, 0.15 mmol) y HATU (57 mg, 0.15 mmol), siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 456. Después del retiro del grupo protector Boc con una solución de 4N HCl en dioxano, (2S)-N,N-bis(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-D-prolil-piperidin-2-il)-D-prolinamida se obtiene como un aceite (80 mg, quant). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.40-7.36

(m, 2H), 7.30-7.28 (m, 3H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 2H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.93-3.84 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.32-3.14 (m, 5 H), 2.85-2.73 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.40-2.24 (m, 6H), 2.15-1.50 (m, 5H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:526.3546, obsd:526.3565.

Ejemplo 459

Preparación de N^2-acetil-N^1,N^1-bis(1-(N-acetil-2-metilalanil)-4-{2-[(1R,5S-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-2-il)-2-metilalaninamida

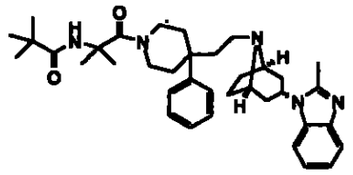


A 0°C, a una solución agitada de dihidrocloruro 2-metil-1-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)-1-oxopropan-2-amina (40 mg, 0.068mmol, obtenido de compuesto 456 por retiro del grupo protector Boc con 4 M HCl en éter) en diclorometano se agrega bromuro de acetil (8.6 mg, 0.068 mmol), N,N-dietil-isopropilamina (42 µL, 0.24 mmol) y DMAP (1 mg). La mezcla resultante se agita por 3 horas antes de enfriarse con bicarbonato de sodio saturado. Las capas se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio anhídro. Después de la evaporación del solvente, el producto crudo se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente

de 0-10% metanol en acetato de etilo para proporcionar N^2-acetil-N^1,N^1-bis (1-(N-acetil-2-metilalanil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-2-il)-2-metilalaninamida como sólido amorfo (34 mg, 90%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 3H), 7.24-7.13 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 2H), 3.34 (t, J=7.8 Hz, 1H), 3.08 (q, J=7.3 Hz, 1H), 2.79-2.61 (m, 4H), 2.43-2.08 (m, 6H), 2.06-1.92 (m, 4H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.52-1.51 (m, 4H), 1.43 (d, J=6.6 Hz, 4H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:556.3651, obsd:556.3647.

Ejemplo 460

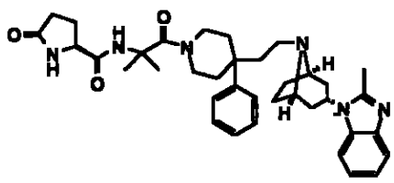
Preparación de N^2-(2,2-dimetilpropanoil)-N^1,N^1-bis(1-[N-(2,2-dimetilpropanoil)-2-metilalanil]-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-2-il)-2-metilalaninamida



N^2-(2,2-dimetilpropanoil)-N^1,N^1-bis(1-[N-(2,2-dimetilpropanoil)-2-metilalanil]-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-2-il)-2-metil alaninamida (17 mg, 42%) se obtiene como un aceite de dihidrocloruro 2-metil-1-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)-1-oxopropan-2-amina (40 mg, 0.068 mmol) y cloruro de pivaloil (8.4 µL, 0.068 mmol)

siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 459. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 4H), 7.19-7.12 (m, 2H), 4.61 (br, 1H), 3.99 (br, 2H), 3.32-3.26 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.41-2.23 (m, 4H), 1.93-1.76 (m, 9H), 1.65 (s, 6H), 1.63-1.61 (m, 2H), 1.19 (s, 9H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:598.4121, obsd:598.4116.

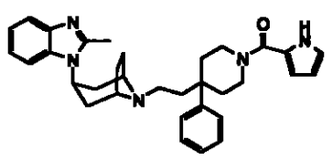
Ejemplo 461



El producto en el ejemplo 461 (9 mg, 29 %) se obtiene de dihidrocloruro 2-metil-1-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)-1-oxopropan-2-amina (26 mg, 0.05mmol), 5-oxo-D-prolina (6.5 mg, 0.05mmol) y HATU (19 mg, 0.05mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (s, 1H), 7.65 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 4H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.97 (br, 2H), 3.31-3.25 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.54-2.10 (m, 9H), 1.93-1.75 (m, 10 H), 1.67-1.60 (m, 8 H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:625.3866, obsd:625.3863.

Ejemplo 462

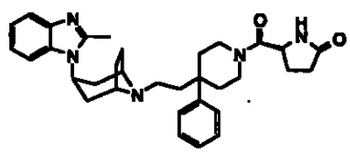
Preparación de 2-Metil-1-(8-{2-[4-fenil-1-(1H-pirrol-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola



2-Metil-1-(8-{2-[4-fenil-1-(1H-pirrol-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola (58.5 mg, 75%) se obtiene como un sólido blanco de 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (64 mg, 0.15 mmol), ácido 1H-pirrola-2-carboxílico (16.6 mg, 0.15 mmol) y HATU (57 mg, 0.15 mmol), siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.5 (br, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 5H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.13-7.04 (m, 3H), 4.53-4.47 (m, 1H), 4.11 (br, 1H), 3.85 (br, 1H), 3.27-3.09 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.39-2.29 (m, 2H), 2.0 (br, 2H), 1.97-1.70 (m, 10 H), 1.57-1.55 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:522.3233, obsd:522.3226.

Ejemplo 463

Preparación de (5R)-5-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]pirrolidin-2-ona

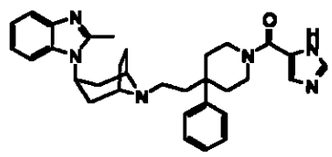


(5R)-5-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]pirrolidin-2-ona (59 mg, 85%) se obtiene como sólido blanco de 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola

(64 mg, 0.15 mmol), 5-oxo-D-prolina (19 mg, 0.15 mmol) y HATU (57 mg, 0.15 mmol), siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 4H), 7.18-7.11 (m, 2H), 6.20 (s, /2H), 6.09 (s, I2H), 4.62-4.56 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.46-2.14 (m, 47 H), 2.03-1.73 (m, 11H), 1.63-1.58 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:540.3339, obsd:540.3361.

Ejemplo 464

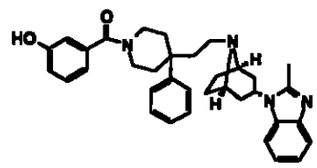
Preparación de 1-(8-{2-[1-(1H-imidazol-5-ilcarbonil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



1-(8-{2-[1-(1H-Imidazol-5-ilcarbonil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (18 mg, 23 %) se obtiene de 2-metil-1-(8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola (64 mg, 0.15 mmol), ácido 1H-imidazola-5-carboxílico (17 mg, 0.15 mmol) y HATU (57 mg, 0.15 mmol), siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.68 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.41-7.23 (m, 6H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.20-4.14 (m, 2H), 3.48 (br, 1H), 3.25 (br, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.41-2.28 (m, 4H), 2.01-1.81 (m, 10 H), 1.64-1.58 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:523.3185, obsd:523.3204.

Ejemplo 465

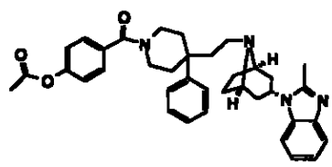
Preparación de 3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenol



3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenol (70 mg, 84 %) se obtiene de 2-metil-1-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (64 mg, 0.15 mmol), ácido 3-hidroxibenzóico (21 mg, 0.15 mmol) y HATU (57 mg, 0.15 mmol), siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 4H), 7.21-7.13 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.88-6.85 (m, 1H), 6.81 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.64-4.55 (m, 1H), 4.13 (br, 1H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.26 (br, 1H), 2.18-2.15 (m, 1H), 1.99-1.79 (m, 10 H), 1.63-1.61 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:549.3230, obsd:549.3240.

Ejemplo 466

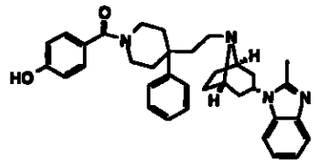
Preparación de acetato 4-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenil



Acetato 4-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenil (68 mg, 77 %) se obtiene como una espuma de 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (64 mg, 0.15 mmol), ácido 4-(acetiloxi) benzóico (27 mg, 0.15 mmol) y HATU (57 mg, 0.15 mmol), siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 4H), 7.21-7.08 (m, 4H), 4.64-4.54 (m, 1H), 4.10 (br, 1H), 3.58 (br, 1H), 3.36-3.24 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.39-2.34 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.14 (br, 21H), 1.98-1.82 (m, 10 H), 1.60 (d, J=7.8 Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:591.3335, obsd:591.3348.

Ejemplo 467

Preparación de 4-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenol

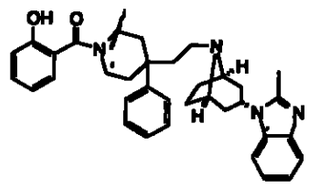


4-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenol (27 mg, 33%) se obtiene como una espuma de 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (64 mg, 0.15 mmol), ácido 4-hidroxilbenzóico (21 mg, 0.15 mmol) y HATU (57 mg,

0.15 mmol), siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67-7.64 (m, 1H), 7.39-7.23 (m, 8 H), 7.23-7.13 (m, 2H), 6.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.67-4.54 (m, 1H), 4.13 (br, 1H), 3.71 (br, 1H), 3.40-3.26 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.40-2.11 (m, 4H), 1.95-1.82 (m, 10 H), 1.62 (d, J=8.0 Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:549.3230, obsd:548.3233.

Ejemplo 468

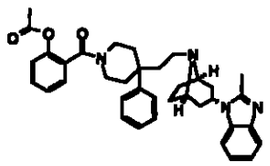
Preparación de 2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenol



2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenol (70 mg, 85%) se obtiene como un jarabe de 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (64 mg, 0.15 mmol), ácido 2-hidroxilbenzóico (21 mg, 0.15 mmol) y HATU (57 mg, 0.15 mmol), siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.81 (s, 1H), 7.65 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.30-7.11 (m, 8 H), 7.00 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.83 (t, J=7.4 Hz, 1H), 4.67-4.53 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 4H), 3.40 (t, J=10.7 Hz, 1H), 3.25 (br, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.42-2.29 (m, 4H), 1.94-1.80 (m, 10 H), 1.63-1.58 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:549.3230, obsd:548.3223.

Ejemplo 469

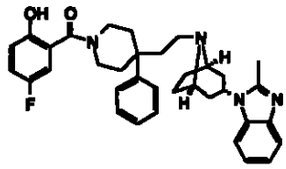
Preparación de acetato 2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenil



Acetato 2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenil (60 mg, 68%) se obtiene como jarabe de 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (64 mg, 0.15 mmol), ácido 2-(acetiloxi)benzóico (27 mg, 0.15 mmol) y HATU (57 mg, 0.15 mmol), siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 3H), 7.30-7.23 (m, 6H), 7.21-7.12 (m, 3H), 4.62-4.56 (m, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 2H), 3.23-3.20 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.41-2.27 (m, 4H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.92-1.79 (m, 11H), 1.62-1.57 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:591.3335, obsd:591.3341.

Ejemplo 470

Preparación de 4-fluoro-2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenol

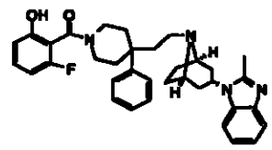


4-Fluoro-2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenol (58 mg, 85%) se obtiene como una espuma de 2-metil-1-{8-[2-(4-

fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 mg, 0.12 mmol), ácido 5-fluoro-2-hidroxibenzóico (19 mg, 0.12 mmol) y HATU (47mg, 0.12 mmol), siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.67 (br, 1H), 7.65 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 4H), 7.21-7.12 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 1H), 7.00-6.86 (m, 2H), 4.61 (br, 1H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.38 (t, J=10.8 Hz, 2H), 3.25 (br, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.40-2.20 (m, 4H), 1.94-1.83 (m, 10 H), 1.63-1.61 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:567.3135, obsd:567.3130.

Ejemplo 471

Preparación de 3-fluoro-2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenol

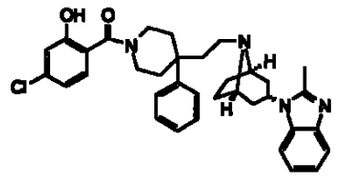


3-Fluoro-2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenol (53 mg, 78%) se obtiene como una espuma de 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 mg, 0.12 mmol), ácido 6-fluoro-2-hidroxi-benzóico (19 mg, 0.12 mmol) y HATU (47mg, 0.12 mmol), siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 3H), 7.22-7.12 (m, 4H), 6.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.58 (t, J=9.0 Hz, 1H), 4.64-4.55 (m, 1H), 4.20 (br, 1H), 3.59 (br, 1H), 3.33 (br, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.39-2.20 (m, 4H), 1.99-

1.81 (m, 10 H), 1.60 (d, J=7.1Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:567.3135, obsd:567.3117.

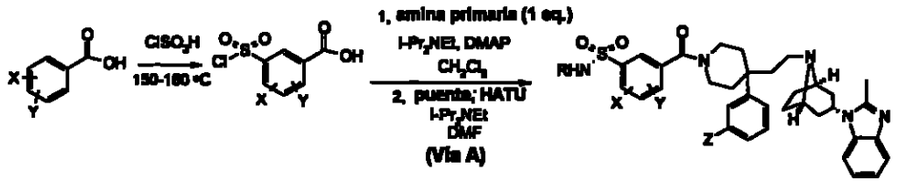
Ejemplo 472

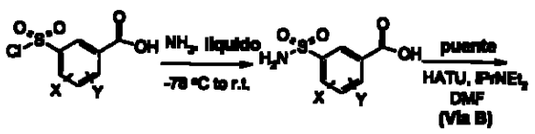
Preparación de 5-cloro-2-{(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenol

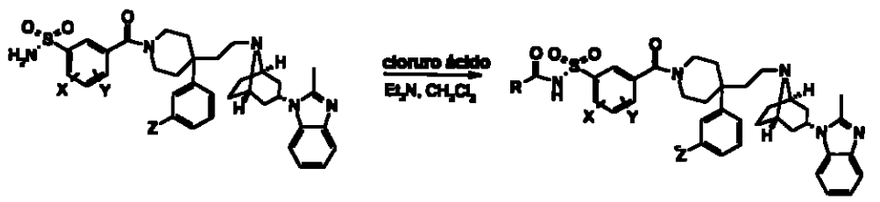


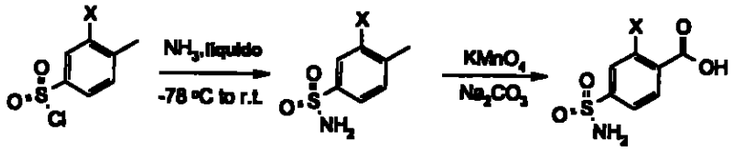
5-Cloro-2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenol (46 mg, 66%) se obtiene como una espuma de 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 mg, 0.12 mmol), ácido 4-cloro-2-hidroxibenzóico (21 mg, 0.12 mmol) y HATU (47mg, 0.12 mmol), siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 4H), 7.21-7.12 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.82 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.60 (br, 1H), 4.02-3.99 (m, 2H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.25 (br, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.36-2.29 (m, 4H), 1.94-1.84 (m, 10 H), 1.63-1.62 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:583.2840, obsd:583.2839.

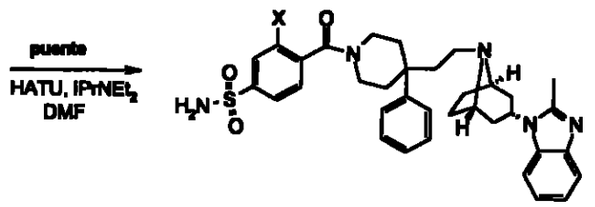
Preparación de meta-y para-N-sulfonamidas substituidas



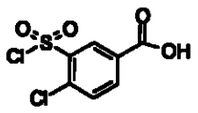




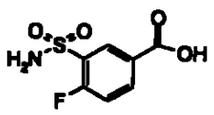




Ácido 4-Cloro-3-(clorosulfonil)benzóico se ha sintetizado como se describe en cualquier parte en esta solicitud (Método G).



Ácido 3-(Aminosulfonil)-4-fluorobenzóico se ha sintetizado de acuerdo al Método G detallado en cualquier parte en esta solicitud.

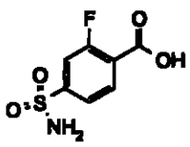


Ácido 2,6-Difluoro-3-(aminosulfonil)benzóico, ácido 2,6-dicloro-3-(aminosulfonil) benzóico, ácido 3,4-difluoro-5-(aminosulfonil)benzóico y ácido 2,6-metil-3-(aminosulfonil)benzóico se preparan con el procedimiento similar como arriba.

Preparación de 3-fluoro-4-metvibencenosulfonamida

A 20 mL de amonio líquido a-78°C se agregan 2.1g (10 mmol) de cloruro 3-fluoro-4-metil bencenosulfonil. El amonio en exceso se evapora entonces naturalmente hasta secarse durante la noche a temperatura ambiente. La sulfonamida cruda se divide entre cloruro de metileno (100mL) y agua (100 mL). La fase acuosa se extrae además con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio anhidro. Evaporación de los solventes proporcionó 1.9 g de 3-fluoro-4-metilbencenosulfonamida como un sólido.

Preparación de ácido 4-(aminosulfonil)-2-fluorobenzóico



A una solución agitada de 3-fluoro-4-metil-bencenosulfonamida (preparada arriba) en 50 mL de agua se agrega carbonato de sodio (0.53g, 5 mmol) y permanganato de potasio (3.16g, 20 mmol) por porción durante tres horas a 50-60°C. La

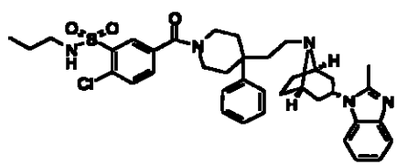
384

mezcla resultante se agita por 8 horas adicionales a esta temperatura antes de que 0.2 mL de ácido fórmico se agregan para enfriar el exceso de permanganato de potasio. La mezcla se filtra entonces a través de celite mientras aún está caliente y se enjuaga además con agua caliente. El filtrado se concentra a ~30 mL y ajusta a pH 9-10. La filtración se aplica de nuevo para remover material inicial no oxidado. El filtrado final se acidifica con HCl (conc.) a ~pH 1 y ácido 4-(aminosulfonil)-2-fluorobenzóico se precipita y se recolecta por filtración como sólido blanco (1.10g, 50%).

El ácido 4-(aminosulfonil)-2-clorobenzóico correspondiente se prepara por los procedimientos similares.

Ejemplo 473

Preparación de 2-cloro-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-N-propilbencenosulfonamida

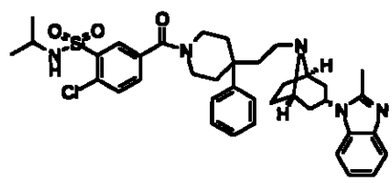


A una solución agitada de 4-cloro-3-(clorosulfonil) benzóico (25.4 mg, 0.1 mmol) en diclorometano (3 mL) se agrega propilamina (9 µL, 0.11 mmol), N,N-diisopropiletilamina (39mg, 0.3 mmol) y 4-N,N- dimetilaminopiridina (2 mg, 0.016 mmol). Después la mezcla resultante se agita durante la noche, una solución de 2-metil-1-{ (1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola dihidrocloruro (50 mg, 0.1 mmol) en N,N-

dimetilforamida (3 mL) se agrega y seguido por la adición de N,N-diisopropiletilamina (39mg, 0.3 mmol) y HATU (38 mg. 0.1 mmol).. La mezcla de reacción se agita por 4 horas más antes de que se enfríe con solución de bicarbonato de sodio saturado y extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio anhídro. Después de la evaporación de solventes, el residuo se purifica por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 0-8% metanol en acetato de etilo para proporcionar 2-cloro-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-N-propilbencenosulfonamida como sólido (30 mg, 43%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.38 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.30-7.23 (m, 4H), 7.19-7.12 (m, 2H), 5.10 (t, J=6.0 Hz, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 4.19 (br, 1H), 3.48 (br, 1H), 3.34-3.35 (m, 4H), 2.90 (q, J=6.3 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.42-2.34 (m, 3H), 2.20 (br, 1H), 1.94-1.78 (m, 10 H), 1.62 (d, J=6.4 Hz, 2H), 1.54-1.45 (m, 2H), 0.88 (t, J=7.5Hz, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:688.3088, obsd:688.3063.

Ejemplo 474

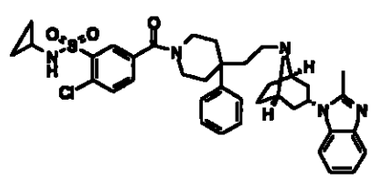
Preparación de 2-cloro-N-isopropil-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida



2-Cloro-N-isopropil-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida (10 mg, 15%) se obtiene como sólido de ácido 4-cloro-3-(clorosulfonil) benzóico (25.4 mg, 0.1 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (50 mg, 0.1 mmol) e isopropilamina (9.4, µL, 0.11 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 4H), 7.18-7.12 (m, 2H), 4.89 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 4.18 (br, 1H), 3.49-3.29 (m, 6H), 2.58 (s, 3H), 2.38-2.16 (m, 4H), 1.95-1.88 (m, 10 H), 1.65-1.63 (m, 2H), 1.10 (d, J=6.5 Hz, 6H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:688.3088, obsd:688.3093.

Ejemplo 475

Preparación de 2-cloro-N-ciclopropil-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida

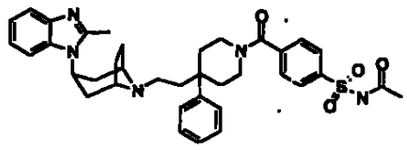


2-Cloro-N-ciclopropil-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-

benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida (15 mg, 22%) se obtiene como sólido de ácido 4-cloro-3-(clorosulfonil)benzóico (25.4 mg, 0.1 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (50 mg, 0.1 mmol), ciclopropilamina (7.6 µL, 0.11 mmol) y HATU (38 mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H), 7.66 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 4H), 7.18-7.13 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.19 (br, 1H), 3.50 (br, 1H), 3.35-3.26 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.43-2.35 (m, 3H), 2.19 (br, 2H), 1.94-1.78 (m, 10 H), 1.63 (d, J=7.9 Hz, 2H), 0.68-0.58 (m, 4H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:686.2932, obsd:686.2935.

Ejemplo 476

Preparación de N-acetil-4-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno-sulfonamida

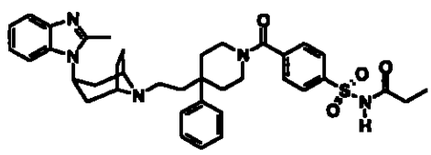


A una solución pre-enfriada (0°C) de 4-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-benceno-sulfonamida (20 mg, 0.033 mmol) en diclorometano (2 mL) se agrega bromuro de acetil (4.2 mg, 0.034 mmol) y N,N-diisopropiletil amina (12 µL, 0.66 mmol). La mezcla

resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente, el producto crudo se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 15-30% metanol en acetato de etilo para proporcionar N-acetil-4-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno-sulfonamida como sólido amorfo (14 mg, 66%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.48-7.46 (m, 3H), 7.37-7.33 (m, 5 H), 7.21 (br, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 4.51 (t, J=8.1, 1H), 3.68 (br, 1H), 3.67-3.15 (m, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.11-2.07 (br, 2H), 1.96-1.72 (m, 13H), 1.59 (d, J=7.4, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:654.3114, obsd:654.3095.

Ejemplo 477

Preparación de 4-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo-[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil}-N-propionilbenceno-sulfonamida

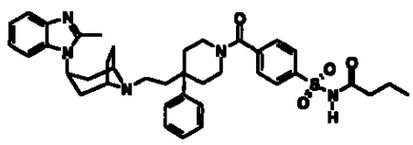


4-[(4-{2-[3-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-N-propionilbencenosulfonamida (13 mg, 59%) se obtiene de 4-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-bencenosulfonamida (20 mg, 0.033 mmol) y cloruro de propionil como sólido amorfo por el procedimiento similar

señalado en el ejemplo 476. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.53-7.42 (m, 3H), 7.39-7.35 (m, 5 H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.15-7.07 (m, 2H), 4.66 (br, 1H), 3.90 (br, 1H), 3.19-3.16 (m, 5 H), 2.45 (s, 3H), 2.42-2.35 (m, 2H), 2.22-2.09 (m, 5 H), 1.98-1.78 (m, 10 H), 1.66 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1,17 (t, J=7.2 Hz, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:668.3271, obsd:668.3256.

Ejemplo 478

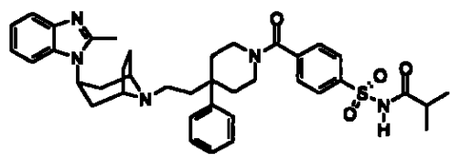
Preparación de N-butiril-4-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno-sulfonamida



N-butiril-4-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo-[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida (15 mg, 68%) se obtiene de 4-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-bencenosulfonamida (20 mg, 0.033 mmol) y cloruro de butiril por el procedimiento similar señalado en el ejemplo 476. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.52-7.4 (m, 3H), 7.39-7.35 (m, 5 H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.15-7.07 (m, 2H), 4.69 (br, 1H), 3.89 (br, 1H), 3.16 (m, 5 H), 2.45 (s, 3H), 2.42-2.35 (m, 2H), 2.23-2.05 (m, 5 H), 1.98-1.78 (m, 10 H), 1.68-1.66 (m, 2H), 1.40 (q, J=7.3 Hz, 2H), 17 (t, J=7.3 Hz, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:682.3427, obsd:682.3426.

Ejemplo 479

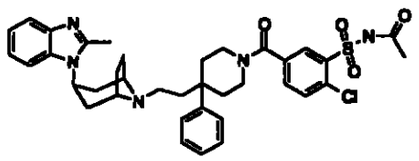
Preparación de N-isobutiril-4-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno-sulfonamida



N-isobutiril-4-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo-[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida (14 mg, 64%) se obtiene de 4-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]- bencenosulfonamida (20 mg, 0.033 mmol) e isocloruro de butiril por el procedimiento similar señalado en el ejemplo 476. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.50-7.47 (m, 3H), 7.41-7.35 (m, 5 H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.15-7.07 (m, 2H), 4.60 (br, 1H), 3.90 (br, 1H), 3.75-3.16 (m, 5 H), 2.45 (s, 3H), 2.42-2.23 (m, 3H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.98-1.78 (m, 11H), 1.65-1.62 (m, 2H), 0.92 (d, J=6.8 Hz, 6H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:682.3427, obsd:682.3408.

Ejemplo 480

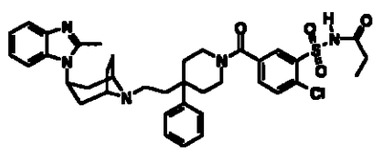
Preparación de N-acetil-2-cloro-5-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno-sulfonamida



N-acetil-2-cloro-5-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida (21.8 mg, quant.) se obtiene como sólido amorfo de 2-cloro-5-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida y bromuro de acetil siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 476. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85-7.50 (m, 3H), 7.49 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 5 H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 4.54 (br, 1H), 3.96 (br, 1H), 3.42-3.29 (m, 5 H), 3.06-3.03 (m, 1H), 2.45-2.36 (m, 5 H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.98-1.75 (m, 10 H), 1.71-1.70 (m, 3H), 1.63-1.61 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:688.2724, obsd:688.2745.

Ejemplo 481

Preparación de 2-cloro-5-[(4{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-N-propionil bencenosulfonamida

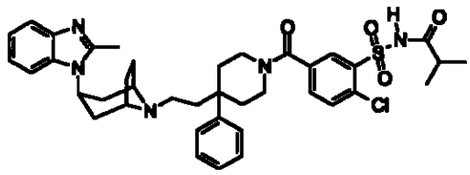


2-Cloro-5-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo-[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-N-propionilbenceno-sulfonamida (16 mg, 73%) se obtiene como sólido

amorfo de 2-cloro-5-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida y cloruro de propionil siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 476. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81-7.56 (m, 3H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.39-7.26 (m, 5 H), 7.24-7.08 (m, 3H), 4.80 (br, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.58-3.38 (m, 5 H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.47 (m, 4H), 2.22-1.72 (m, 17 H), 0.89-0.81 (m, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:702.2881, obsd:702.2885.

Ejemplo 482

Preparación de 2-cloro-N-isobutiril-5-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida

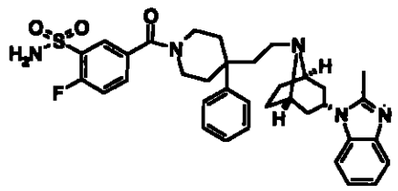


2-Cloro-N-isobutiril-5-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno- sulfonamida (19 mg, 80%) se obtiene como sólido amorfo de 2-cloro-5-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida e isocloruro de butiril siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 476. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 100°C) δ 7.85-7.76 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.42-7.28 (m, 5 H), 7.26 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 4.76 (br, 1H), 3.36-3.08 (m, 7 H), 2.53-2.27 (m, 7 H), 204-1.82 (m, 10 H), 1.69 (d, J=7.6 Hz, 2H),

0.95 (d, J=6.6 Hz, 6H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:716.3037, obsd:716.3013.

Ejemplo 483

Preparación de 2-fluoro-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno-sulfonamida

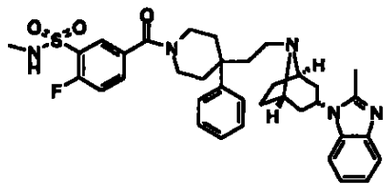


2-Fluoro-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida (20 mg, 32%) se obtiene como sólido de 3-(aminosulfonil)-4-fluorobenzóico (22 mg, 0.1 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (50 mg, 0.1 mmol) y HATU (38 mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93-7.91 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 5 H), 7.19-7.12 (m, 2H), 5.61 (br, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 4.20 (br, 1H), 3.56 (br, 1H), 3.26 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.42-2.34 (m, 4H), 2.20 (br, 2H), 1.99-1.83 (m, 9 H), 1.62 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:630.2914, obsd:630.2925.

Ejemplo 484

Preparación de 2-fluoro-N-metil-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-

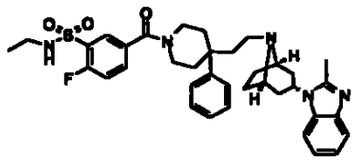
il)carbonil]benceno-sulfonamida



2-Fluoro-N-metil-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida (53.8mg, 56%) se obtiene como sólido de ácido 4-fluoro-3-(clorosulfonil)benzóico (48 mg, 0.2 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (76 mg, 0.15 mmol) y metilamina (0.10 mL, 2.0 M en THF) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92-7.90 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 5 H), 7.18-7.12 (m, 2H), 5.29 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.18 (br, 1H), 3.50 (br, 1H), 3.32-3.25 (m, 4H), 2.71 (d, J=4.1Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.41-2.33 (m, 3H), 2.16 (br, 2H), 1.92-1.81 (m, 10 H), 1.64-1.58 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:644.3071, obsd:644.3061.

Ejemplo 485

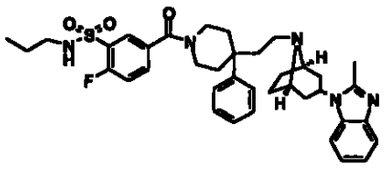
Preparación de N-etil-2-fluoro-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno-sulfonamida



N-Etil-2-fluoro-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida (30.5 mg, 30%) se obtiene como sólido de ácido 4-fluoro-3-(clorosulfonil)benzóico (48 mg, 0.2 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (76 mg, 0.15 mmol) y etilamina (0.10 mL, 2.0 M en THF) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93-7.90 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 5 H), 7.19-7.12 (m, 2H), 4.94 (t, J=6.1Hz, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 4.17 (br, 1H), 3.50 (br, 1H), 3.26 (br, 4H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.42-2.34 (m, 3H), 2.20-2.17 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 10 H), 1.64 (d, J=6.4 Hz, 2H), 1.13 (t, J=7.1Hz, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$calcd:658.3227, obsd:658.3237.

Ejemplo 486

Preparación de 2-fluoro-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-N-propilbencenosulfonamida

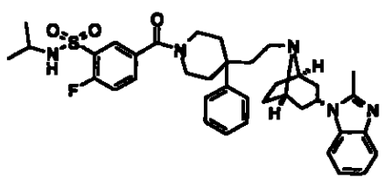


2-Fluoro-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-N-propilbenceno sulfonamida (41.8 mg, 41 %) se obtiene como sólido de

ácido 4-fluoro-3-(clorosulfonil)benzóico (48 mg, 0.2 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (76 mg, 0.15 mmol) y propilamina (16.5 1L, 0.2mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92-7.90 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 5 H), 7.19-7.12 (m, 2H), 5.03 (t, J=6.0 Hz, 1H), 4.64-4.56 (m, 1H), 4.18 (br, 1H), 3.50 (br, 1H), 3.33-3.25 (m, 4H), 2.97 (q, J=6.8Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.42-2.34 (m, 3H), 2.19 (br, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.93-1.82 (m, 10 H), 1.62 (d, J=6.4 Hz, 2H), 1.55-1.46 (m, 2H), 0.88 (t, J=7.5 Hz, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:672.3384, obsd:672.3380.

Ejemplo 487

Preparación de 2-fluoro-N-isopropil-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida

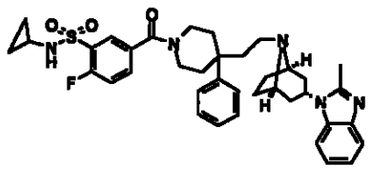


2-Fluoro-N-isopropil-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida (35.6mg, 35%) se obtiene como sólido de ácido 4-fluoro-3-(clorosulfonil)benzóico (48 mg, 0.2 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (76 mg, 0.15 mmol) e

isopropilamina (17 µL, 0.2mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94-7.91 (m, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 5 H), 7.19-7.12 (m; 2H), 4.75 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.19 (br, 1H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.33-3.26 (br, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.41-2.34 (m, 3H), 2.19-2.17 (br, 1H), 1.94-1.82 (m, 11H), 1.62 (d, J=7.9 Hz, 2H), 1.11 (d, J=6.4 Hz, 6H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:672.3384, obsd:672.3398.

Ejemplo 488

Preparación de N-ciclopropil-2-fluoro-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida

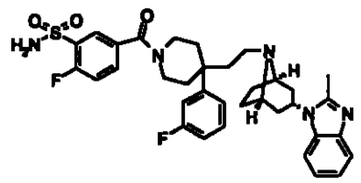


N-Ciclopropil-2-fluoro-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida (43.0 mg, 43%) se obtiene como sólido de ácido 4-fluoro-3-(clorosulfonil)benzóico (48 mg, 0.2 mmol), ciclopropil amina (14 µL, 0.2mmol) y dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (76 mg, 0.15 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97-7.95 (m, 1H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 5 H), 7.19-7.12 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.64-4.56 (m, 1H), 4.19 (br, 1H), 3.51

(br, 1H), 3.33-3.26 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.41-2.28 (m, 3H), 2.27-2.17 (m, 2H), 1.99-1.82 (m, 12H), 1.62 (d, J=7.9 Hz, 2H), 0.68-0.60 (m, 4H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:670.3227, obsd:670.3213.

Ejemplo 489

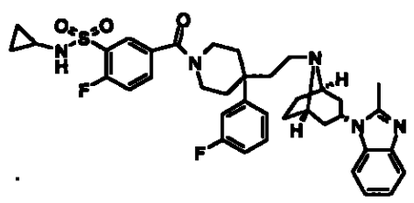
Preparación de 2-fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida



2-Fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida (35 mg, 54%) se obtiene como sólido de ácido 3-(aminosulfonil)-4-fluorobenzóico (22 mg, 0.1 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (52 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.10mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (dd, J=6.8 Hz, 2.1Hz, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.18-7.10 (m, 2H), 7.06 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.99-6.90 (m, 2H), 6.04 (br, 2H), 4.66 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.50 (br, 1H), 3.9 (br, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.24 (br, 1H), 2.09 (br, 1H), 1.96-1.84 (m, 10 H), 1.65 (d, J=7.8 Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:648.2820, obsd:648.2822.

Ejemplo 490

Preparación de N-ciclopropil-2-fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida



N-Ciclopropil-2-fluoro-5-[(4-(3-fluoro fenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida (22 mg, 32%) se obtiene como sólido de ácido 4-fluoro-3-(clorosulfonil)benzóico (48 mg, 0.2 mmol), ciclopropil amina (14 µL, 0.2mmol) y dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (52 mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (dd, J=6.7 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.07 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.01- 6.94 (m, 2H), 5.39 (s, 1H), 4.66 (br, 1H), 4.16 (br, 1H), 3.54 (br, 1H), 3.48- 3.28 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.44-2.37 (m, 2H), 2.29-2.20 (m, 2H), 2.13 (br, 1H), 1.97-1.81 (m, 10 H), 1.66 (d, J=7.9 Hz, 2H), 0.68-0.61 (m, 4H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:688.3133, obsd:688.3146.

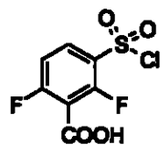
Ejemplo 491

2,4-difluoro-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-

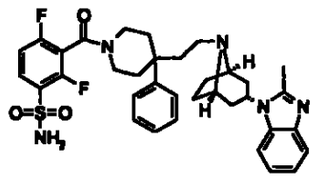
400

il)carbonil]bencenosulfonamida

Preparación de ácido 3-(clorosulfonil)-2,6-difluorobenzóico



Ácido 3-(Clorosulfonil)-2,6-difluorobenzóico (8.6 g, 67%) se obtiene como sólido de ácido 2,6-difluorobenzóico (8 g, 50 mmol), siguiendo el procedimiento señalado en la preparación de ácido 4-cloro-3-(clorosulfonil)benzóico.

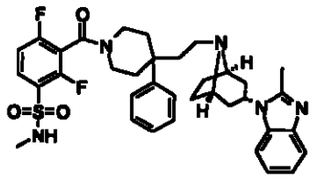


2,4-Difluoro-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida (22mg, 34%) se obtiene como sólido de ácido 3-(aminosulfonil)-2,6-difluorobenzóico (24 mg, 0.1 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (50 mg, 0.10 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00-7.89 (m, 1H), 7.64 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 4H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.07-6.97 (m, 1H), 5.6 (br, 2H), 4.66-4.55 (m, 1H), 4.29-4.24 (m, 1H), 3.58-3.31 (m, 2H), 3.25- 3.05 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.49-2.20 (m,

4H), 1.99-1.76 (m, 10 H), 1.62 (d, J=7.7 Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:648.2820, obsd:648.2834.

Ejemplo 492

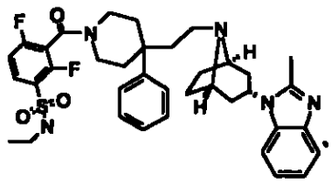
Preparación de 2,4-difluoro-N-metil-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida



2,4-Difluoro-N-metil-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida (90 mg, 40%) se obtiene como sólido de ácido 3-(clorosulfonil)-2, 6- difluorobenzóico (105 mg, 0.4 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (177 mg, 0.35 mmol) y metilamina (230 µL, 2.0 M en THF) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98-7.92 (m, 1H), 7.67-7.65 (d, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 4H), 7.21-7.03 (m, 3H), 4.84 (m, 1/2 H, rotámero), 4.75-4.71 (m, 1/2 H, rotámero), 4.66-4.58 (m, 1H), 3.41- 3.20 (m, 5 H), 2.74 (d, J=5.1Hz, 3/2 H, rotámero), 2.69 (d, J=5.1Hz, 3/2 H, rotámero), 2.57 (s, 3/2 H, rotámero), 2.56 (s, 3/2 H, rotámero), 2.41-2.37 (m, 3H), 2.26-2.23 (m, 2H), 1.99-1.77 (m, 9 H), 1.69-1.62 (m, 4H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:662.2976, obsd:662.2982.

Ejemplo 493

Preparación de N-etil-2,4-difluoro-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida

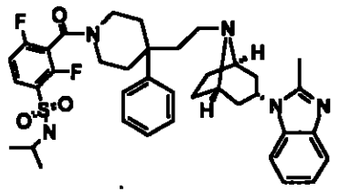


N-Etil-2,4-difluoro-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida (92 mg, 45%) se obtiene como sólido de ácido 3-(clorosulfonil)-2,6-difluorobenzóico (105 mg, 0.4 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola (150 mg, 0.30 mmol) y etilamina (230 µL, 2.0 M en THF) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01-7.92 (m, 1H), 7.70 (m, 1/2 H, rotámero), 7.66 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.54-7.52 (m, 1/2 H, rotámero), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 4H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.11-7.02 (m, 1H), 4.90-4.59 (m, 2H), 4.35-4.27 (m, 2H), 3.42- 3.20 (m, 5 H), 3.18-2.96 (m, 2H), 2.57 (s, 3/2 H, rotámero), 2.56 (s, 3/2 H, rotámero), 2.42-2.35 (m, 3H), 2.26-2.23 (m, 1H), 1.99-1.76 (m, 9 H), 1.68-1.62 (m, 2H), 0.89-0.82 (m, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:676.3133, obsd:676.3154.

Ejemplo 494

Preparación de 2,4-difluoro-N-isopropil-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-

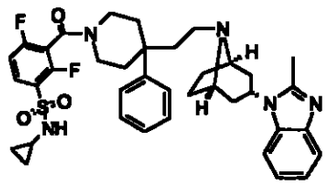
1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida



2,4-Difluoro-N-isopropil-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida (100 mg, 41 %) se obtiene como sólido de ácido 3-(clorosulfonil)-2,6-difluorobenzóico (105 mg, 0.4 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (177 mg, 0.35 mmol) e isopropilamina (40 µL, 0.45 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01-7.93 (m, 1H), 7.66 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 5 H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.12-7.01 (m, 1H), 4.80-4.65 (m, 2H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.55-3.49 (m.1H), 3.40- 3.18 (m, 5 H), 2.58 (s, 3/2 H, rotámero), 2.57 (s, 3/2 H, rotámero), 2.40 (br, 3H), 2.24-2.23 (m, 1H), 1.96-1.73 (m, 10 H), 1.67-1.65 (m, 2H), 1.21-1.16 (m, 3H), 1.10-1.04 (m, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:690.3289, obsd:690.3276.

Ejemplo 495

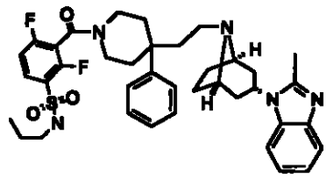
Preparación de N-ciclopropil-2,4-difluoro-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida



N-Ciclopropil-2,4-difluoro-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida (110 mg, 48%) se obtiene como sólido de ácido 3-(clorosulfonil)-2,6-difluorobenzóico (105 mg, 0.4 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (150 mg, 0.30 mmol) y ciclopropilamina (32 µL, 0.45 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02-7.97 (m, 1H), 7.65 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 4H), 7.20-7.04 (m, 2H), 5, 43 (s, 1/2 H, rotámero), 5.31 (s, 1/2 H, rotámero), 4.65-4.59 (m, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 3.39-3.20 (m, 5H), 2.57 (s, 3/2 H, rotámero), 2.56 (s, 3/2 H, rotámero), 2.42-2.24 (m, 4H), 1.99-1.77 (m, 11H), 1.65-1.60 (m, 2H), 0.80-0.76 (m, 1H), 0.75-0.55 (m, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:688.3133, obsd:688.3135.

Ejemplo 496

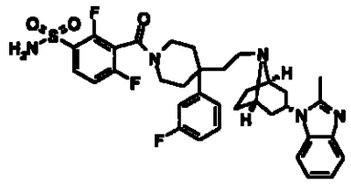
Preparación de 2,4-difluoro-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-N-propilbencenosulfonamida



2,4-Difluoro-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-N-propilbencenosulfonamida (34.6mg, 34%) se obtiene como sólido de ácido 3-(clorosulfonil)-2,6-difluorobenzóico (52 mg, 0.2 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (76 mg, 0.15 mmol) y propilamina (16.5 µL, 0.2 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 8.01-7.91 (m, 1H), 7.65 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 4H), 7.19-7.01 (m, 3H), 4.96 (t, J=5.8 Hz, 1/2 H, rotámero), 4.87 (t, J=6.2 Hz, 1/2 H, rotámero), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.40- 3.23 (m, 5 H), 2.57 (s, 3/2 H, rotámero), 2.56 (s, 3/2 H, rotámero), 2.39-2.37 (m, 3H), 2.25-2.22 (m, 1H), 1.97-1.76 (m, 10 H), 1.65-1.63 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 2H), 0.92-0.85 (m, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd: 690.3289, obsd:690.3301.

Ejemplo 497

Preparación de 2,4-difluoro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8 il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida

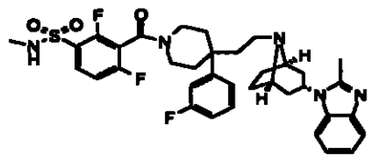


2,4-Difluoro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-

il)carbonil]bencenosulfonamida (10 mg, 15%) se obtiene como sólido de ácido 3-(aminosulfonil)-2,6-difluorobenzóico (24 mg, 0.1 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (52mg, 0.10 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01-7.92 (m, 1H), 7.65 (d, J=7.7 Hz, 1H),. 7.39-7.34 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 2H), 7.08-6.95 (m, 4H), 5.35 (br, 2H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.26-4.23 (m, 1H), 3.48-3.20 (m, 5 H), 2.56 (s, 3H), 2.46-2.17 (m, 4H), 1.99-1.64 (m, 12H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:666.2725, obsd:666.2746.

Ejemplo 498

Preparación de 2,4-difluoro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-metilbencenosulfonamida

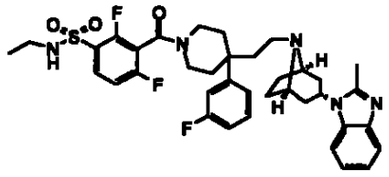


2,4-Difluoro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-metilbencenosulfonamida (14 mg, 21%) se obtiene como sólido de ácido 2,6-difluoro-3-(clorosulfonil)benzóico (52 mg, 0.2 mmol), metilamina (120 µL, 2.0 M en THF) y dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (52 mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, CDC_l3), δ 7.94 (q,

J=8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.35 (q, J=8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.98- 6.94 (m, 2H), 4.99-4.86 (dos conjuntos de multipletes, 1H, rotámeros), 4.63-4.61 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.25-3.18 (m, 3H), 2.73 (d, J=5.0 Hz, 3/2 H, rotámero), 2.70 (d, J=4.9 Hz, 3/2 H, rotámero), 2.57 (s, 3/2 H, rotámero), 2.56 (s, 3/2 H, rotámero), 2.43-2.28 (m, 3H), 2.22-2.17 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 10 H), 1.66-1.63 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:680.2882, obsd:680.2881.

Ejemplo 499

Preparación de N-etil-2,4-difluoro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida

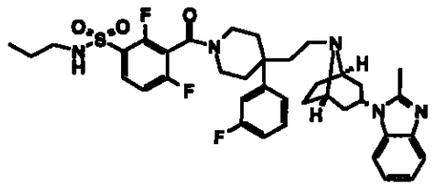


N-Etil-2,4-difluoro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida (16 mg, 23%) se obtiene como sólido de ácido 2,6-difluoro-3-(clorosulfonil)benzóico (52 mg, 0.2 mmol), etilamina (120 µL, 2.0 M en THF) y dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (52 mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (q, J=8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.36 (q, J=8.0 Hz, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H),

7.19-7.12 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 2H), 7.01-6.95 (m, 2H), 4.93-4.84 (dos conjuntos de multipletes, 1H, rotámeros), 4.64 (br, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.26-3.25 (m, 3H), 3.22-2.95 (m, 2H), 2.58 (s, 3/2 H, rotámero), 2.56 (s, 3/2 H, rotámero), 2.43-2.30 (m, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.95-1.78 (m, 10 H), 1.66-1.64 (m, 2H), 1.16-1.10 (m, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:694.3039, obsd:694.3051.

Ejemplo 500

Preparación de 2,4-difluoro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-propilbencenosulfonamida

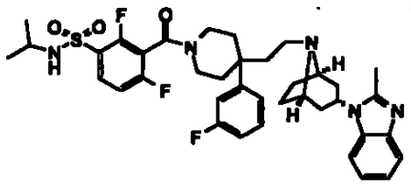


2,4-Difluoro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-propilbencenosulfonamida (42mg, 59%) se obtiene como sólido de ácido 2,6-difluoro-3-(clorosulfonil)benzóico (52 mg, 0.2 mmol), propilamina (18 µL, 0.22mmol) y dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (52 mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95-7.91 (m, 1H), 7.65 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.30-7.29 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.96-6.95 (m, 2H), 5.05-4.97 (dos conjuntos de multipletes, 1H, rotámeros), 4.63-4.57 (m, 1H),

4.26-4.23 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.25-3.21 (m, 4H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.57 (s, 3/2 H, rotámero), 2.56 (s, 3/2 H, rotámero), 2.39-2.34 (m, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 10 H), 1.65-1.63 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 2H), 0.90-0.85 (m, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:708.3195, obsd:708.3189.

Ejemplo 501

Preparación de 2,4-difluoro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-isopropilbencenosulfonamida

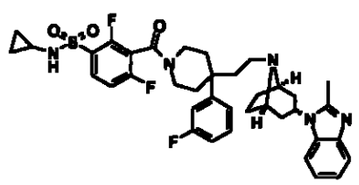


2,4-Difluoro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil)piperidin-1-il)carbonil]-N-isopropilbencenosulfonamida (40 mg, 56%) se obtiene como sólido de ácido 2,6-difluoro-3-(cloro sulfonil)benzóico (52 mg, 0.2 mmol), isopropilamina (19 µL, 0.22mmol) y dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (52 mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (q, J=7.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.36 (q, J=7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 2H), 7.00- 6.94 (m, 2H), 4.91 (d, J=7.7Hz, 1/2H, rotámero), 4.86 (d, J=7.7Hz, 1/2H, rotámeros), 4.62-4.59 (m, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H),

3.55-3.50 (m, 1H), 3.41- 3.37 (m, 2H), 3.24-3.19 (m, 3H), 2.57 (s, 3/2 H, rotámero), 2.56 (s, 3/2 H, rotámero), 2.42-2.29 (m, 3H), 2.17-2.14 (m, 1H), 1.96-1.77 (m, 10 H), 1.66-1.65 (m, 2H), 1.18 (dd, J=15,6.6 Hz, 3 H, rotámero), 1.06 (dd, J=15,6.6 Hz, 3 H, rotámero). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:708.3195, obsd:708.3201.

Ejemplo 502

Preparación de N-ciclopropil-2,4-difluoro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida

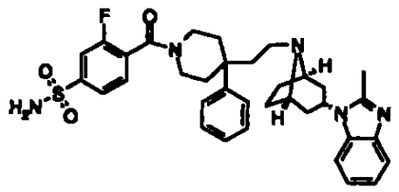


N-Ciclopropil-2,4-difluoro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida (40 mg, 53%) se obtiene como sólido de ácido 2,6-difluoro-3-(clorosulfonil)benzóico (52 mg, 0.2 mmol), ciclopropil amina (14 µL, 0.2mmol) y dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (52 mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98-7.96 (m, 1H), 7.65 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.10-7.06 (m, 2H), 7.04-6.94 (m, 2H), 5.55 (s, 1/2 H, rotámero), 5.49 (s, 1/2 H, rotámero), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 3H), 2.57 (s, 3/2

H, rotámero), 2.56 (s, 3/2 H, rotámero), 2.41-2.14 (m, 5 H), 2.03-1.77 (m, 10 HO, 1.64 (J=7.9 Hz, 2H), 0.78-0.73 (m, 1H), 0.66-0.54 (m, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:706.3038, obsd:706.3044.

Ejemplo 503

Preparación de 3-fluoro-4-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida

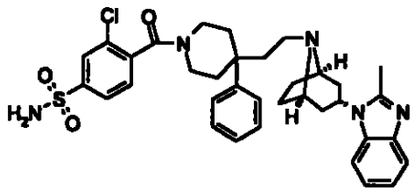


3-Fluoro-4-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida (41 mg, 77%) se obtiene como sólido de ácido 4-(aminosulfonil)-2-fluorobenzóico (22 mg, 0.1 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 5 H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.18 (br, 2H), 4.61 (t, J=9 Hz, H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.36-3.18 (m, 5 H), 2.49 (s, 3H), 2.39-2.19 (m, 4H), 1.96-1.81 (m, 10 H), 1.62 (d, J=7.9 Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:630.2914, obsd:630.2907.

Ejemplo 504

Preparación de 3-cloro-4-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-

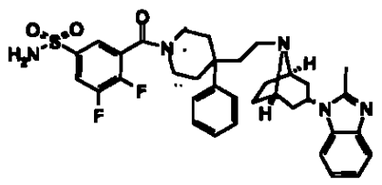
1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida



3-Cloro-4-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida (27mg, 42%) se obtiene como sólido de ácido 4-(amino sulfonil)-2-clorobenzóico (24 mg, 0.1 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.95 (s, 1/2 H, rotámero), 7.91 (s, 1/2 H, rotámero), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 5 H), 7.19-7.09 (m, 2H), 6.05 (br, 2H), 4.62 (br, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.48- 3.07 (m, 5 H), 2.50 (s, 3/2 H, rotámero), 2.49 (s, 3/2 H, rotámero), 2.37-2.08 (m, 4H), 1.94-1.71 (m, 10 H), 1.62 (d, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:646.2619, obsd:646.2626.

Ejemplo 505

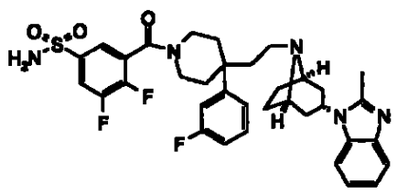
Preparación de 3,4-difluoro-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida



3,4-Difluoro-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida (26mg, 40%) se obtiene de ácido 5-(aminosulfonil)-2,3-difluorobenzóico (0.15mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70-7.65 (m, 2H), 7.47-7.37 (m, 3H), 7.29-7.25 (m 4H), 7.20-7.13 (m, 2H), 4.84 (br, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.65-3.20 (m, 6H), 2.57 (s, 3H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.30-2.11 (m, 3H), 1.97-1.71 (m, 11H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:648.2820, obsd:648.2828.

Ejemplo 506

Preparación de 3,4-difluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)] carbonil]bencenosulfonamida

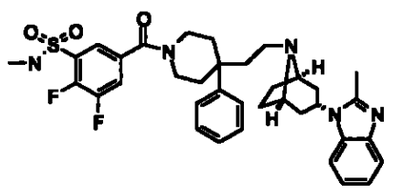


3,4-Difluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida (20mg, 30%) se obtiene de ácido 5-

(aminosulfonil)-2,3-difluorobenzóico (0.15mmol), 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazoladihidrocloruro (52 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69-7.62 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 2H), 7.06 (d, J=7.9 Hz), 7.00-6.95 (m, 2H), 5.86 (br, 2H), 4.66-4.61 (m, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.51 (br, 1H), 3.29 (br, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.49-2.13 (m, 5 H), 1.95-1.83 (m, 9 H), 1.67-1.65 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:666.2726, obsd:666.2719.

Ejemplo 507

Preparación de 2,3-Difluoro-N-metil-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il) carbonil]benceno sulfonamida

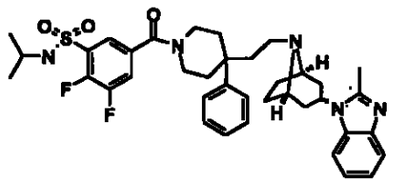


2,3-Difluoro-N-metil-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil)-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida (31 mg, 47%) se obtiene como sólido de ácido 3-(clorosulfonil)-4,5-difluorobenzóico (52 mg, 0.2 mmol), metilamina (110 µL, 2.0 M en THF), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo

el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.68-7.64 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.30-7.24 (m 4H), 7.19-7.12 (m, 2H), 5. 26, (br, 1H), 4.66-4.6-(m, 1H), 4.17 (br, 1H), 3.51 (br, 1H), 3.27 (br, 4H), 2.75 (d, J=2.3 Hz, 3H), 2.57 (s,. 3H), 2.42-2.34 (m, 3H), 2.20 (br, 1H), 2.01-1.75 (m, 10 H), 1.63 (d, J=7.90 Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:662.2976, obsd:672.2985.

Ejemplo 508

Preparación de 2,3-difluoro-N-isopropil-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida

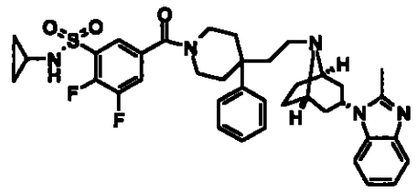


2,3-Difluoro-N-isopropil-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno-sulfonamida (25 mg, 36%) se obtiene como sólido de ácido 3-(clorosulfonil)-4,5-difluorobenzóico (52 mg, 0.2 mmol), isopropilamina (19 µL, 0.2 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69-7.65 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.30-7.24 (m 4H), 7.19-7.12 (m, 2H), 4.90 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.65 (m,

1H), 4.18 (br, 1H), 3.61-3.51 (m, 2H), 3.26 (br, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.43-2.35 (m, 3H), 2.201-2.19 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 10 H), 1.63 (d, J=7.90 Hz, 2H), 1.14 (d, J=6.6 Hz, 6H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:690.3289, obsd:690.3309.

Ejemplo 509

Preparación de N-ciclopropil-2,3-difluoro-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida

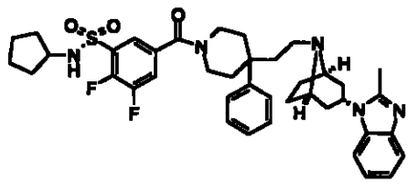


N-Ciclopropil-2,3-difluoro-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida (29 mg, 42%) se obtiene como sólido de ácido 3-(clorosulfonil)-4,5-difluorobenzóico (52 mg, 0.2 mmol), isopropilamina (15 gel, 0.2 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72-7.71 (m, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.30-7.24 (m 4H), 7.19-7.12 (m, 2H), 5.61 (s, 1H), 4.67-4.57 (m, 1H), 4.18 (br, 1H), 3.51 (br, 1H), 3.27 (br, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.42-2.28 (m, 4H), 2.221-2.20 (m, 1H), 1.94-1.76 (m, 10 H), 1.65-1.60 (m, 2H), 0.71-0.61 (m, 4H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:688.3133,

obsd:688.3123.

Ejemplo 510

Preparación de N-ciclopentil-2,3-difluoro-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il) carbonil]bencenosulfonamida

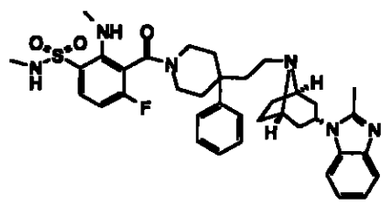


N-Ciclopentil-2,3-difluoro-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida (29 mg, 40%) se obtiene como sólido de ácido 3-(clorosulfonil)-4,5-difluorobenzóico (52 mg, 0.2 mmol), isopentilamina (22 µL, 0.2 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69-7.65 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.30-7.24 (m 4H), 7.19-7.12 (m, 2H), 5.01 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.68-4.64 (m, 1H), 4.18 (br, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.51 (br, 1H), 3.29 (br, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.44-2.36 (m, 3H), 2.20-2.18 (m, 1H), 1.97-1.70 (m, 12H), 1.69-1.60 (m, 4H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.45-1.24 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:716.3446, obsd:716.3456.

Ejemplo 511

Preparación de 4-fluoro-N-metil-2-(metilamino)-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-

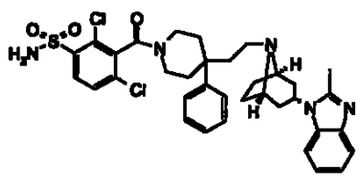
metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida



4-Fluoro-N-metil-2-(metilamino)-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida (20mg, 30%) se obtiene como sólido de ácido 6-fluoro-2-(metilamino)-3-[(metil amino)sulfonil]benzóico (205 mg, 0.8 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79-7.74 (m, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.30-7.21 (m 4H), 7.19-7.04 (m, 3H), 6.95-6.40 (m, 1H), 6.29-6.18 (m, 1H), 5.07-4.93 (m, 1H), 4.64 (br, 1H), 4.37-4.08 (m, 1H), 3.57-3.34 (m, 1H), 3.39-3.12 (m, 4H), 3.00 (d, J=5.4 Hz, 3/2 H, rotámero), 2.75 (d, J=5.2 Hz, 3/2 H, rotámero), 2.58-2.56 (m, 3H), 2.41-2.07 (m, 4H), 1.93-1.68 (m, 12H), 1.63-1.61 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:673.3336, obsd:673.3345.

Ejemplo 512

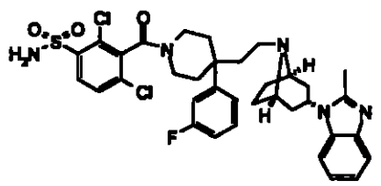
Preparación de 2,4-dicloro-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno-sulfonamida



2,4-Dicloro-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida (36mg, 53%) se obtiene como sólido de ácido 3-(aminosulfonil)-2,6-diclorobenzóico (51 mg, 0.15 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99-7.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.63-7.61 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.29-7.26 (m, 4H), 7.18-7.08 (m, 2H), 5.96 (br, 2H), 4.63 (br, 1H), 4.29-4.24 (m, 1H), 3.40-3.12 (m, 5 H), 2.53 (s, 3H), 2.48-2.36 (m, 3H), 2.24-2.21 (m, 1H), 1.99-1.84 (m, 9 H), 1.64-1.61 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:680.2229, obsd:680.2228.

<u>Ejemplo 513</u>

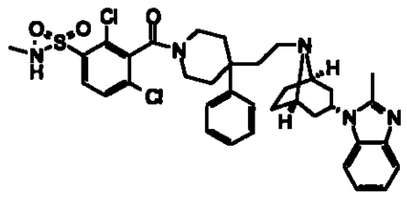
<u>Preparación de 2,4-dicloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il carbonil]bencenosulfonamida</u>



2,4-Dicloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida (30mg, 43%) se obtiene como sólido de ácido 3-(aminosulfonil)-2,6-diclorobenzóico (51 mg, 0.15 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (52 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01-7.99 (m, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 5.79 (br, 2H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.43-3.12 (m, 5 H), 2.54 (s, 3H), 2.41-2.37 (m, 4H), 2.19-2.16 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 9 H), 1.66-1.65 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:698.2135, obsd:698.2141.

Ejemplo 514

Preparación de 2,4-dicloro-N-metil-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida

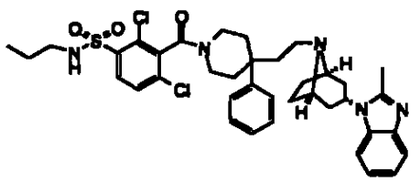


2,4-Dicloro-N-metil-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida (33mg, 48%) se obtiene como sólido de ácido 2,6-dicloro-3-(clorosulfonil)benzóico (58 mg, 0.20 mmol),

metilamina (120 µL, 2.0 M en THF), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.06-8.03 (m, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 4H), 7.19-7.12 (m, 2H), 5.31-5.13 (m, 1H), 4.64 (br, 1H), 4.34-4.25 (m, 1H), 3.43-3.12 (m, 5 H), 2.68-2.63 (m, 3H), 2.57-2.55 (m, 3H), 2.39-2.34 (m, 3H), 2.26-2.20 (m, 1H), 1.99-1.82 (m, 10 H), 1.63-1.62 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:694.2385, obsd:694.2391.

Ejemplo 515

Preparación de 2,4-dicloro-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il carbonil]-N-propilbencenosulfonamida

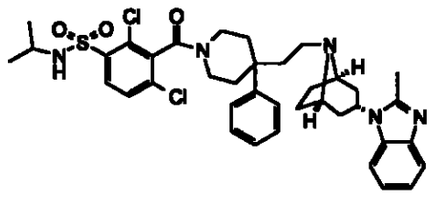


2,4-Dicloro-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-N-propilbencenosulfonamida (19mg, 26%) se obtiene como sólido de ácido 2,6-dicloro-3-(clorosulfonil)benzóico (58 mg, 0.20 mmol), propilamina (20 µL, 0.24 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo

el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06-8.04 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.52-7.41 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 4H), 7.19-7.12 (m, 2H), 5.29-4.98 (m, 1H), 4.63 (br, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 3.42-3.12 (m, 5 H), 3.04-2.88 (m, 2H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.58-2.56 (m, 3H), 2.40-2.37 (m, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.93-1.63 (m, 14H), 1.57-1.51 (m, 2H), 0.92-0.85 (m, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:722.2698, obsd:722.2686.

Ejemplo 516

Preparación de 2,4-dicloro-N-isopropil-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida

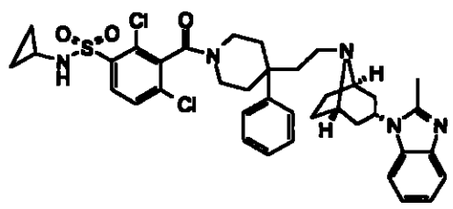


2,4-Dicloro-N-isopropil-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida (20 mg, 28%) se obtiene como sólido de ácido 2,6-dicloro-3-(clorosulfonil)benzóico (58 mg, 0.20 mmol), isopropilamina (20.5 gel, 0.24 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08-8.05 (m, 1H), 7.66-7.65 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 4H), 7.20-7.12 (m, 2H), 4.95-4.83 (m,

1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.49-3.34 (m, 2H), 3.27-3.24 (m, 3H), 3.19-3.14 (m, 1H), 2.57-2.56 (m, 3H), 2.40-2.37 (m, 3H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 10 H), 1.64-1.62 (m, 2H), 1.21-1.02 (m, 6H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:722.2698, obsd:722.2702.

Ejemplo 517

Preparación de 2,4-dicloro-N-ciclopropil-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida

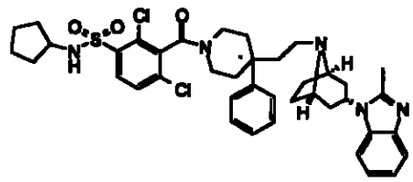


2,4-Dicloro-N-ciclopropil-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida (35 mg, 49%) se obtiene como sólido de ácido 2,6-dicloro-3-(clorosulfonil)benzóico (58 mg, 0.20 mmol), ciclopropilamina (17 1L, 0.24 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12-8.09 (m, 1H), 7.66-7.65 (m, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 4H), 7.19-7.12 (m, 2H), 5.67-5. 54 (m, 1H), 4.64 (br, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 3.43-3.12 (m, 5 H), 2.58-2.56 (m, 3H), 2.40-2.37 (m, 3H), 2.26-2.19 (m, 2H), 2.04-1.82 (m, 10 H), 1.64-1.63 (m, 2H), 0.85-0.76 (m, 1H), 0.67-0.54 (m, 3H). HRMS

m/z $(M+H)^+$ calcd:720.2542, obsd:720.2558.

Ejemplo 518

Preparación de 2,4-dicloro-N-ciclopentil-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida

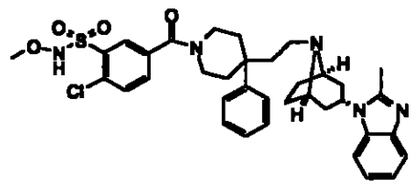


2,4-Dicloro-N-ciclopentil-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida (28mg, 37%) se obtiene como sólido de ácido 2,6-dicloro-3-(clorosulfonil)benzóico (58 mg, 0.20 mmol), ciclopentilamina (20 µL, 0.24 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08-8.06 (m, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 4H), 7.19-7.12 (m, 2H), 5.09-4.96 (m, 1H), 4.62 (br, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 3.60-3.50 (m.1H), 3.42-3.11 (m, 5 H), 2.58-2.53 (m, 3H), 2.40-2.37 (m, 4H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.99-1.75 (m, 11H), 1.73-1.49 (m, 8 H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:748.2855, obsd:748.2863.

Ejemplo 519

Preparación de 2-cloro-N-metoxi-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-

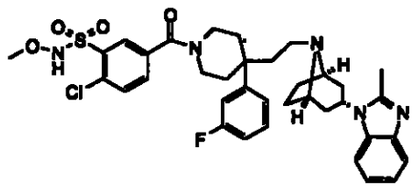
benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida



2-Cloro-N-metoxi-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida (17 mg, 25%) se obtiene como sólido de ácido 4-cloro-3-(clorosulfonil)benzóico (50 mg, 0.2 mmol), metoxiamina hidrocloruro (21 mg, 0.20 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.09 (br, 1, H), 7.67-7.57 (m, 3H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 4H), 7.19-7.09 (m, 2H), 4.67 (br, 1H), 4.21-4.19 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.35-3.28 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.39 (br, 3H), 2.20-2.17 (m, 1H), 1.95-1.77 (m, 10 H), 1.66-1.64 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:676.2724, obsd:676.2727.

Ejemplo 520

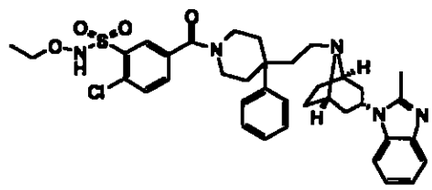
Preparación de 2-cloro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-metoxibencenosulfonamida



2-Cloro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-metoxibencenosulfonamida (10 mg, 14%) se obtiene como sólido de ácido 4-cloro-3-(cloro sulfonil)benzóico (50 mg, 0.2 mmol), hidrocloruro de metoxiamina (21mg, 0.20 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (52 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 7.92 (br, 1, H), 7.71-7.59 (m, 3H), 7.38 (q, J=7.7 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.20--7.13 (m, 2H), 7.08 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.01-6.96 (m, 2H), 4.67 (br, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (br, 1H), 3.54-3.31 (br, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.44 (br, 2H), 2.28 (br, 2H), 2.11 (br, 2H), 1.97-1.65 (m, 10 H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:694.2630, obsd:694.2630.

Ejemplo 521

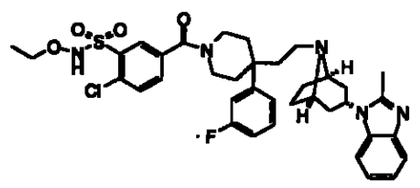
Preparación de 2-cloro-N-etoxi-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida



2-Cloro-N-etoxi-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno-sulfonamida (6 mg, 8%) se obtiene como sólido de ácido 4-cloro-3-(clorosulfonil)benzóico (50 mg, 0.2 mmol), hidrocloruro de etoxiamina (29 mg, 0.20 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67-7.59 (m, 3H), 7.41-7.38 (ni, 2H), 7.30-7.26 (m, 3H), 7.20-7.12 (m, 2H), 4.69 (br, 1H), 4.21 (br, 1H), 4.03 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.51 (br, 1H), 3.29 (br, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.42-2.39 (m, 3H), 2.16 (br, 1H), 1.94 (br, 7 H), 1.69 (br, 5 H), 1.16 (t, J=7.0 Hz, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:690.2881, obsd:690.2878.

Ejemplo 522

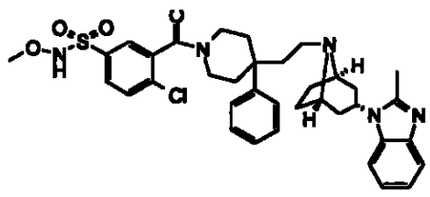
Preparación de 2-cloro-N-etoxi-5-[(4-(3-fluoro fenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida



2-Cloro-N-etoxi-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida (12mg, 17%) se obtiene como sólido de ácido 4-cloro-3-(clorosulfonil)benzóico (50 mg, 0.2 mmol), hidrocloruro de etoxiamina (29 mg, 0.20 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (52 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 7.82 (br, 1, H), 7.67-7.59 (m, 3H), 7.37 (q, J=7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.20--7.13 (m, 2H), 7.08 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.01-6.96 (m, 2H), 4.81 (br, 1H), 4.17 (br, 1H), 4.04 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.53 (br, 1H), 3.39-3.31 (br, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.43 (br, 2H), 2.29 (br, 1H), 2.10 (br, 2H), 1.97-1.93 (m, 8 H), 1.71 (br, 4H), 1.16 (t, J=7.0 Hz, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:708.2787, obsd:708.2797.

Ejemplo 523

Preparación de 4-cloro-N-metoxi-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno-sulfonamida

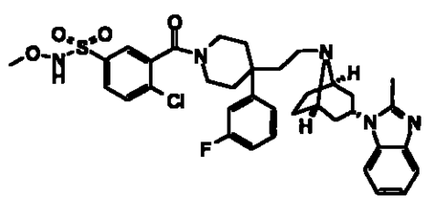


4-Cloro-N-metoxi-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-

il)carbonil]benceno sulfonamida (2mg) se obtiene como sólido de ácido 2-cloro-5-(clorosulfonil)benzóico (50 mg, 0.2 mmol), hidrocloruro de metoxiamina (21 mg, 0.20 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90-7.85 (m, 2H), 7.66 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 4H), 7.20-7.12 (m, 3H), 4.70 (br, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 3.80 (d, J=7.1Hz, 3H), 3.42-3.09 (m, 7 H), 2.56 (s, 3H), 2.43-2.08 (m, 4H), 1.95-1.90 (m, 8 H), 1.89-1.75 (m, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:676.2724, obsd:676.2722.

Ejemplo 524

Preparación de 4-cloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-metoxibencenosulfonamida

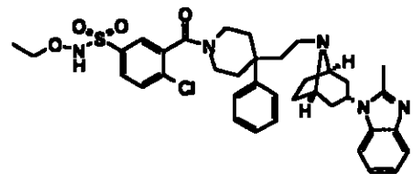


4-Cloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-metoxi bencenosulfonamida (3.9 mg) se obtiene como sólido de ácido 2-cloro-5-(clorosulfonil)benzóico (50 mg, 0.2 mmol), hidrocloruro de etoxiamina (29 mg, 0.20 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-

3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (52 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89-7.85 (m, 2H), 7.66 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 3H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.99-6.97 (m, 2H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.80 (d, J=4 Hz, 3H), 3.43-3.20 (m, 5 H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.43-2.30 (m, 4H), 2.16-2.13 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 10 H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:694.2630, obsd:694.2625.

Ejemplo 525

Preparación de 4-cloro-N-etoxi-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno-sulfonamida

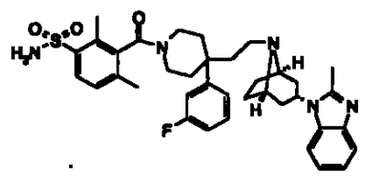


4-Cloro-N-etoxi-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno-sulfonamida (3.1 mg) se obtiene como sólido de ácido 2-cloro-5-(clorosulfonil)benzóico (50 mg, 0.2 mmol), hidrocloruro de etoxiamina (29 mg, 0.20 mmol), dihidrocloruro 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (51 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90-7.84 (m, 1H), 7.65 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H),

7.41-7.32 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 5 H), 7.19-7.14 (m, 3H), 4.65 (br, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.33-3.25 (m, 5 H), 2.55 (s, 3H), 2.38 (br, 3H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 9 H), 1.87-1.64 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:690.2881, obsd:690.2880.

Ejemplo 526

Preparación de 3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-2,4-dimetilbenceno sulfonamida

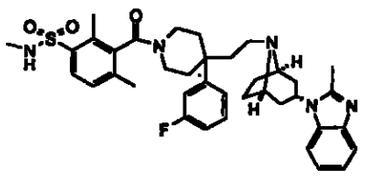


3-[(4-(3-Fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-2,4-dimetilbenceno sulfonamida (25 mg, 38%) se obtiene como sólido de ácido 3-(aminosulfonil)-2,6-dimetilbenzóico (23 mg, 0.1 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (52 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.36 (q, J=7.9 HZ, 1H), 7.29 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.19-7.10 (m, 3H), 7.05 (d, J=7.9 HZ, 1H), 6.99- 6.95 (m, 2H), 5.20 (br, 2H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.23 (br, 3H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.60 (s, 3/2 H, rotámero), 2.53

(s, 3H), 2.41 (s, 3/2 H, rotámero), 2.37 (s, 3/2 H, rotámero), 2.33-2.29 (m, 2H), 2.19 (s, 3/2 H, rotámero), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 10 H), 1.74-1.62 (m, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:658.3227, obsd:658.3223.

Ejemplo 527

Preparación de 3-[(4-(3-fluorofenil)-4{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N,2,4-trimetil bencenosulfonamida

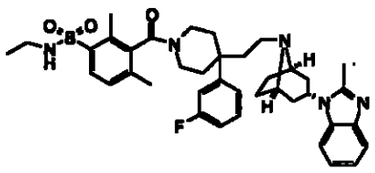


3-[(4-(3-Fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-2,4-trimetil bencenosulfonamida (10 mg, 15%) se obtiene como sólido de ácido 3-(clorosulfonil)-2,6-dimetilbenzóico (50 mg, 0.2 mmol), metilamina (120 µL, 2.0 M en THF), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (52 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91-7.88 (m, 1H), 7.66 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.36 (q, J=7.7 HZ, 1H), 7.29 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 3H), 7.05 (d, J=7.9 HZ, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 4.63-4.52 (m, 2H), 4.33-4.29 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.25 (br, 3H), 3.05 (q, J=10.6 Hz, 1H), 2.64-2.55 (m, 8 H), 2.42-4.21 (m, 7 H), 2.08 (br, 1H), 1.95-1.88

(m, 6H), 1.84-1.63 (m, 6H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:672.3384, obsd:672.3400.

Ejemplo 528

Preparación de N-etil-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-2,4-dimetilbencenosulfonamida

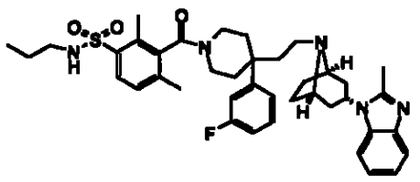


N-Etil-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-2,4-dimetil bencenosulfonamida (9.2mg, 14%) se obtiene como sólido de ácido 3-(clorosulfonil)-2,6-dimetilbenzóico (50 mg, 0.2 mmol), etilamina (120 µL, 2.0 M en THF), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (52 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.36 (q, J=7.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.21-7.13 (m, 3H), 7.06 (d, J=7.9 HZ, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 3H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.55-2.30 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 6H), 1.84-1.63 (m, 6H), 1.12 (t, J=7.2 Hz, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:686.3540,

obsd:686.3522.

Ejemplo 529

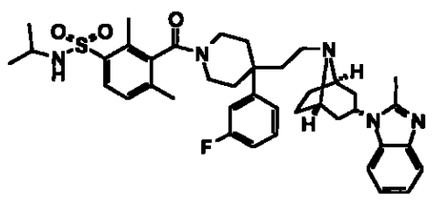
Preparación de 3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-2,4-dimetil-N-propilbencenosulfonamida



3-[(4-(3-Fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-2,4-dimetil-N-propilbencenosulfonamida (8 mg, 12%) se obtiene como sólido de ácido 3-(clorosulfonil)-2,6-dimetilbenzóico (50 mg, 0.2 mmol), propilamina (18µL, 0.22 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (52 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91-7.88 (m, 1H), 7.66 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.36 (q, J=7 : 6 HZ, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 3H), 7.06 (d, J=7.3 HZ, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.53-4.42 (m, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 3H), 3.09-2.88 (m, 2H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 6H), 2.42-2.20 (m, 6H), 2.08-2.06 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 6H), 1.84-1.63 (m, 6H), 1.53-1.46 (m, 2H), 0.90-0.84 (m, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:700.3697, obsd:700.3696.

Ejemplo 530

Preparación de 3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-isopropil-2,4-dimetilbencenosulfonamida

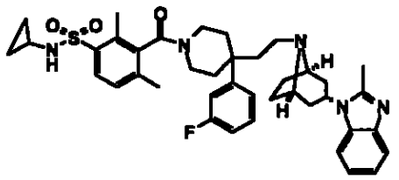


3-[(4-(3-Fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-isopropil-2,4-dimetilbencenosulfonamida (8 mg, 12%) se obtiene como sólido de ácido 3-(clorosulfonil)-2,6-dimetilbenzóico (50 mg, 0.2 mmol), isopropilamina (19 µL, 0.22 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (52 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94-7.92 (m, 1H), 7.66 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.36 (q, J=7.7 HZ, 1H), 30-7.29 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 3H), 7.06 (d, J=7.9 HZ, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.34-4.24 (m, 2H), 3.46-3.35 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 3H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.44-2.30 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.08-2.06 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 6H), 1.85-1.64 (m, 6H), 1.19-1.15 (m, 3H), 1.05-1.01 (m, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:700.3697, obsd:700.3711.

Ejemplo 531

Preparación de N-ciclopropil-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-

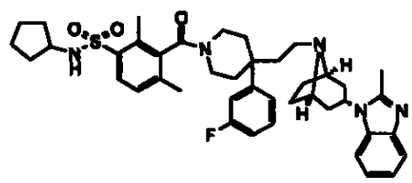
metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-2,4-dimetilbencenosulfonamida



N-Ciclopropil-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-2,4-dimetilbencenosulfonamida (12 mg, 17%) se obtiene como sólido de ácido 3-(clorosulfonil)-2,6-dimetilbenzóico (50 mg, 0.2 mmol), ciclopropilamina (15µL, 0.22 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (52 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 3H), 7.06 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 5.29-5.14 (m, 1H), 4.61 (br, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 3.60-3.37 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 3H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.60-2.57 (m, 6H), 2.40-2.30 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.08-2.06 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 9 H), 1.69-1.63 (m, 3H), 0.60-0.53 (m, 4H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:698.3540, obsd:698.3567.

Ejemplo 532

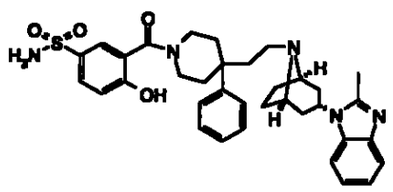
Preparación de N-ciclopentil-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-2,4-dimetilbencenosulfonamida



N-Ciclopentil-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-2,4-dimetilbencenosulfonamida (24 mg, 33%) se obtiene como sólido de ácido 3-[(ciclopentil amino)sulfonil]-2,6-dimetil benzóico (30 mg, 0.1 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (52 mg, 0.1 mmol) y HATU (38mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93-7.91 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.36 (q. J=8.0 Hz, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 3H), 7.07-7.05 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 4.63-4.53 (m, 2H), 4.31-4.28 (m, 1H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.24 (br, 3H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.61 (s, 3/2H, rotámero), 2.57 (s, 3/2 H, rotámero), 2.56 (s, 3/2 H, rotámero), 2.41 (s, 3/2 H, rotámero), 2.39 (s, 3/2 H, rotámero), 2.36-2.34 (m, 3H), 2.20 (s, 3/2 H, rotámero), 2.08 (br, 1H), 1.95-1.76 (m, 10 H), 1.69-1.56 (m, 5 H), 1.52-1.45 (m, 3H), 1.32-1.27 (m, 1H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:726.3853, obsd:726.3824.

Ejemplo 533

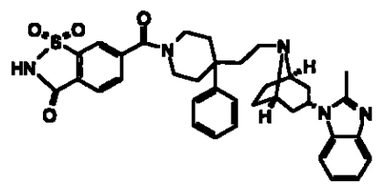
Preparación de 4-hidroxi-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida



4-Hidroxi-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida (20 mg) se obtiene como sólido de ácido 5-(aminosulfonil)-2-hidroxibenzóico (43 mg, 0.2 mmol), 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (100mg, 0.2 mmol) y HATU (76mg, 0.2 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (dd, J=2.4, 8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.38 (br, 5 H), 7.22-7.10 (m, 5 H), 6.96 (d, 8.6 Hz, 1H), 4.48 (br, 1H), 3.90 (br, 1H), 3.24 (br, 1H), 3.09-3.03 (m, 4H), 2.47-2.45 (m, 6H), 2.09 (br, 5 H), 1.81 (br, 6H), 1.57 (br, 1H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:628.2958, obsd:628.2958.

Ejemplo 534

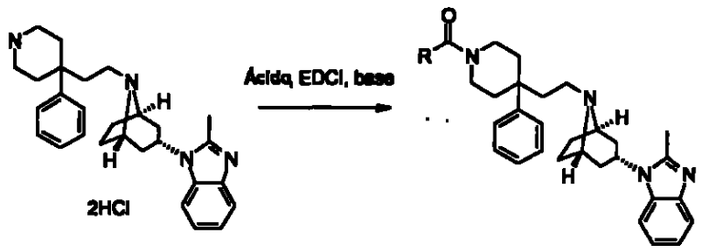
Preparación de 6-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]1,2-benzisotiazol-3(2H)-ona 1,1-dióxido



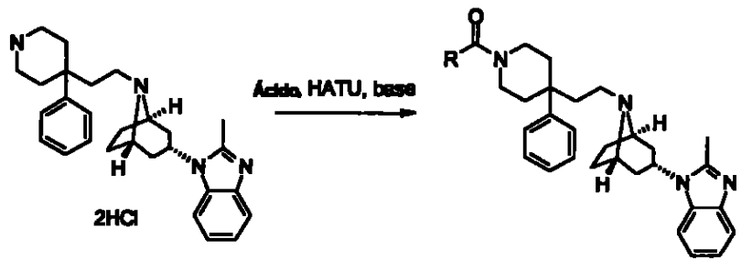
6-[(4-(2-[(1R,5S)-3-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-

azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-1,2-benzisotiazol-3(2H)-ona 1,1-dióxido (78mg, 61%) se obtiene como sólido de ácido 3-oxo-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazola-6-carboxílico 1,1-dióxido (46 mg, 0.2 mmol), 2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (100mg, 0.2 mmol) y HATU (76mg, 0.2 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63-7.61 (m, 2H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.44-7.33 (m, 5 H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.15-7.07 (m, 3, H), 4.69-4.63 (m, 1H), 3.93 (br, 1H), 3.47 (br, 3H), 3.39-3.30 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.43-2.38 (m, 4H), 2.27-2.20 (m, 4H), 1.97-1.78 (m, 7 H), 1.78-1.66 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:638.2801, obsd:638.2796.

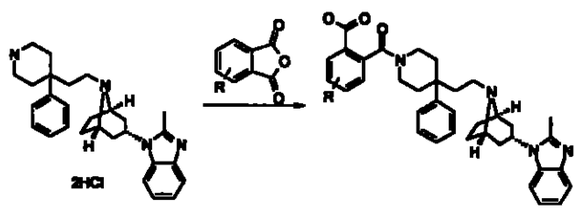
<u>Síntesis de amidas a través acoplamiento EDCI - Método P</u>



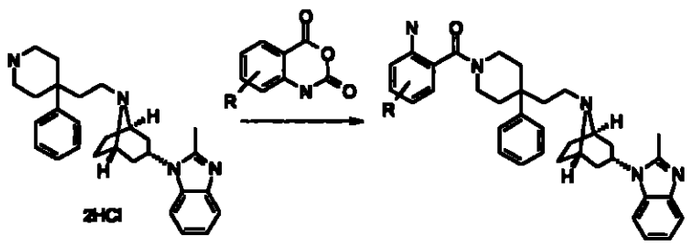
<u>Síntesis de amidas a través de acoplamiento mediado por HATU - Método A</u>



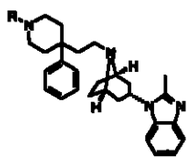
Síntesis de amidas vía anhídrido - Método B

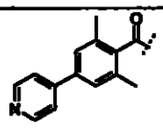
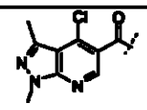
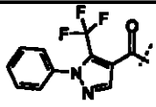
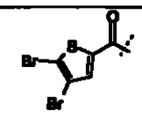


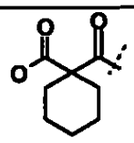
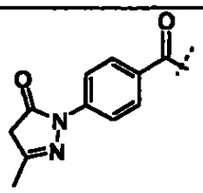
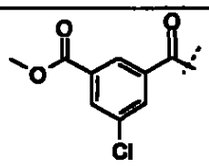
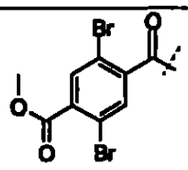
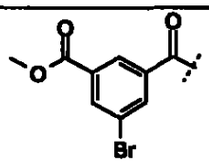
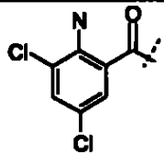
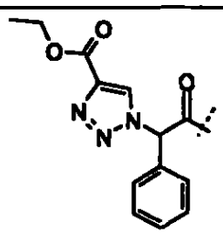
Síntesis de amidas a través de abertura de anhídrido isatóico-Método U

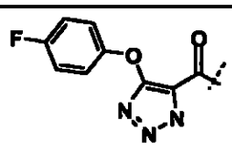
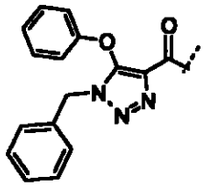
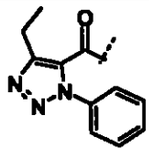
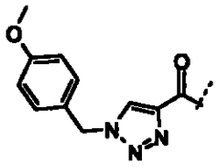
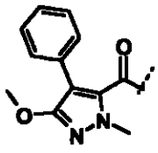
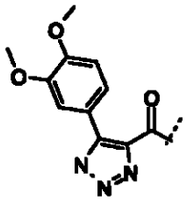
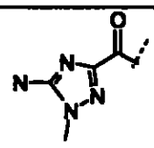


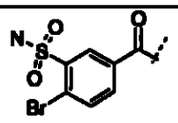
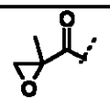
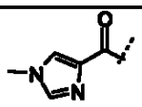
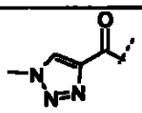
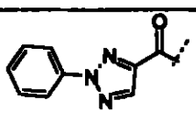
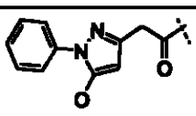
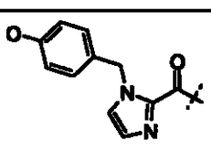
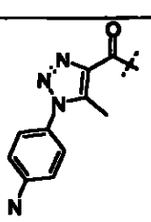
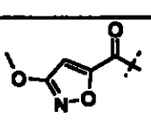
La siguiente tabla incluye compuestos de la presente invención que se preparan por los métodos representados arriba.

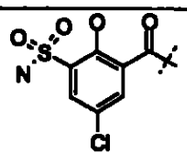
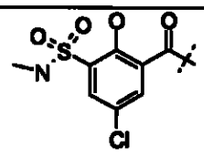
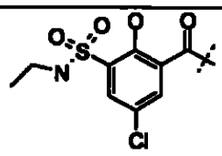
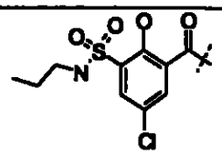
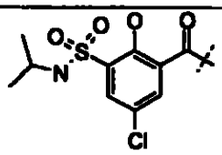
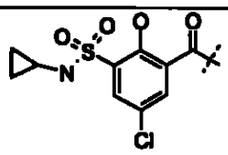
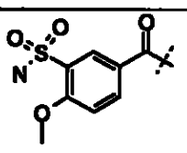
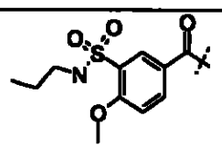


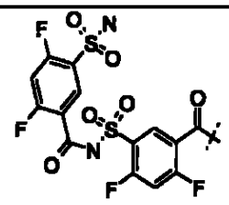
Ejemplo	R	ES-LCMS	Ion	Método	Notas
535		637	M+H	P	1
536		635	M+H	A	
537		666	M+H	A	
538		694	M+H	A	

539		582	M+H	A	2
540		628	M+H	A	
541		628	M+H	A	3
542		746	M+H	A	3
543		668	M+H	A	3
544		615	M+H	U	
545		685	M+H	A	4

546		633	M+H	A	5
547		705	M+H	A	5
548		627	M+H	A	5
549		643	M+H	A	5
550		642	M+H	A	6
551		659	M+H	A	5
552		552	M+H	A	7

553		689	M+H	A	8
554		512	M+H	A	
555		536	M+H	A	
556		537	M+H	A	9
557		599	M+H	A	9
558		628	M+H	A	6
559		628	M+H	A	10
560		628	M+H	A	5
561		553	M+H	A	11

562		661	M+H	A	8
563		675	M+H	A	8
564		689	M+H	A	8
565		703	M+H	A	8
566		703	M+H	A	8
567		701	M+H	A	8
568		641	M+H	A	8
569		683	M+H	A	8

570		866	M+H	A	8

Notas:

1.Compuesto se sintetiza de acuerdo a WO 00/66558, Schering Corporaion, 2000.

2.Compuesto se sintetiza de acuerdo a procedimiento señalado por ejemplo 572.

3.Compuesto se sintetiza de acuerdo al procedimiento de literatura descrito por M. H. Chen et al., Org. Prep. Proced. Int., 2000, v32, pp. 381- 384.

4.Compuesto se sintetiza de acuerdo al procedimiento de literatura descrito en J. Heterocicl. Chem. 26 (5), 1461-8 (1989).

5. Compuesto se sintetiza de acuerdo al procedimiento de literatura descrito en J. Chem. Res. Sinop.12,400-1 (1984).

6.Compuesto se sintetiza de acuerdo al procedimiento de literatura descrito en Chem. Ber. , 109 (1), 268-73 (1976).

7.Compuesto se sintetiza de acuerdo al procedimiento descrito en EP 0016565A1, 1980.

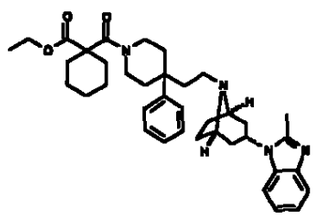
8.Compuesto se sintetiza de acuerdo al procedimiento señalado por ejemplo 572.

9.Compuesto se sintetiza de acuerdo al procedimiento de literatura descrito en J. Org. Chem., 41 (6), 1041-51 (1976).

10.Compuesto se sintetiza de acuerdo al procedimiento de literatura descrito en J. Med. Chem. , 33 (2), 781-9 (1990).

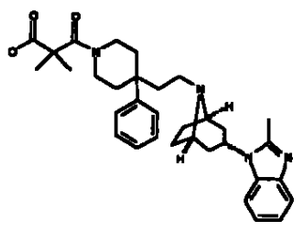
11.Compuesto se sintetiza de acuerdo al procedimiento de literatura descrito en *Bioorganic & Medicinal Chemestry Letters*, 9 (18), 2679-2684 (1999).

Ejemplo 571



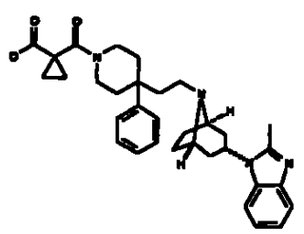
Etil 1-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]ciclohexanocarboxilato se sintetiza a través de Método de acilación EDCI-HOBt p. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, 1H), 7.43-7.12 (m, 8H), 4.61 (m, 1H), 4.22-4.09 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.33-3.05 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.46-2.11 (m, 4H), 2.05 (s, 1H), 2.00-1.83 (m, 12H), 1.63-1.52 (m, 6H), 1.50-1.37 (m, 2H), 1.07-1.32 (m, 4H). HRMS $C_{38}H_{50}N_4O_3$ m/z 611.3961 $(M+H)_{Cal.}$, 611.3973 $(M+H)_{Obs.}$

Ejemplo 572



Ácido 2,2-Dimetil-3-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)-3-oxopropanóico se prepara al tratar el compuesto del título del ejemplo 628 con NaOH. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, 1H), 7.43-7.12 (m, 8H), 4.68 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.30-3.14 (m, 2H), 2.70-2.58 (m, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.05-1.73 (m, 7H), 1.50-1.07 (m, 12H), 1.02-0.74 (m, 3H). HRMS $C_{33}H_{42}N_4O_3$ m/z 543.3335 $(M+H)_{Cal.}$ 543.3337 $(M+H)_{Obs.}$

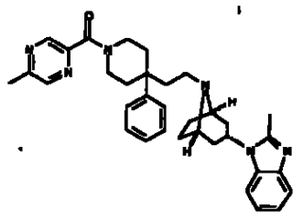
Ejemplo 573



Ácido 1-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]ciclopropanecarboxílico se prepara al tratar el compuesto del título del ejemplo 573 con NaOH. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, 1H), 7.40-7.10 (m, 8H), 4.62 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.43-2.19 (m, 3H), 2.05-1.78 (m, 8H), 1.27 (s, 6H) 0.92- 0.78 (m, 2H). HRMS $C_{33}H_{40}N_4O_3$ m/z 541.3179 $(M+H)_{Cal.}$ 541.3163 $(M+H)_{Obs.}$

Ejemplo 574

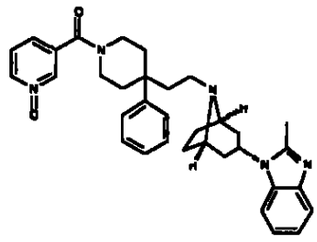
2-Metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(5-metilpirazin-2-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola



Método A (HATU). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.45-7.09 (m, 8H), 4.61 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.42-3.19 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.40-2.19 (m, 4H), 2.00-1.79 (m, 10H), 1.63 (m, 2H). ES-LCMS m/z 548 (M+H).

Ejemplo 575

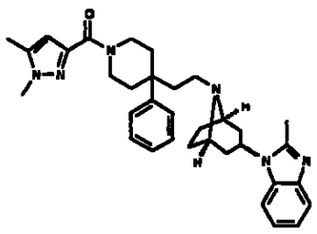
2-Metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(1-oxidopiridin-3-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola



Método A (HATU).^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.45-7.10 (m, 11H), 4.61 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.30-4.18 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.40-2.29 (m, 3H), 2.01-1.80 (m, 9H), 1.65 (m, 4H). ES-LCMS m/z 549 (M+H).

Ejemplo 576

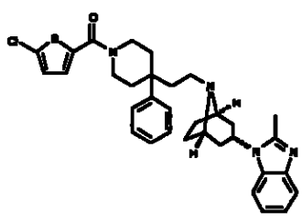
1-[(1R,5S)(2-{1-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il) carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



Método A (HATU).^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7. 68 (d, 1H), 7.45-7.10 (m, 8H), 6.36 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.40-4.21 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.45-2.20 (m, 7H), 2.02-1.78 (m, 1OH), 1.64-1.57 (m, 2H). ES-LCMS m/z 550 (M+H).

Ejemplo 577

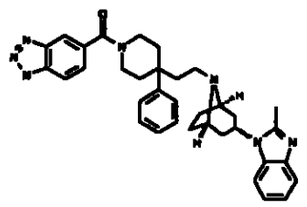
1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(5-clorotien-2-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



Método A (HATU). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (d, 1H), 7.45-7.01 (m, 9H), 6.86 (d, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.15-4.97 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.45-2.25 (m, 4H), 2.00-1.77 (m, 10H), 1.61-1.58 (m, 2H). ES-LCMS m/z 572 (M+H).

Ejemplo 578

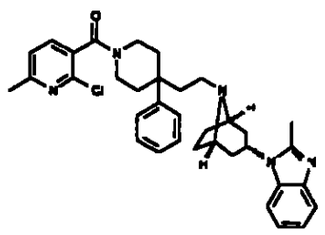
5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-1H-1,2,3-benzotriazola



Método A (HATU).^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7. 94 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.48-7.14 (m, 1 OH), 4.64 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.49-4.22 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.45-2.30 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.05-1.73 (m, 10H), 1.68-1.57 (m, 2H). ES-LCMS m/z 573 (M+H).

Ejemplo 579

1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1] oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



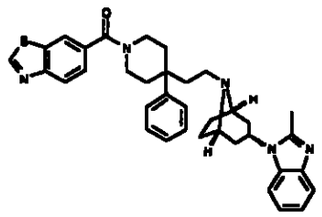
Método A (HATU).^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70-7.55 (m, 1H), 7.47-7.08 (m, 10H), 4.61 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.49-3.17 (m, 5H), 2.57 (s, 6H), 2.45-2.29 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.02-1.78 (m, 10H), 1.68-1.56 (m, 2H). ES-L CMS m/z 581 (M+H)

Ejemplo 580

6-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-

451

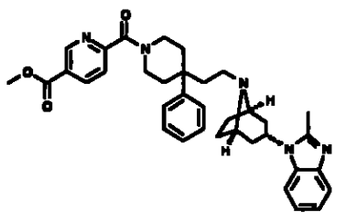
azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-1, 3-benzotiazola



Método A (HATU). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9. 08 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.41-7.09 (m, 8H), 4.61 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.48-3.17 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.45-2.28 (m, 3H), 2.25-2.09 (m, 2H), 2.01-1.78 (m, 9H), 1.63 (d, 2H). ES-LCMS m/z 589 (M+H).

Ejemplo 581

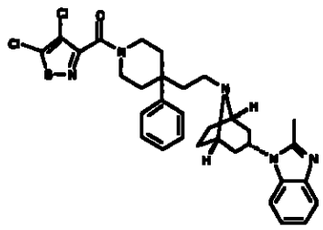
metil 6-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]nicotinato



Método A (HATU). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9. 19 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.45-7.09 (m, 8H), 4.61 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.64 (m, 1H), 3.48-3.21 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.48-2.29 (m, 3H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.02-1.79 (m, 10H), 1.62-1.55 (m, 2H). ES-LCMS m/z 591 (M+H).

Ejemplo 582

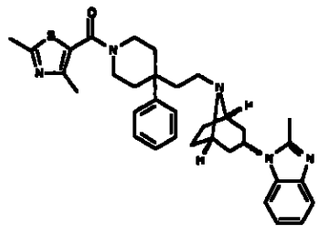
1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(4,5-dicloroisothiazol-3-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



Método A (HATU).^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7. 68 (d, 1H), 7.43-7.09 (m, 8H), 4.65 (m, 1H), 4.30-4.13 (m, 1H), 3.60-3.17 (m, 5H), 2.58 (s, 3H), 2.46-2.19 (m, 4H), 2.05-1.81 (m, 10H), 1.69-1.59 (m, 2H). ES-LCMS m/z 607 (M+H).

Ejemplo 583

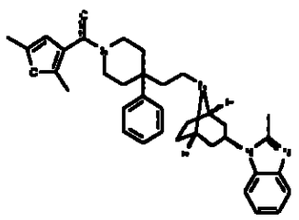
1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(2,4-dimetil-1,3-thiazol-5-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



Método A (HATU).^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, 1H), 7.46-7.18 (m, 8H), 4.61 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.42-3.19 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.41-2.19 (m, 7H), 2.05-1.75 (m, 10H), 1.70-1.55 (m, 2H). ES-LCMS m/z 567 (M+H).

Ejemplo 584

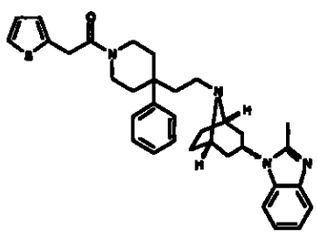
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,5-dimetil-3-furoil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



Método A (HATU).^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7. 68 (d, 1H), 7.42-7.11 (m, 8H), 5.91 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.40-3.18 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.44-2.33 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.00-1.72 (m, 10H), 1.62-1.53 (m, 2H). ES-LCMS m/z 550 (M+H).

Ejemplo 585

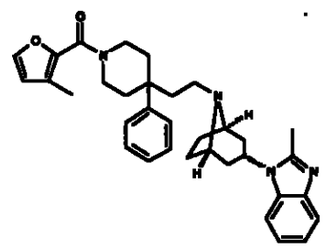
2-metil-1-((1R,5S)-8-{2-[4-fenil-1-(tien-2-ilacetil) piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3il)-1H-benzimidazola



Método A (HATU).^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, 1H), 7.43-7.09 (m, 9H), 7.01-6.83 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.10-3.97 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.75-3.59 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.52-2.36 (m, 1H), 2.25-1.57 (m, 14H). ES-LCMS m/z 552 (M+H).

Ejemplo 586

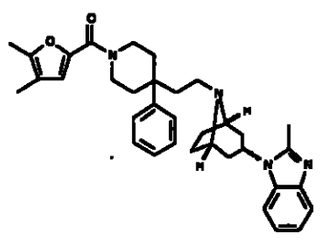
2-metil-1-((1R,5S)-8-{2-[1-(3-metil-2-furoil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola



Método A (HATU).^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, 1H), 7.43-7.09 (m, 9H), 6.32 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.48-3.20 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.48-2.20 (m, 7H), 2.02-1.78 (m, 10H), 1.70-1.55 (m, 2H). ES-LCMS m/z 536 (M+H).

Ejemplo 587

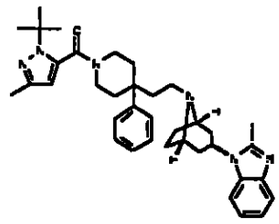
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(4,5-dimetil-2-furoil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



Método A (HATU).^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (d, 1H), 7.44-7.13 (m, 8H), 6.73 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.20-4.07 (m, 2H), 3.55-3.21 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.48-2.21 (m, 7H), 2.03-1.80 (m, 13H), 1.70-1.59 (m, 2H). ES-LCMS m/z 550 (M+H).

Ejemplo 588

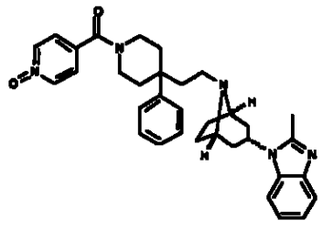
1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(1-tert-butil-3-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



Método A (HATU).^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, 1H), 7.46-7.13 (m, 8H), 5.95 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 1H), 3.41-3.13 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.48-2.28 (m, 3H), 2.26 (s, 1H), 2.24-2.10 (m, 1H), 2.00-1.65 (m, 12H), 1.59 (s, 10H). ES-LCMS m/z 592 (M+H).

Ejemplo 589

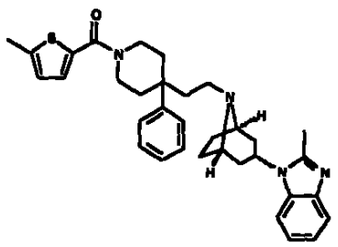
2-metil-1-((1R,5S)-8-{2-[1-(1-oxidoisonicotinoil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola



Método A (HATU).^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (d, 2H), 8.18 (d, 1H), 7.42-7.12 (m, 10H), 4.63 (m, 1H), 3.39-3.20 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.41-2.30 (m, 3H), 1.97-1.77 (m, 10H), 1.68-1.49 (m, 5H). ES-LCMS m/z 549 (M+H).

Ejemplo 590

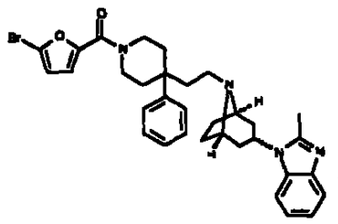
2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(5-metiltien-2-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola



Método A (HATU).^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (d, 1H), 7.45-7.06 (m, 9H), 6.69 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.19-4.00 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.48-2.23 (m, 4H), 2.04-1.81 (m, 10H), 1.70-1.60 (m, 2H). ES-LCMS m/z 552 (M+H).

Ejemplo 591

1-((1R,5S)-8-{2-[1-(5-bromo-2-furoil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola

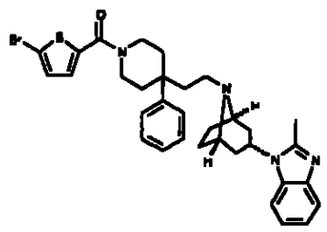


Método A (HATU).^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, 1H), 7.47-7.13 (m, 8H), 6.96 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.20-4.07 (m, 2H), 3.52-3.22 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.49-2.24 (m, 4H), 2.04-1.81 (m, 10H), 1.70-1.60 (m, 2H). ES-LCMS m/z 600 (M+H).

Ejemplo 592

A57

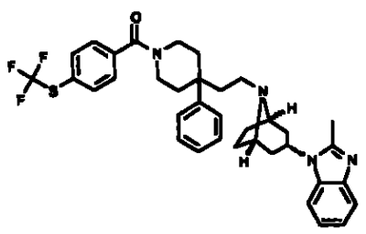
1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(5-bromotien-2-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



Método A (HATU).^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, 1H), 7.48-7.13 (m, 9H), 7.07-6.95 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.10-3.94 (m, 2H), 3.53-3.21 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.46-2.25 (m, 4H), 2.04-1.79 (m, 10H), 1.71-1.57 (m, 2H). ES-L CMS m/z 616 (M+H).

Ejemplo 593

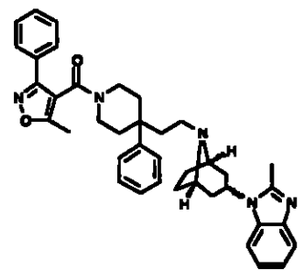
2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenil-1-{4-[(trifluorometil)tio]benzoil}piperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola



Método A (HATU).^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80-7.62 (m, 3H), 7.50-7.11 (m, 11H), 4.63 (m, 1H), 4.25-4.13 (m, 1H), 3.60-3.17 (m, 4H), 2.57 (s, 1H), 2.44-2.29 (m, 3H), 2.20-2.08 (m, 1H), 2.02-1.70 (m, 10H), 1.62-1.57 (m, 2H). ES-LCMS m/z 632 (M+H).

Ejemplo 594

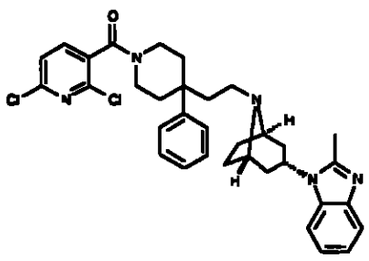
2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)carbonil]-4-fenilpil) etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola



Método A (HATU). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 67. 74-7.65 (m, 2H), 7.51-7.14 (m, 12H), 4.59 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.38-3.17 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.44-2.17 (m, 4H), 2.01-1.54 (m, 12H). ES-LCMS m/z 613 (M+H).

Ejemplo 595

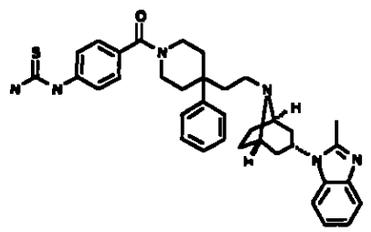
1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(2,6-dicloropiridin-3-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



Método A (HATU). ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.74-7.60 (m, 2H), 7.54-7.05 (m, 9H), 4.61 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.45-3.02 (m, 5H), 2.56 (s, 3H), 2.47-2.09 (m, 4H), 2.00-1.75 (m, 8H), 1.70-1.53 (m, 2H), 1.28-1.20 (m, 2H). ES-LCMS m/z 601 (M+H).

Ejemplo 596

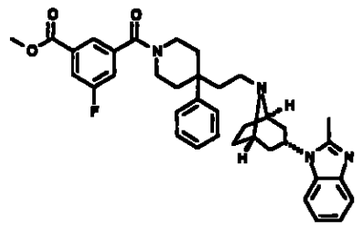
N-{4-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct 8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}tiourea



Método A (HATU). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8. 95 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.45-7.06 (m, 1OH), 6.35 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.20-4.09 (m, 1H), 3.71-3.51 (m, 1H), 3.48-3.16 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.46-2.13 (m, 4H), 2.04-1.55 (m, 13H), 1.27 (s, 2H). ES-LCMS m/z 606 (M+H).

Ejemplo 597

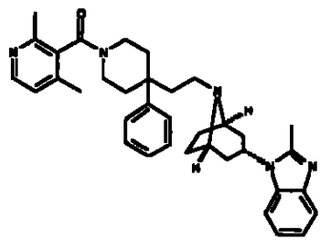
metil 3-fluoro-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3. 2. 11oct-8-carbonil]benzoato



Método A (HATU). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85-7.63 (m, 2H), 7.42-7.09 (m, 10H), 4.62 (m, 1H), 4.30-4.15 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.62-3.19 (m, 5H), 2.57 (s, 3H), 2.46-2.12 (m, 4H), 2.00-1.75 (m, 10H), 1.73-1.55 (m, 2H). ES-LCMS m/z 608 (M+H).

Ejemplo 598

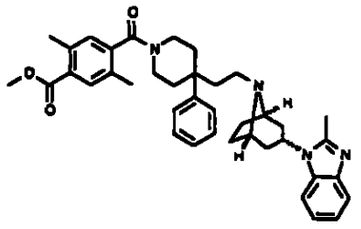
1-[(1R,5S)-8-{2-{1-[(2,4-dimetilpiridin-3-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-vil-2-metil-1H-benzimidazola



Método A (HATU). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.44-7.23 (m, 8H), 7.05-6.93 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.36-4.25 (m, 1H), 3.50-3.03 (m, 7H), 2.56 (m, 4H), 2.37 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.97-1.54 (m, 12H). ES-LCMS m/z 561 (M+H).

Ejemplo 599

metil 2, I 2,5-dimetil-4-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclor3. 2. 1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzoato

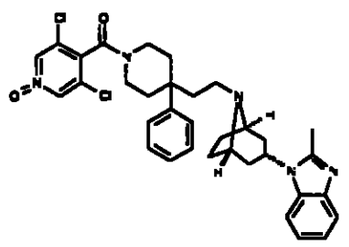


Método A (HATU). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83-7.80 (m, 2H), 7.50-7.08 (m, 9H), 4.62 (m, 1H), 4.30-4.11 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3. 42-3.08 (m, 6H), 2.94 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.40-2.14 (m, 4H), 2.05-1.75 (m, 10H), 2.20-1.57 (m, 2H). ES-LCMS m/z

618 (M+H).

Ejemplo 600

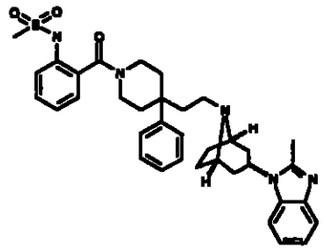
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(3,5-dicloro-1-oxidoisonicotinoil)-4-fenilpiperidin-4-iletil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



Método A (HATU). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8. 23-8.10 (m, 1H), 7.70-7.61 (m, 1H), 7.45-7.08 (m, 9H), 4.61 (m, 1H), 4.35-4.24 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.48-2.22 (m, 4H), 2.04-1.77 (m, 10H), 1.70-1.57 (m, 2H). ES-LCMS m/z 617 (M+H).

Ejemplo 601

N-{2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3, 2, 1 loct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}methanesulfonamida

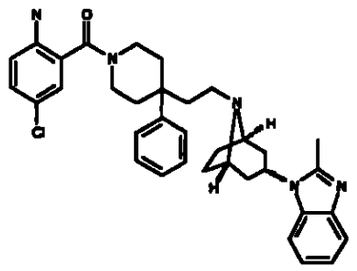


Método A (HATU). ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d4) δ 7.90-7.75 (m, 2H), 7.71-7.41 (m, 10H), 7.36-7.24 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.25-4.04 (m, 3H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.51-3.26 (m, 8H), 3.04-2.90 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.52-2.13 (m, 10H), 2.10-1.82

(m, 2H). ES-LCMS m/z 625 (M+H).

Ejemplo 602

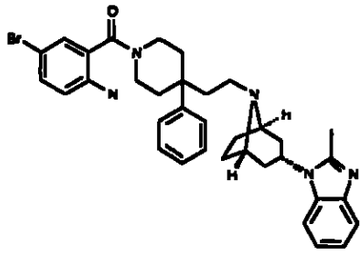
4-cloro-2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]anilina



Método B (Anhídrido). ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d4) δ 7.81-7.73 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.20-7.03 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.11-4.03 (m, 2H), 3.30 (m, 6H), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.77-2.70 (m, 2H), 2.45-2.11 (m, 10H), 1.95-1.83 (m, 2H). ES-LCMS m/z 581 (M+H).

Ejemplo 603

4-bromo-2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclof3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperdin-1-il)carbonil]anilina

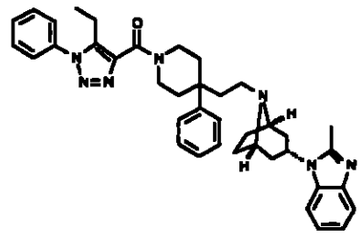


Método B (Anhídrido). ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d4) δ 8.08-7.93 (m, 2H), 7.85-7.72 (m, 2H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.50-7.42 (m,

4H), 7.34-7.27 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.14-4.00 (m, 1H), 3.38-3.27 (m, 6H), 2.98-2.87 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.83-2.71 (m, 2H), 2.44-2.14 (m, 10H), 2.00-1.85 (m, 2H). ES-LCMS m/z 625 (M+H).

Ejemplo 604

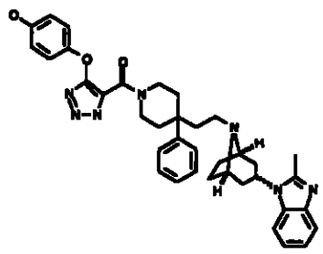
1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(5-etil-1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



Método A (HATU). El precursor de ácido se sintetizó de acuerdo al procedimiento señalado en J. Chem. Res. Synop. , 12,400-1 (1984). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70-7.54 (m, 4H), 7.50-7.13 (m, 10H), 4.64 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.28-4.15 (m, 1H), 3.82-3.65 (m, 1H), 3.48-3.22 (m, 4H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.46-2.30 (m, 4H), 2.04-1.78 (m, 13H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.18-1.05 (m, 3H). ES-LCMS m/z 627 (M+H).

Ejemplo 605

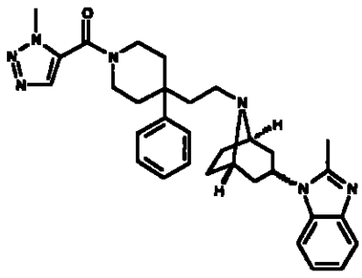
4-({5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1 il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}oxi)fenol



Método A (HATU). El precursor de ácido se sintetizó de acuerdo al procedimiento señalado en J. Chem. Res. Synop. , 12,400-1 (1984). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, 1H), 7.58-7.11 (m, 10H), 6.92-6.88 (m, 1H), 6.75-6.69 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.20-3.95 (m, 2H), 3.52-3.21 (m, 4H), 2.52-2.29 (m, 6H), 2.19-1.55 (m, 12H), 1.25 (s, 2H). ES-LCMS m/z 631 (M+H).

Ejemplo 606

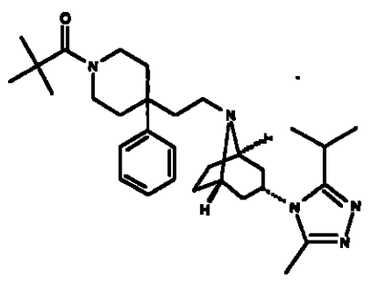
2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1] H-benzimidazola



Método A (HATU). El precursor de ácido se sintetizó de acuerdo al procedimiento señalado en J. Org. Chem. 41 (6), 1041-51 (1976). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75-7.62 (m, 2H), 7.46-7.11 (m, 8H), 4.67-4.53 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.85-3.71 (m, 1H), 3.46-3.18 (m, H), 2.45-2.22 (m, 4H), 1.98-1.58 (m, 16H). ES-LCMS m/z 537 (M+H).

Ejemplo 607

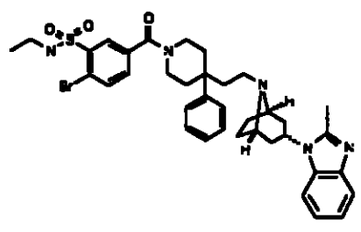
(1R,5S)-8-{2-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-3-(3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octano



Método A (HATU). Porción de amina se sintetiza de acuerdo al procedimiento descrito en W001109106A2, Pfizer Corp. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.20 (m, 5H), 4.53 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.35-2.89 (m, 8H), 2.44 (s, 3H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.01-1.71 (m, 8H), 1.59-1.49 (m, 4H), 1.36 (d, 5H), 1.29 (s, 9H). ES-LCMS m/z 505 (M+H).

Ejemplo 608

2-bromo-N-etil-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1] oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida

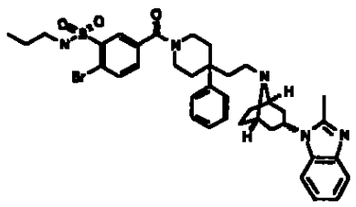


Método A (HATU). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8. 14 (s,

1H), 7.80 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.48-7.15 (m, 9H), 5.19 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.38-3.19 (m, 4H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.44-2.33 (m, 3H), 2.22-2.17 (m, 1H), 1.95-1.75 (m, 10H), 1.61 (m, 2H), 1.12 (m, 3H). ES-LCMS m/z 717 (M+H).

Ejemplo 609

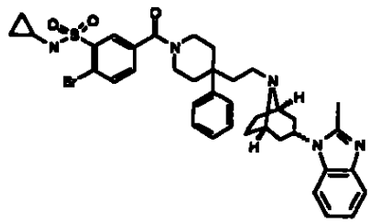
2-bromo-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil piperidin-1-il)carbonil]-N-propilbencenosulfonamida



Método A (HATU). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.48-7.15 (m, 9H), 5.22 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 4H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.44-2.33 (m, 3H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.95-1.75 (m, 10H), 1.61 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 0.89 (m, 3H). ES-LCMS m/z 731 (M+H).

Ejemplo 610

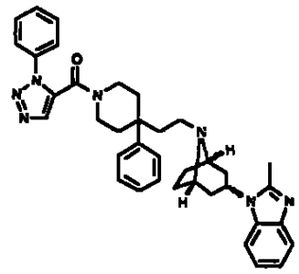
2-bromo-N-ciclopropil-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il) carbonil]bencenosulfonamida



Método A (HATU). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.51-7.16 (m, 9H), 5.68 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.54-3.27 (m, 5H), 2.58 (s, 3H), 2.41-2.36 (m, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 10H), 1.64 (m, 2H), 0.68 (m, 4H). ES-LCMS m/z 729 (M+H).

Ejemplo 611

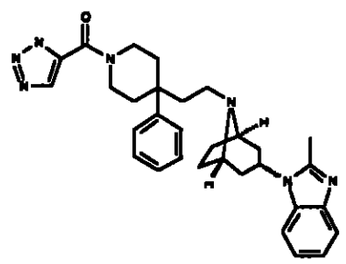
2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{4-fenil-1-[(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)carbonil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[2.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola



Método A (HATU). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (s, 1H), 7.70-7.48 (m, 5H), 7.43-7.11 (m, 8H), 4.58 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.22 (m, 4H), 3.01 (m, 1H), 2.40-2.23 (m, 3H), 1.96-1.60 (m, 15H), 1.26 (m, 2H). ES-LCMS m/z 599 (M+H).

Ejemplo 612

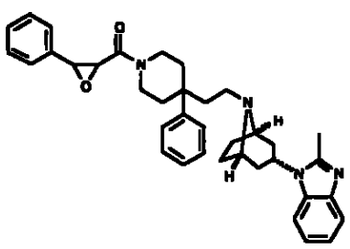
2-metil-1-((1R,5S)-8-{2-[4-fenil-1-(1H-1,2,3-triazol-5-ilcarbonil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1] oct-3-il)-1H-benzimidazola



Método A (HATU). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.40-7.15 (m, 8H), 4.67 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.44-3.26 (m, 1H), 2.49-2.21 (m, 8H), 2.01-1.85 (m, 10H), 1.66 (m, 2H), 1.26 (s, 1H). ES-LCMS m/z 523 (M+H).

Ejemplo 613

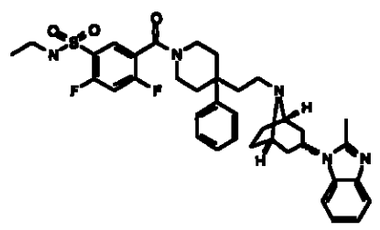
2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{4-fenil-1-[(3-feniloxiran-2-il)carbonil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola



Método A (HATU). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (m, 1H), 7.38-7.16 (m, 13H), 4.59 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 5H), 1.70-1.52 (m, 10H), 1.25 (s, 2H). ES-LCMS m/z 574 (M+H).

Ejemplo 614

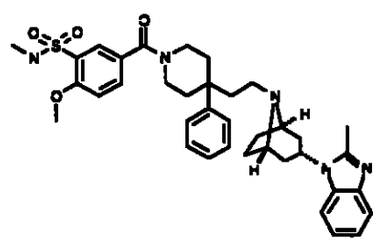
N-etil-2,4-difluoro-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1 oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il) carbonil]bencenosulfonamida



Método A (HATU). ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d4) δ 7. 60-7.37 (m, 7H), 7.22 (m, 3H), 6.59 (d, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.50-2.33 (m, 2H), 2.12-1.90 (m, 10H), 1.79 (m, 2H), 1.20 (m, 3H), 1.07 (m, 3H). ES-LCMS m/z 675 (M+H).

Ejemplo 615

2-metoxi-N-metil-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il) carbonil]bencenosulfonamida

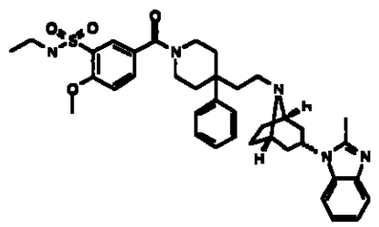


Método A (HATU).^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d4) δ 7.90 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.48-7.37 (m, 5H), 7.32-7.19 (m, 4H), 4.78 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.39-3.31 (m, 4H), 2.55 (d, 6H), 2.45

(m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.11-1.82 (m, 10H), 1.73 (m, 2H), 1.30 (s, 3H). ES-LCMS m/z 655 (M+H).

Ejemplo 616

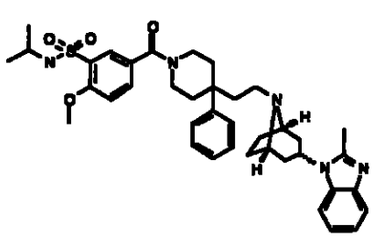
N-etil-2-metoxi-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il) carbonil]bencenosulfonamida



Método A (HATU). ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d4) δ 7.91 (s, 1H), 7. 68 (m, 1H), 7. 52 (m, 1H), 7.48-7.36 (m, 5H), 7.32-7.19 (m, 4H), 4.76 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3. 39-3.31 (m, 4H), 2.94 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.48-2.39 (m, 4H), 2. 09-1.88 (m, 10H), 1.71 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.05 (m, 3H). ES-LCMS m/z 669 (M+H).

Ejemplo 617

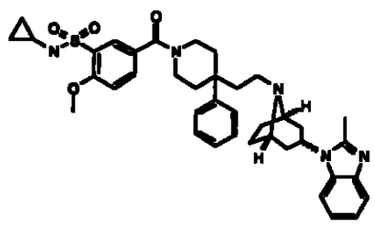
N-isopropil-2-metoxi-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida



Método A (HATU). ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 7.92 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 5H), 7.32-7.13 (m, 4H), 4.75 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 6H), 2.54 (s, 3H), 2.48-2.36 (m, 4H), 2.04-1.90 (m, 10H), 1.70 (m, 2H), 1.06 (d, 6H). ES-LCMS m/z 683 (M+H).

Ejemplo 618

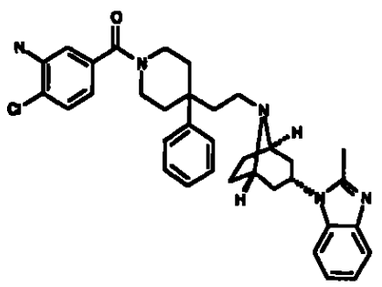
N-ciclopropil-2-metoxi-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida



Método A (HATU). ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 7.95 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.48-7.39 (m, 5H), 7.30-7.15 (m, 4H), 4.76 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 6H), 2.54 (s, 3H), 2.48-2.36 (m, 4H), 2.21-1.90 (m, 10H), 1.71 (m, 2H), 0.55 (m, 4H). ES-LCMS m/z 681 (M+H).

Ejemplo 619

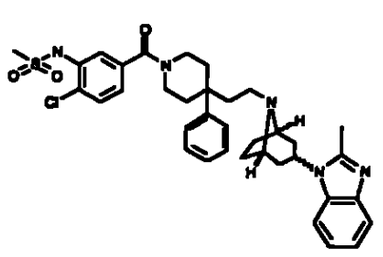
2-cloro-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-3-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]anilina



Método A (HATU). ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 7.53 (m, 1H), 7.41 (m, 5H), 7.27-7.17 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.36-3.24 (m, 6H), 2.52 (s, 3H), 2.45-2.40 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.02-1.83 (m, 10H), 1.70 (m, 2H). ES-LCMS m/z 581 (M+H).

Ejemplo 620

N-{2-cloro-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}metano sulfonamida

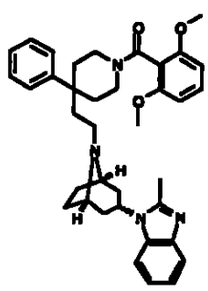


Método A (HATU). Ácido 4-cloro-3-[(metilsulfonil)amino]benzóico intermedio se sintetiza de la misma manera como se describe en el ejemplo 639 del ejemplo precursor 619. ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 7.72-7.68 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.41 (m, 5H), 7.27-7.17 (m, 3H), 4.73 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.53 (m, 7H), 3.30 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.45-2.29 (m, 4H), 2.01-1.89 (m,

10H), 1.69 (m, 2H). ES-LCMS m/z 659 (M+H).

Ejemplo 621

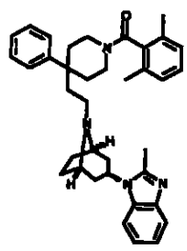
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,6-dimetoxibenzoil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



Acilación a través de Método P EDCI-HOBt utilizando ácido 2,6-dimetoxibenzóico (Aldrich) en 0.21 mmol de escala produjo 50 mg (40%) del producto. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (d, 1H), 7.42-7.15 (m, 9H), 6.68-6.47 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.47-3.35 (m, 4H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.48-2.25 (m, 3H), 2.20-2.07 (m, 1H), 2.03-1.72 (m, 10H), 1.65 (m, 2H). HRMS $C_{37}H_{44}N_4O_3$ m/z 593.3492 $(M+H)_{Cal.}$ 593.3478 $(M+H)_{Obs.}$

Ejemplo 622

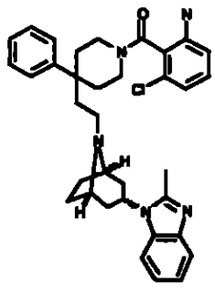
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,6-dimetilbenzoil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



Acilación a través de Método P EDCI-HOBt utilizando ácido 2,6-dimetilbenzóico (Aldrich) en 0.14 mmol de escala produjo 53 mg (67%) del producto. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (m, 1H), 7.51-6.97 (m, 11H), 5.51 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.05-3.88 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.09 (m, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.20-2.02 (m, 10H), 1.88 (m, 1H), 1.71 (m, 1H). HRMS $C_{37}H_{44}N_4O$ m/z 561.3593 $(M+H)_{Cal.}$, 561.3585 $(M+H)_{Obs.}$.

Ejemplo 623

3-cloro-2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]anilina

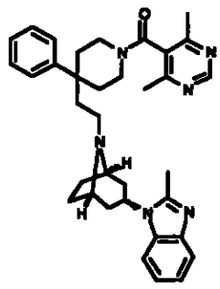


Acilación a través de Método P EDCI-HOBt utilizando ácido 2-amino-6-clorobenzóico (Aldrich) en 0.14 mmol de escala produjo 41 mg (50%) del producto. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (m, 1H), 7.58-7.25 (m, 8H), 7.07 (m, 1H), 6.80-6.55 (m, 2H), 5.50 (m,

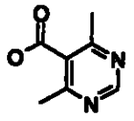
1H), 4.26 (m, 5H), 3.99 (m, 3H), 3.50-3.29 (m, 2H), 3.25-3.09 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.20-2.58 (m, 2H), 2.42-2.02 (m, 9H). HRMS $C_{35}H_{40}ClN_5O$ m/z 582.3000 $(M+H)_{Cal.}$, 582.3002 $(M+H)_{Obs.}$.

Ejemplo 624

1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(4,6-dimetilpirimidin-5-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



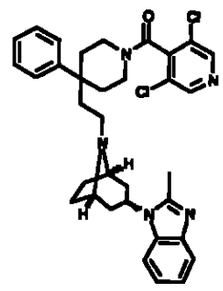
Ácido 4,6-Dimetilpirimidina-5-carboxílico se sintetiza de acuerdo al procedimiento señalado en WO 00/66558, Schering Corporation, 2000, páginas 67-69. Producción total fue 12% (3 etapas).



Acilación a través de Método P EDCI-HOBt utilizando ácido 4,6-dimetilpirimidina-5-carboxílico en 0.16 mmol de escala produjo 46 mg (51%) del producto. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.43 (m, 5H), 7.20 (m, 3H), 4.88 (s, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.51-3.07 (m, 5H), 2.54 (s, 6H), 2.50-2.20 (m, 7H), 2.05-1.84 (m, 9H), 1.69 (m, 2H). HRMS $C_{35}H_{42}N_6O$ m/z 563.3498 (M+H)Cal., 563.3483 $(M+H)_{Obs.}$.

Ejemplo 625

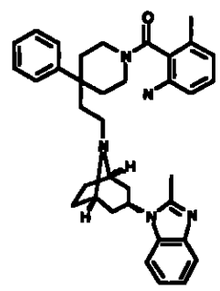
N-((1R,5S)-8-{2-[1-(3,5-dicloroisonicotinoil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-N-[(2Z,4Z)-hexa-2,4-dienil]etanimidamida



Acilación a través de Método P EDCI-HOBt utilizando ácido 4,6-dicloroisonicotínico (TCI America) en 0.16 mmol de escala produjo 53 mg (55%) del producto. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.30-7.1 (m, 3H), 4.75 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.48-3.30 (m, 5H), 3.19 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.45-2.26 (m, 4H), 2.10-1.84 (m, 10H), 1.71 (m, 2H). HRMS $C_{34}H_{37}Cl_2N_5O$ m/z 602.2453 $(M+H)_{Cal}$, 602.2476 $(M+H)_{Obs}$.

Ejemplo 626

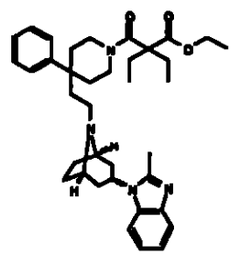
3-metil-2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]anilina



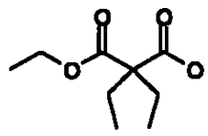
Acilación a través de Método P EDCI-HOBt utilizando ácido 2-amino-6-metilbenzóico (Aldrich) en 0.1 6mmol de escala produjo 39 mg (43%) del producto. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (m, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.20 (m, 3H), 7.03 (m, 1H), 6.70-6.53 (m, 2H), 4.88 (s, 3H), 4.74 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.55-3.26 (m, 3H), 2.27 (m, 2H), 2.10-1.84 (m, 10H), 1.71 (m, 2H), 1.30 (s, 1H). HRMS $C_{36}H_{43}N_5O$ m/z 562.3546 $(M+H)_{Cal}$, 562.3544 $(M+H)_{Obs}$.

Ejemplo 627

etil 2-etil-2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]butonato



Preparación de ácido 2-(etoxicarbonil)-2-etilbutanóico



Una solución de éster dietil de ácido malónico (3.0 g, 13.89 mmol) e hidróxido de potasio (0.778 g, 13.89 mmol) en etanol (50 ml) se agita a temperatura ambiente por 18 hrs. El solvente se evapora y el residuo se disuelve en agua (20 ml) y extrae con diclorometano (20 ml). Esta capa orgánica se descarta. La capa acuosa se acidifica entonces con HCl concentrado y extrae con

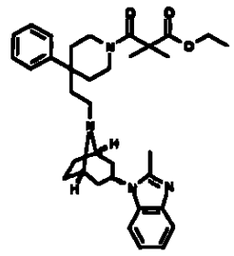
diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y concentran para dar un aceite sin color (1.9 g, 72%). ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 4.17 (m, 2H), 1.89 (m, 4H), 1.25 (m, 3H), 0.83 (m, 6H). ES- LCMS m/z 188 (M+H).

Preparación de etil 2-etil-2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]butonato (ejemplo 627)

Acilación a través de Método P EDCI-HOBt utilizando ácido 2-(etoxicarbonil)-2-etilbutanóico en 0.21 mmol de escala produjo 115 mg (91 %) de aceite sin color. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.40-7.18 (m, 6H), 4.87 (m, 1H), 4.75-4.40 (m, 2H), 4.22 (m, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.20-1.61 (m, 16H), 1.44 (s, 1H), 1.21 (m, 3H), 0.92-0.70 (m, 6H). HRMS $C_{37}H_{50}N_4O_3$ m/z 599.3961 $(M+H)_{Cal}$, 599.3981 $(M+H)_{Obs}$.

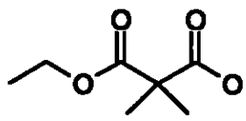
Ejemplo 628

etil 2,2-dimetil-3-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpineridin-1-il)-3-oxopropanoato



Ácido 3-Etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropanóico se prepara como en el caso de dimetilmalonato de dietil en 15.96 mmol de escala para dar el producto como un aceite sin color (1.8 g, 70%). ^{1}H NMR

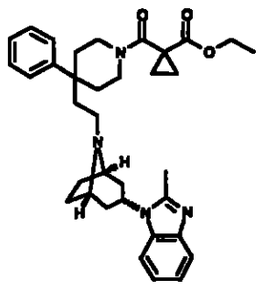
(300 MHz, metanol-d_4) δ 4.17 (m, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.25 (m, 3H). ES-LCMS m/z 160 (M+H).



El compuesto en el ejemplo 628 se prepara a través de acilación (Método P EDCI-HOBt) utilizando 3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropanóico en 0.21 mmol en escala, produciendo 98 mg (82%) del producto como un aceite sin color. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.28 (m, 4H), 7.17 (m, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.39 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.97-1.60 (m, 12H), 1.50-1.37 (m, 4H), 1.30-1.18 (m, 5H), 0.87 (m, 2H). HRMS $C_{35}H_{46}N_4O_3$ m/z 571.3648 $(M+H)_{Cal}$, 571.3646 $(M+H)_{Obs}$.

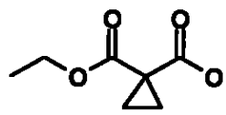
Ejemplo 629

Etil 1-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]ciclopropanecarboxilato



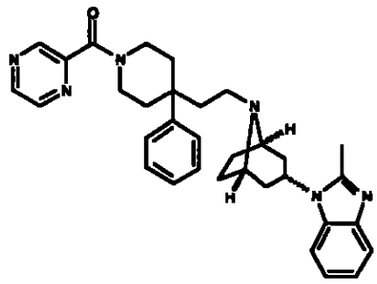
Ácido 1-(Etoxicarbonil)ciclopropanecarboxílico se prepara como se describe en el caso de dietil 1,1-ciclopropanodicarboxilato en

16.13 mmol en escala para dar el producto como un aceite sin color (2.1 g, 82%). ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 3.95 (m, 2H), 1.43 (s, 4H), 0.98 (m, 3H). ES-LCMS m/z 158 (M+H).



Ejemplo 630

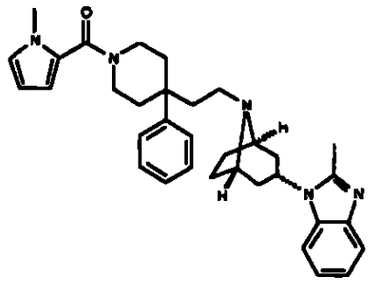
2-metil-1-((1R,5S)-8-{2-[4-fenil-1-(pyrazin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola



El compuesto del título se obtiene por el método A (HATU) utilizando ácido 2-pirizinacarboxílico en escala de 0.16 mmol. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (s, 1H), 8.59 (dd, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.45-7.10 (m, 8H), 4.61 (m, 1H), 4. 32-4. 05 (m, 1H), 3. 71 (m, 1H), 3.44-4.21 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.42-2.22 (m, 4H), 2. 00-1.79 (m, 10H), 1.63 (m, 2H). ES-LCMS m/z 534 (M+H).

Ejemplo 631

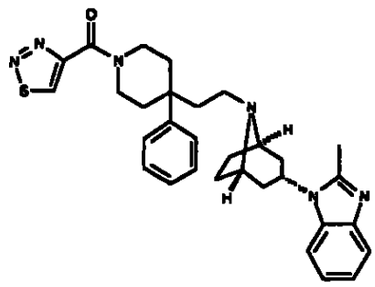
2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola



El compuesto del título en el Ejemplo 631 se sintetiza utilizando el método A (HATU) con ácido 1-metil-1H-pirrola-2-carboxílico en escala de 0.16 mmol. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, 1H), 7.45-7.12 (m, 8H), 6.68 (s, 1H), 6.30 (d, 1H), 6.08 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.44-2.18 (m, 4H), 2.03-1.78 (m, 10H), 1.63 (m, 2H). ES-LCMS m/z 535 (M+H).

Ejemplo 632

2-metil-1-((1R,5S)-8-{2-[4-fenil-1-(1,2,3-tiadiazol-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola

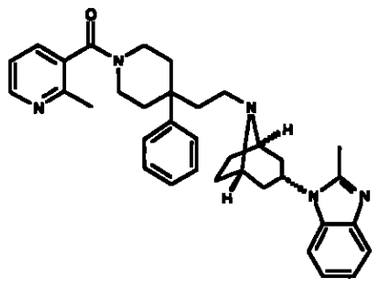


El compuesto del título en el Ejemplo 632 se sintetiza utilizando el método A (HATU) utilizando ácido 1,2,3-tiadiazola-4-

carboxílico en escala de 0.16 mmol. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (m, 1H), 7.72-7.51 (m, 1H), 7.45-7.00 (m, 8H), 5.25 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.68-4.09 (m, 4H), 2.60-2.20 (m, 5H), 2.02-1.72 (m, 10H), 1.53 (m, 2H). ES-LCMS m/z 540 (M+H).

Ejemplo 633

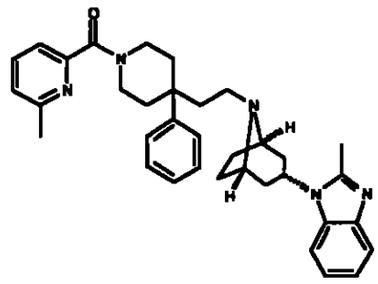
2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(2-metilpiridin-3-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola



El compuesto del título en el Ejemplo 633 se sintetiza utilizando el método A (HATU) utilizando ácido 2-metilnicotínico acid en escala de 0.16 mmol. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.45-7.08 (m, 10H), 4.61 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.45-4.07 (m, 5H), 2.65-2.48 (m, 4H), 2.43-2.30 (m, 5H), 2.22-2.03 (m, 2H), 1.97-1.77 (m, 8H), 1.63 (m, 2H). ES-LCMS m/z 547 (M+H).

Ejemplo 634

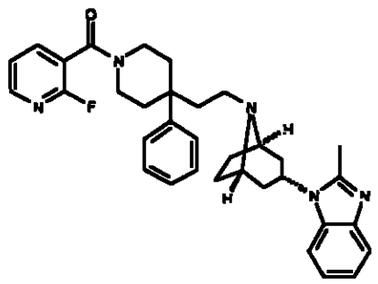
2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(6-metilpiridin-2-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola



El compuesto del título en el Ejemplo 634 se sintetiza utilizando el método A (HATU) utilizando ácido 6-metilpiridina-2-carboxílico en escala de 0.16 mmol. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (m, 2H), 7.45-7.09 (m, 10H), 4.62 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.50-4.20 (m, 2.56 (m, 6H), 2.36 (m, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.0-1.80 (m, 10H), 1.63 (m, 2H). ES-LCMS m/z 547 (M+H).

Ejemplo 635

1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(2-fluoropiridin-3-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola

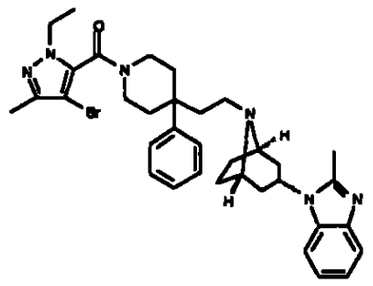


El compuesto del título en el Ejemplo 635 se sintetiza utilizando el método A (HATU) utilizando ácido 2-fluoronicotínico en escala de 0.16 mmol. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.45-7.20 (m, 9H), 4.61 (m, 1H), 4.27 (m, 1H),

3.45-4.15 (m, 5H), 2.56 (s, 3H), 2.35 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.98-1.73 (m, 1 OH), 1.67-1.5 5 (m, 2H). ES-LCMS m/z 551 (M+H).

Ejemplo 636

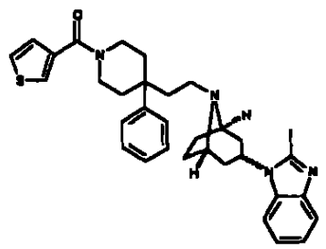
1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(4-bromo-1-etil-3-metil-1H-pyrazol-5-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



El compuesto del título en el Ejemplo 636 se sintetiza utilizando el método A (HATU) utilizando ácido 4-bromo-1-etil-3-metil-1H-pirazola-5-carboxílico en 0. 16 mmol escala. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7. 66 (d, 1H), 7.50-7.05 (m, 8H), 4.64 (m, 1H), 4.30-2.86 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3. 40-4.28 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.37 (m, 3H), 2.25 (m, 3H), 2.12-1.78 (m, 10H), 1.65 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.33 (m, 3H). ES-LCMS m/z 642 (M+H).

Ejemplo 637

2-metil-1-((1R,5S)-8-{2-[4-fenil-1-(tien-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclof3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola

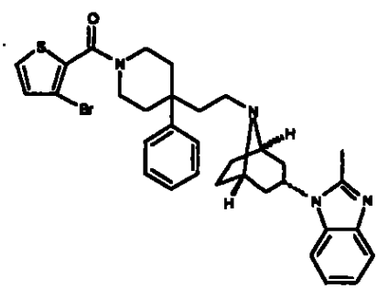


El compuesto del título en el Ejemplo 637 se sintetiza utilizando el método A (HATU) utilizando ácido tiofeno-3-carboxílico en escala de 0.16 mmol. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, 1H), 7.54-7.20 (m, 11H), 4.62 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.42-4.20 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.45-2.12 (m, 4H), 2.05-1.25 (m, 10H), 1.64 (m, 2H). ES-LCMS m/z 538 (M+H).

Example 638

1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(3-bromotien-2-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}ethil)-

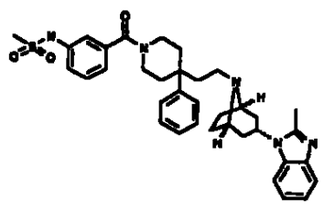
8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



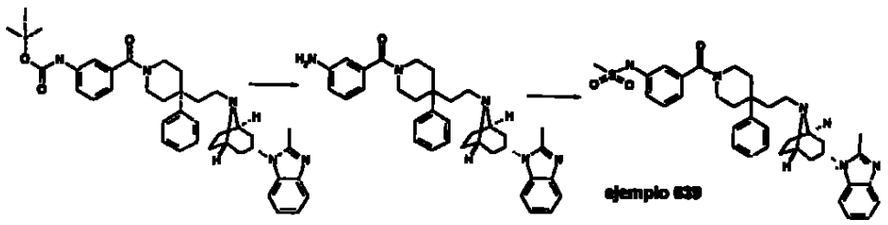
El compuesto del título en el ejemplo 638 se sintetiza utilizando el método A (HATU) utilizando acido 3-bromotiofeno-2-carboxílico en escala de 0.16 mmol. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (d, 1H), 7.45-7.10 (m, 9H), 6.97 (d, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.15 (m, 1H),

3.63 (m, 1H), 3.37-3.28 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.48-2.22 (m, 4H), 2.05-1.80 (m, 10H), 1.65 (m, 2H). ES-LCMS m/z 616 (M+H).

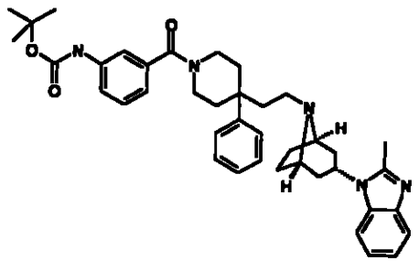
Ejemplo 639



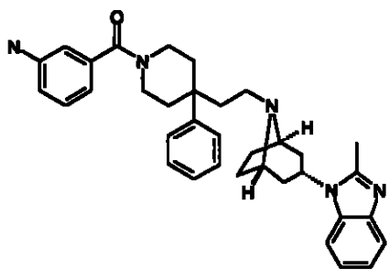
N-{3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}metano sulfonamida se sintetiza como en el siguiente esquema.



tert-butil 3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenilcarbamato se prepara por Método A (HATU) utilizando ácido 3-[(tert-butoxicarbonil)amino]benzóico en 1.64 mmol en escala. Purificación por cromatografía de fase inversa en C18 utilizando Acetonitrilo:agua 10:90 a 90:10 y el retiro del solvente dio 635 mg de producto (60%). ES-LCMS m/z 647 (M+H).



3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenilamina se obtiene al disolver el producto de acoplamiento de derivado Boc en 20 ml diclorometano y tratamiento con 2 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente por 2 hrs. Retiro de solvente dio el producto en producción cuantitativa. ES-LCMS m/z 547 (M+H).

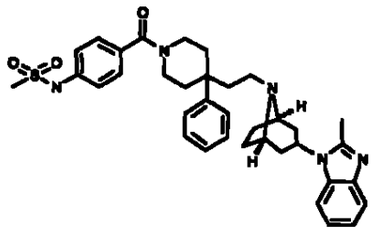


N-{3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenil} metano sulfonamida se sintetiza al disolver el precursor de amina (60 mg, 0.11 mmol) en 3 ml diclorometano enfriado a 0°C, seguido por la adición de 2 eq de base Hunig y cloruro de sulfonil metano (12 mg, 0.11 mmol) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La solución se diluye entonces con DCM y enjuaga con Na_2CO_3, se seca la capa orgánica con $MgSO_4$ y rotoevapora hasta secarse. Se purifica por cromatografía de fase inversa en C18 utilizando Acetonitrilo:agua

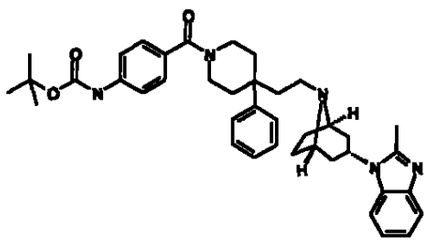
10:90 a 90:10. Retiro de solvente dio 38 mg (56%) del producto. ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 7.83 (m, 2H), 7.68-7.43 (m, 9H), 7.33 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 3H), 3.63 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.38-3.27 (m, 4H), 2.97 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 2.46 (m, 3H), 2.29-2.19 (m, 7H), 1.99-1.87 (m, 2H). ES-LCMS m/z 625 (M+H).

Ejemplo 640

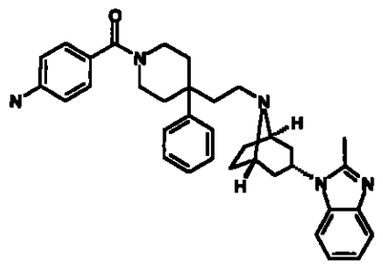
N-{4-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenil} metano sulfonamida se sintetiza de manera similar al compuesto del titulo en el ejemplo 639.



Tert-butil 4-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenilcarbamato se prepara como se describe en el ejemplo 639 utilizando ácido 4-[(tert-butoxicarbonil)amino]benzóico para dar 545 mg (53%) del producto. ES-LCMS m/z 647 (M+H).

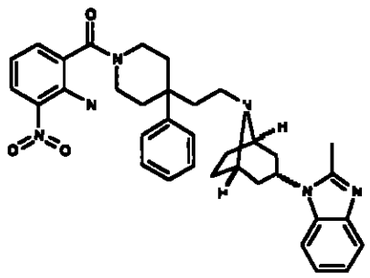


4-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenilamina se prepara como en el ejemplo 639. ES-LCMS m/z 547 (M+H).



El compuesto del título en el ejemplo 640 (N-{4-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}metanosulfonamida) se prepara como se describe por el ejemplo 639 para dar 28 mg (40%) del producto del título del ejemplo 640. ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 7.85 (m, 2H), 7.66-7.41 (m, 10H), 7.33 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.21-4.09 (m, 3H), 3.63 (m, 1H), 3.46 (s, 6H), 2.97-2.92 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 2.46-2.37 (m, 3H), 2.24 (m, 7H), 1.97-1.90 (m, 2H). ES-LCMS m/z 625 (M+H).

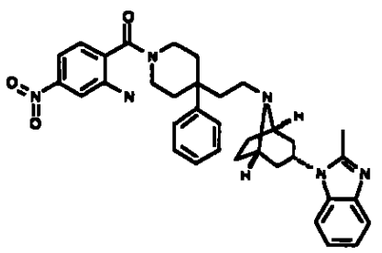
Ejemplo 641



2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-

azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-6-nitrofenilamina se sintentiza por el método B (Anhídrido) utilizando anhídrido 4-nitroisatóico en escala de 0.16 mmol. ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d4) δ 8 7.80 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.46 (m, 5H), 7.31-7.25 (m, 2H), 5.31 (m, 1H), 4.20-4. 10 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.35-4.22 (m, 3H), 2.94 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.40 (m, 3H), 2.20 (m, 7H), 1.93-1.86 (m, 2H). ES-LCMS m/z 592 (M+H).

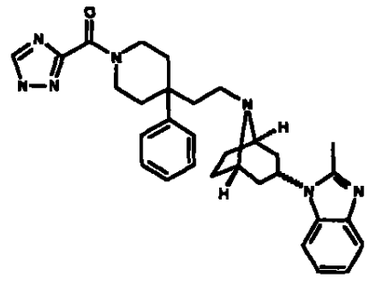
Ejemplo 642



2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-Metil-1 H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1] oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-5-nitrofenilamine was synthesized by method B (Anhydride) utilizando 5-nitroisatoic anhydride en escala de 0.16 mmol. ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d4) δ 8.00 (d, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.45 (m, 4H), 7.31 (m, 1H) 6.79 (d, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3. 40-4.22 (m, 4H), 2.94 (m, 2H), 2.81 (m, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.45-2.14 (m, 10H), 1.92-1.90 (m, 2H). ES-LCMS m/z 592 (M+H).

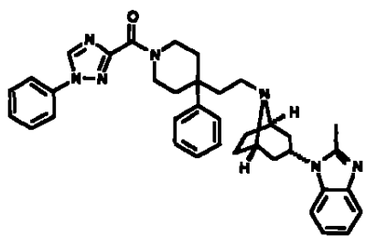
Ejemplo 643

491



2-Metil-1-((1 R, 5S)-8-{2-[4-fenil-1-(1H-1,2,4-triazol-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola se sintetiza por el método A (HATU) utilizando ácido 1H-1,2,4-triazola-3-carboxílico en escala de 0.16 mmol.^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8. 09 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.45-7.11 (m, 8H), 4.93 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.37-4.25 (m, 2H), 2.37 (m, 3H), 2.05-1.81 (m, 7H), 1.78-1.55 (m, 11H). ES-LCMS m/z 523 (M+H).

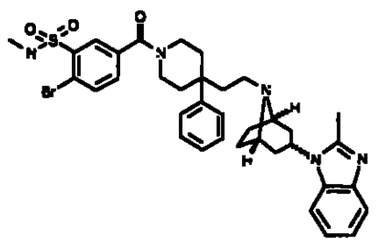
Ejemplo 644



2-Metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{4-fenil-1-[(1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-il)carbonil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola se sintetiza por el método A (HATU) utilizando ácido 1-fenil-1H-1,2,4-triazola-3-carboxílico en escala de 0.16 mmol. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75-7.61 (m, 2H), 7.57-7.10 (m, 12H), 4.63 (m,

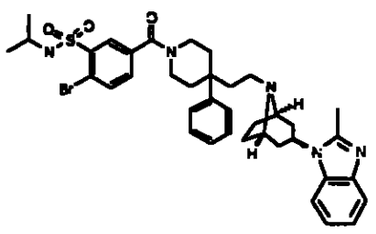
1H), 4.31 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.55-3.38 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.37 (m, 4H), 2.04-1.61 (m, 14H), 1.26 (m, 2H). ES-LCMS m/z 599 (M+H).

Ejemplo 645



2-Bromo-N-metil-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida se obtiene por el método A (HATU) utilizando ácido 38 en escala de 0.09 mmol. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.52-7.08 (m, 9H), 5.47 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3. 50 (m, 1H), 3.26 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.39 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.04-1.58 (m, 12H), 1.27 (s, 3H). m/z 703 (M+H).

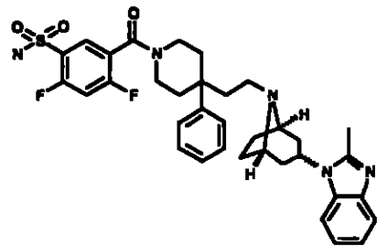
Ejemplo 646



2-Bromo-N-isopropil-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil] benceno sulfonamida se obtiene por el método A (HATU)

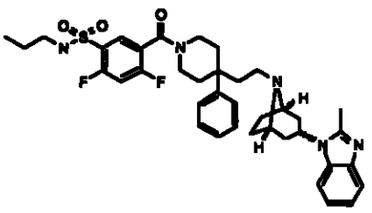
utilizando ácido 41 en escala de 0.09 mmol. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.50-7.08 (m, 9H), 5.09 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.26 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.36 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.00-1.75 (m, 10H), 1. 65-1.58 (m, 2H), 1.12 (m, 6H). ES-LCMS m/z 731 (M+H).

Ejemplo 647



2,4-Difluoro-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil] benceno sulfonamida se obtiene por el método A (HATU) utilizando ácido 31 en escala de 0.14 mmol. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (m, 2H), 7.30-7.10 (m, 9H), 4.84 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.30 (m, 5H), 2.15-1.72 (m, 12H). ES-LCMS m/z 647 (M+H).

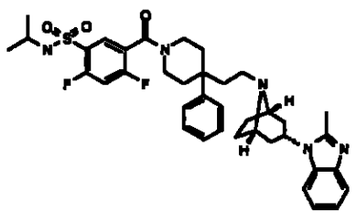
Ejemplo 648



2, 4-Difluoro-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-N-

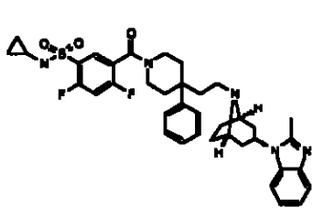
propilbencenosulfonamida se obtiene por el método A (HATU) utilizando Ácido 34 en escala de 0.14 mmol. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (m, 1H), 7.45-7.15 (m, 10H), 4.74 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.50-4.16 (m, 6H), 2.94 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 2.12-1.86 (m, 10H), 1.74 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 0.89 (m, 3H). ES-LCMS m/z 689 (M+H).

Ejemplo 649



2,4-Difluoro-N-isopropil-5-[(4-{2-[(1 R, 5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida se obtiene por el método A (HATU) utilizando Ácido 35 en escala de 0.14 mmol. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (m, 1H), 7.45-7.15 (m, 9H), 7.00 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.60-3.18 (m, 6H), 2.58 (s, 3H), 2.44-2.15 (m, 4H), 2.00-1.76 (m, 10H), 1.62 (m, 2H), 1.13 (m, 6H). ES-LCMS m/z 689 (M+H).

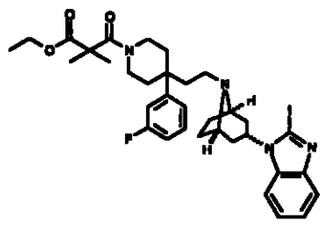
Ejemplo 650



N-Ciclopropil-2, 4-difluoro-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-

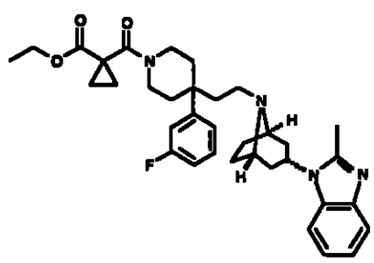
benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil] benceno sulfonamida se obtiene por el Método A (HATU) utilizando Ácido 36 en escala de 0.14 mmol. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (m, 1H), 7.45-7.22 (m, 8H), 7.10 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.36-4.24 (m, 5H), 2.57 (s, 3H), 2.29 (m, 5H), 1.95-1.60 (m, 10H), 1.62 (m, 2H), 1.25 (s, 4H). ES-LCMS m/z 687 (M+H).

Ejemplo 651



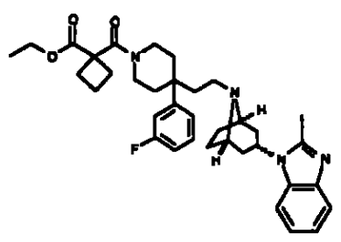
Etil 3-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)-2,2-dimetil-3-oxopropanoate se obtiene por el método A (HATU) utilizando ácido 3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropanóico en escala de 0.21 mmol escala. ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d4) δ 7.55 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.19 (m, 4H), 7.00 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.41 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.08-1.79 (m, 10H), 1.69 (m, 2H), 1.40 (s, 5H), 1.25 (m, 6H). ES-LCMS m/z 588 (M+H).

Ejemplo 652



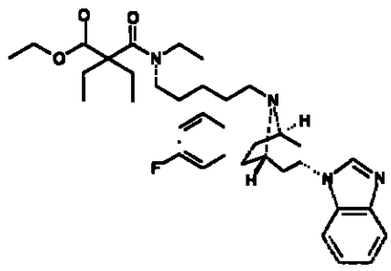
Etil 1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil] ciclopropano carboxilato se obtiene por el Método A (HATU) utilizando ácido ácido 1-(etoxicarbonil)ciclopropanocarboxílico en escala de 0.21 mmol. ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d4) δ 7.55 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.19 (m, 4H), 7.00 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.32 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.10-1.83 (m, 10H), 1.69 (m, 2H), 1.47 (s, 2H), 1.27 (m, 6H). ES-LCMS m/z 586 (M+H).

Ejemplo 653



Etil 1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil] ciclobutano carboxilato se obtiene por el Método A (HATU) utilizando ácido ácido 1-(etoxicarbonil)ciclobutanocarboxílico en escala de 0.21 mmol. ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d4) δ 7.55 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.20 (m, 4H), 7.00 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.32 (m, 5H), 3.04 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.44 (m, 4H), 2.05-1.78 (m, 10H), 1.70 (m, 2H), 1.27 (m, 6H). ES-LCMS m/z 600 (M+H).

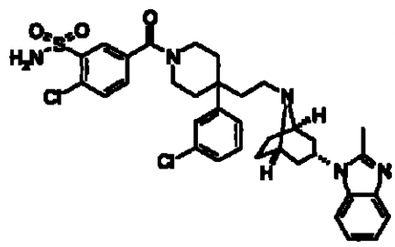
Ejemplo 653B



Etil 2-etil-2-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil] butanoato se obtiene por el Método A (HATU) utilizando ácido 2-(etoxicarbonil)-2-etilbutanóico en escala de 0.21 mmol. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.07 (m, 4H), 4.64 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.24 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.94-1.69 (m, 10H), 1.62 (m, 2H), 1.24 (m, 7H), 0.77 (m, 5H). ES-LCMS m/z 616 (M+H).

Ejemplo 654

2-Cloro-5-[(4-(3-clorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida

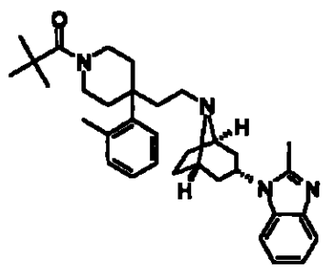


Una mezcla de dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-

clorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (0.15 g, 0.32 mmol), ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzóico (0.076 g, 0.32 mmol) y trietilamina (0.14 mL, 1 mmol) en dimetilformamida (1 mL) se trata con hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0.133 g, 0.35 mmol) y la mezcla resultante se agita por 1H a rt. La mezcla se diluye con agua y el precipitado resultante se recolecta, enjuaga con bicarbonato de sodio saturado y agua, seca y purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con a gradiente de cloroformo:metanol:hidróxido de amonio 120:15:1 a 60:15:1 para dar 2-cloro-5-[(4-(3-clorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida como un sólido blanco (0.052 g, 24%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD_3) δ 8.09 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 3H), 7.27-7.38 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.16-3.22 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.41-2.49 (m, 2H), 2.33-2.38 (m, 1H), 2.20-2.26 (m, 1H), 1.94-2.12 (m, 10H), 1.68-1.74 (m, 2H). HRMS $C_{38}H_{39}Cl_2N_5O_3S$ m/z 680.2229 $(M+H)_{Cal.}$, 680.2239 $(M+H)_{Obs.}$.

Ejemplo 655

1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,2-Dimetilpropanoil)-4-(2-metilfenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



Tert-butil 4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4-(2-metilfenil) piperidina-1-carboxilato. Utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16b 1-bromo-2-metilbenceno (5.1 g, 30 mmol) se utilizó en lugar de 1-cloro-3-yodobenceno para dar tert-butil 4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4-(2-metilfenil)piperidina-1-carboxilato como un aceite que se utilizó sin purificación adicional.

Ácido [1-(tert-Butoxicarbonil)-4-(2-metilfenil)piperidin-4-il](ciano)acético. tert-Butil 4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4-(2-metilfenil)piperidina-1-carboxilato se hidrolizó utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16c para dar ácido [1-(tert-butoxicarbonil)-4-(2-metilfenil)piperidin-4-il](ciano)acético como una espuma ámbar que se utilizó sin purificación adicional.

tert-Butil 4-(Cianometil)-4-(2-metilfenil)piperidina-1-carboxilato. Ácido [1-(tert-Butoxicarbonil)-4-(2-metilfenil)piperidin-4-il](ciano)acético se somete a las mismas condiciones de decarboxilación utilizadas en el Ejemplo 16d y purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:hexano 1:9 a 1:1 para dar tert-butil 4-(cianometil)-4-(2-metilfenil)piperidina-1-carboxilato como un sólido (2.4 g, 76% producción total). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (m, 1H), 7.19 (m, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.50-2.55 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.44 (s, 9H). ES-LCMS m/z 337 (M+23).

tert-Butil 4-(2-metilfenil)-4-(2-oxoetil)piperidina-1-

carboxilato.

Utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16e utilizando tert-butil 4-(cianometil)-4-(2-metilfenil)piperidina-1-carboxilato (2.4 g, 7.5 mmol) dio tert-butil 4-(2-metilfenil)-4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato como una espuma (1.6 g, 69%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (t, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 3.51-3.58 (m, 2H), 3.37-3.44 (m, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.44 (s, 9H). ES-LCMS m/z 340 (M+23).

tert-Butil 4-{2-[3-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-(2-metilfenil)piperidina-1-carboxilato. Utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16f utilizando tert-butil 4-(2-metilfenil)-4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato (1.6 g, 5 mmol) dio tert-butil 4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-(2-metilfenil)piperidina-1-carboxilato como un sólido (2.5 g, 94%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (m, 1H), 7.13-7.32 (m, 7H), 4.63 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 2.88 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.34-2.40 (m, 4H), 1.82-1.96 (m, 8H), 1.63 (m, 2H), 1.44 (s, 9H). ES-LCMS m/z 543 (M+1).

Dihidrocloruro 2-Metil-1-(8-{2-[4-(2-metilfenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazole. Utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16g utilizando tert-butil 4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-(2-metilfenil)piperidina-1-carboxilato (2.5 g, 4.6 mmol) dio dihidrocloruro 2-metil-1-(8-{2-[4-(2-metilfenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola como un sólido (2.2 g,

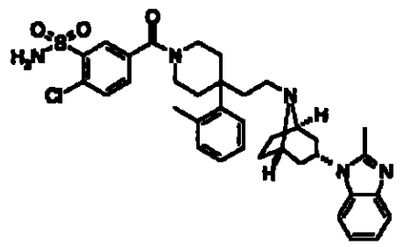
100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 9.02 (m, 2H), 7.89 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.20 (m, 4H), 6.05 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.88 (s, 4H), 2.81 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.13-2.23 (m, 8H), 2.08 (m, 2H). ES-LCMS m/z 443 (M+1).

1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,2-Dimetilpropanoil)-4-(2-metilfenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (ejemplo 655). Una mezcla de dihidrocloruro 2-metil-1-(8-{2-[4-(2-metilfenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola (0.15 g, 0.31 mmol), trietilamina (0.087 mL, 0.62 mmol) y cloruro de trimetilacetil (0.043 mL, 0.34 mmol) en diclorometano (3 mL) se agita a rt por 1H. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano, enjuaga con solución de bicarbonato de sodio saturado, seca, concentra y purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 33:1 diclorometano:metanol para dar 1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-(2-metilfenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola como un sólido blanco (0.073 g, 45%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (m, 1H), 7.13-7.31 (m, 7H), 4.62 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.56 (m, 6H), 2.34 (m, 4H), 1.93 (m, 8H), 1.60 (m, 4H), 1.27 (s, 9H). HRMS $C_{34}H_{48}N_4O$ m/z 527.3750 $(M+H)_{Cal}$. 527.3749 $(M+H)_{Obs}$.

Ejemplo 656

2-Cloro-5-{[4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-(2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil}bencenosulfonamida

502



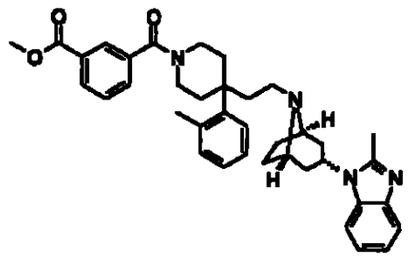
Una mezcla de dihidrocloruro 2-metil-1-(8-{2-[4-(2-metilfenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola (0.30 g, 0.63 mmol), ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzóico (0.15 g, 0.63 mmol) y trietilamina (0.3 mL, 2 mmol) en dimetilformamida (2 mL) se trata con hexafluorofosfato- O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0.26 g, 0.69 mmol) y la mezcla resultante se agita por 1H a rt. La mezcla se diluye con agua y el precipitado resultante se recolecta, enjuaga con solución de bicarbonato de sodio saturado y agua, seca y purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de cloroformo:metanol:hidróxido de amonio 310:15:1 a 200:15:1 para dar 2-cloro-5-{[4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-(2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil}bencenosulfonamida como un sólido blanco (0.089 g, 21%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.13-7.21 (m, 5H), 4.75 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.49-3.58 (m, 2H), 3.31 (m, 5H), 2.55 (m, 7H), 2.46 (m, 3H), 1.90-2.09 (m, 10H), 1.65 (m, 2H). HRMS $C_{36}H_{42}ClN_5O_3S$ m/z

503

660.2775 $(M+H)_{Cal.}$, 660.2764 $(M+H)_{Obs.}$.

Ejemplo 657

Metil 3-{[4-{2-[(1R,5S)-3-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-(2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil}benzoato

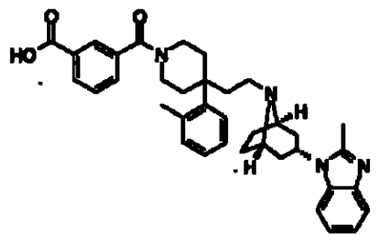


Una mezcla de dihidrocloruro 2-metil-1-(8-{2-[4-(2-metil fenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola (0.40 g, 0.84 mmol), isoftalato de monometil (0.15 g, 0.84 mmol) y trietilamina (0.4 mL, 2.9 mmol) en dimetilformamida (3 mL) se trata con hexafluorofosfato 0-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0.35 g, 0.92 mmol) y agita a rt por 1H. La mezcla se diluye con agua y el precipitado resultante se recolecta, enjuaga con agua, seca y purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 1:33 metanol:diclorometano para dar metil 3-{4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-(2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil} benzoato como un vidrio (0.240 g, 47%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.13-7.29 (m, 6H), 4.62 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.54 (m, 5H), 2.36 (m, 4H), 1.95 (m, 10H), 1.64 (m, 4H). HRMS $C_{38}H_{44}N_4O_3$ m/z 605.3492

$(M+H)_{Cal.}$ 605.3497 $(M+H)_{Obs.}$

Ejemplo 658

Ácido 3-{[4-{2-[(1R,5S)-3-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-(2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil}benzóico

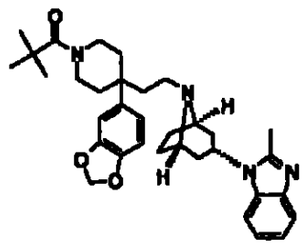


Una solución de metil 3-{[4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-(2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil} benzoato (0.15 g, 0.29 mmol) en metanol (1 mL) se trata con 2N solución de hidróxido de sodio (1.5 mL) y se deja agitar a rt por 4 h. La mezcla se concentra para remover metanol y se acidifica al agregar 1N ácido hidroclórico. El precipitado resultante se recolecta, enjuaga con agua y seca para dar 3-{[4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-(2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil} benzóico como un sólido rosa pálido (0.04 g, 31%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.48 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.17-7.28 (m, 5H), 5.08 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.39-2.55 (m, 10H), 2.22-2.30 (m, 6H), 2.09 (m, 3H), 1.92 (m, 1H). HRMS $C_{37}H_{42}N_4O_3$ m/z

591.3335 $(M+H)_{Cal.}$, 591.3350 $(M+H)_{Obs.}$

Ejemplo 659

1-((1R,5S)-8-{2-[4-(1,3-Benzodioxo-5-il)-1-(2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-il]etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



tert-Butil 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato. Utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16b 4-bromo-1,2-(metilenodioxi)benceno (10.2 g, 51 mmol) se utilizó en lugar de 1-cloro-3-yodobenceno y se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:hexano 1:9 a 1:2 para dar tert-butil 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato como una espuma (4.6 g, 65%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.80 (m, 3H), 5.96 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3,53 (s, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.41-2.51 (m, 2H), 1.94-2 02 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.08 (t, 3H). ES-LCMS m/z 415 (M-1).

Ácido [4-(1,3-Benzodioxol-5-il)-1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il](ciano)acético. tert-Butil 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato (4.6 g, 11 mmol) se hidrolizó utilizando el mismo procedimiento como

en el Ejemplo 16c para dar ácido [4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il](ciano)acético como una espuma ámbar (4.2 g, 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.82 (m, 3H), 5.97 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.55 (s, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 1.89-2.03 (m, 2H), 1.41 (s, 9H). ES-LCMS m/z 387 (M-1).

tert-Butil 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato. Ácido [4-(1,3-Benzodioxol-5-il)-1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il](ciano)acético (4.2 g, 11 mmol) se somete a las mismas condiciones de decarboxilación utilizadas en el Ejemplo 16d y purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:hexano 1:9 a 1:2 para dar tert-butil 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato como una espuma (2.9 g, 80%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.82 (m, 3H), 5.97 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.76-1.83 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). ES-LCMS m/z 245 (M-99).

tert-Butil 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato. Utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16e tert-butil 4-(1,3-benzodioxo-5-il)-4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato (2.9 g, 8.6 mmol) dio tert-butil 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato (2.0 g, 69%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.39 (t, 1H), 6.79-6.84 (m, 3H), 5.96 (s, 2H), 3.57-3.63 (m, 2H), 3.21-3.27 (m, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.10-2.16 (m, 2H), 1.77-1.84 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

tert-Butil 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidina-1-

carboxilato. Utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16f tert-butil 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato (2.0 g, 5.8 mmol) dio tert-butil 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidina-1-carboxilato después se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un diclorometano de gradiente de metanol:diclorometano 1:9 como una espuma (2.4 g, 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 6.79 (m, 2H), 6.72 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.64 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.19 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 1.71-2.08 (m, 11H), 1.44 (s, 9H). ES-LCMS m/z 573 (M+1).

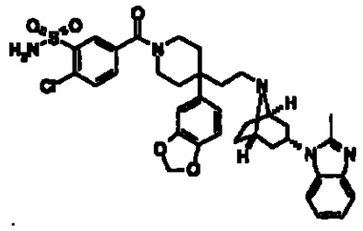
Dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-il)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola. Utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16g tert-butil 4-(1,3-benzo-dioxol-5-il)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidina-1-carboxilato (2.4 g, 4.2 mmol) dio dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola como un sólido (2.1 g, 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 9.06-9.13 (m, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.78-2.83 (m, 4H), 2.52 (m, 2H), 1.95-2.26 (m, 11H). ES-LCMS m/z 473 (M+1).

Compuesto del título en el ejemplo 659. Una mezcla de dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(1,3-benzodioxo-5-il)piperidin-4-il]etil}-8-

azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (0.2 g, 0.39 mmol), trietilamina (0.11 mL, 0.78 mmol) y cloruro de trimetilacetil (0.053 mL, 0.43 mmol) en diclorometano (4 mL) se agita a rt por 1H antes de que la mezcla de reacción se enfríe con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separa, seca y concentra para dar 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola como una espuma (0.18 g, 82%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (m, 1H), 7.29 (m, 3H), 6.83 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.56 (m, 2H), 2.31 (m, 4H), 2.07-2.21 (m, 4H), 1.82 (m, 4H), 1.26 (s, 9H). HRMS $C_{34}H_{44}N_4O_3$ m/z 557.3492 $(M+H)_{Cal.}$ 557.3495 $(M+H)_{Obs.}$

Ejemplo 660

5-[(4-3-Benzodioxol-5-il)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]piperidin-1-il)carbonil]-2-clorobenceno sulfonamida

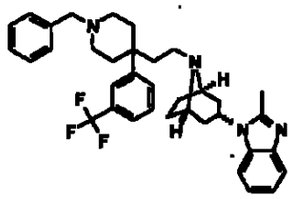


Una mezcla de dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (0.40 g, 0.78 mmol), trietilamina (0.35 mL, 2.5 mmol) y

ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzóico (184 mg, 0.78 mmol) en dimetilformamida (2.5 mL) se trata con hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (327 mg, 0.86 mmol) y la mezcla resultante se agita por 1H a rt. La mezcla se diluye con agua y el precipitado resultante se recolecta, enjuaga con solución de bicarbonato de sodio saturado y agua, seca y purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de cloroformo:metanol:hidróxido de amonio 400:15:1 a 200:15:1 para dar 5-[(4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-2-clorobencenosulfonamida como un sólido (0.09 g, 17%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.81-6.86 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.30 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.44 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.80-2.04 (m, 12H), 1.70 (m, 2H). HRMS $C_{36}H_{40}ClN_5O_6$ m/z 690.2517 (M+H) Cal., 690.2538 (M+H)Obs.

Ejemplo 661

1-[(1R,5S)-8-(2-{1-Benzil-4-[3-trifluorometil)fenil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



Los siguientes compuestos se preparan de acuerdo al

510

procedimientos en el Ejemplo 16.

Etil (1-Benzilpiperidin-4-ilideno)(ciano)acetato. Utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16a 1-benzilpiperidin-4-ona (47.3 g, 0.25 mol) se utilizó en lugar de tert-butil 4-oxo-1-piperidina carboxilato para dar etil (1-benzilpiperidin-4-ilideno)(ciano)acetato como un sólido (72.2 g, 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.35 (m, 5H), 4.26 (q, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 1.33 (t, 3H). ES-LCMS m/z 283 (M-1).

Etil {1-Benzil-4-3-(trifluorometil) fenil)piperidin-4-il}(ciano)acetato. Utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16b 3-bromobenzotrifluoruro (20.2 g, 0.09 mol) se utilizó en lugar de 1-cloro-3-yodobenceno para dar etil {1-benzil-4-[3-(trifluoro metil)fenil]piperidin-4-il}(ciano)acetato como un sólido (5.6 g, 37%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51-7.63 (m, 4H), 7.22-7.35 (m, 5H), 3.92 (m, 2H), 3.69 (s, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.18-2.29 (m, 4H), 0.99 (t, 3H). ES-LCMS m/z 431 (M+1).

Ácido {1-Benzil-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il}(ciano)acético. Etil {1-benzil-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il}(ciano)acetato (5.6 g, 0.013 mol) se hidrolizó utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16c para dar una espuma ámbar (5.2 g, 100%) que se utilizó sin purificación adicional.

{1-Benzil-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il}acetonitrilo. Ácido {1-Benzil-4-[3-(trifluorometilfenil]piperidin-4-il}(ciano)acético (5.2 g, 0.013 mol) se somete a las mismas

condiciones de decarboxilación utilizadas en el Ejemplo 16d y purifica por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con 1:1Hexano:acetato de etilo para dar {1-benzil-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il}acetonitrilo como un sólido (2.9 g, 63%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51-7.58 (m, 4H), 7.25-7.36 (m, 5H), 3.49 (s, 2H), 2.60 (m, 4H), 2.35 (m, 4H), 2.10 (s, 2H). ES-LCMS m/z 359 (M+1).

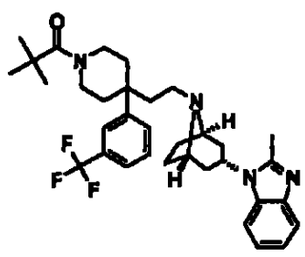
{1-Benzil-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il}acetaldehído. Utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16e {1-benzil-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il}acetonitrilo (2.4 g, 6.7 mmol) dio {1-benzil-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il} acetaldehído como una espuma bronceada (2.0 g, 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.38 (t, 1H), 7.48-7.60 (m, 4H), 7.25-7.32 (m, 5H), 3.45 (s, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.01 (m, 2H). ES-LCMS m/z 360 (M-1).

Compuesto del título en el ejemplo 661:1-[(1R,5S)-8-(2-{1-Benzil-4-[3-(trifluorometil)fenil]etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola. Utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16f {1-benzil-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il} acetaldehído (0.23 g, 0.64 mmol) se utilizó en lugar de tert-butil 4-(3-clorofenil)-4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato para dar 1-[(1R,5S)-8-(2-{1-benzil-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola como un vidrio (0.10 g, 27%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (m, 1H), 7.55 (s,

1H), 7.49 (s, 3H), 7.26-7.33 (m, 6H), 7.12-7.20 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.38 (m, 4H), 2.24 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 10H), 1.63 (m, 2H). HRMS $C_{36}H_{41}F_3N_4$ m/z 587.3362 $(M+H)_{Cal}$. 587.3375 $(M+H)_{Obs}$.

Ejemplo 662

1-[(1R,5S)-8-(2-{1-(2,2-Dimetilpropanoil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



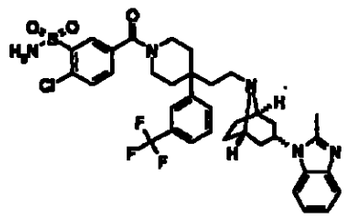
Dihidrocloruro 2-Metil-1-[8-(2-{4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola. Una mezcla de 1-[(1R,5S)-8-(2-{1-benzil-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola (0.2 g, 0.34 mmol), 1N ácido hidroclórico (0.34 mL) y 10% Paladio en carbono (50 mg) en metanol (10 mL) se hidrogena durante la noche a rt y presión atmosférica. La mezcla se filtra a través de celite y concentra para dar dihidrocloruro 2-metil-1-[8-(2-{4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola como un sólido (0.15 g, 89%) que se utilizó sin purificación adicional.

Compuesto del título en el ejemplo 662:1-[(1R,5S)-8-(2-

{1-(2,2-Dimetilpropanoil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola. Una mezcla de dihidrocloruro 2-metil-1-[8-(2-{4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola (0.05 g, 0.1 mmol), trietilamina (0.028 mL, 0.2 mmol) y cloruro de trimetilacetil (0.014 mL, 0.11 mmol) en diclorometano (1 mL) se agita 1H a rt antes de que la mezcla de reacción se enfríe con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separa, seca, concentra y purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 1:33 metanol:diclorometano para dar 1-[(1R,5S)-8-(2-{1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-[3-(trifluoro metil)fenil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola como un vidrio (0.025 g, 43%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (m, 1H), 7.54 (m, 4H), 7.13-7.21 (m, 3H), 4.62 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.25- 3.37 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.18 (m, 3H), 1.88 (m, 10H), 1.64 (m, 2H), 1.27 (s, 9H). HRMS $C_{34}H_{43}F_3ON_4$ m/z 581.3467 $(M+H)_{Cal.}$ 581.3476 $(M+H)_{Obs.}$

Ejemplo 663

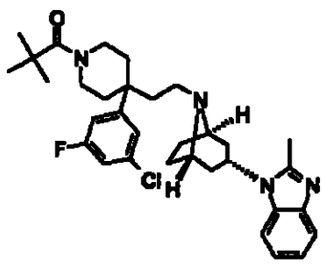
2-Cloro-5-({4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il} benceno-sulfonamida



Una mezcla de dihidrocloruro 2-metil-1-[8-(2-{4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola (0.1 g, 0.2 mmol), trietilamina (0.056 mL, 0.4 mmol) y 3-(aminosulfonil)-4-cloruro de benzoilo (0.056 g, 0.22 mmol) en diclorometano (2 mL) se agita a rt por 1.5 h. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano, enjuaga con solución de bicarbonato de sodio saturado, seca, concentra y purifica por tres cromatografías sucesivas en gel de sílice eluyendo con mezclas de metanol en diclorometano para dar 2-cloro-5-({4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il})carbonil) bencenosulfonamida como una cera (0.002 g, 2%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD_3) δ 7.79-7.94 (m, 2H), 7.57-7.71 (m, 5H), 7.40-7.54 (m, 2H), 7.15-7.21 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.39-3.55 (m, 4H), 3.16-3.22 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.34-2.50 (m, 3H), 2.22-2.32 (m, 1H), 1.94-2.12 (m, 10H), 1.68-1.74 (m, 2H). HRMS $C_{38}H_{39}ClF_3N_5O_3S$ m/z 714.2492 $(M+H)_{Cal.}$, 714.2496 $(M+H)_{Obs.}$

Ejemplo 664

1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-Cloro-5-fluorofenil)-1-(2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



tert-Butil 4-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato. Utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16b 1-bromo-3-cloro-5-fluorobenceno (10.7 g, 51 mmol) se utilizó en lugar de 1-cloro-3-yodobenceno para dar tert-butil 4-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato como una espuma ámbar que se utilizó sin purificación adicional.

Ácido [1-(tert-Butoxicarbonil)-4-(3-cloro-5-fluorofenil)piperidin-4-il](ciano)acético. tert-Butil 4-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato se hidrolizó utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16c para dar ácido [1-(tert-butoxicarbonil)-4-(3-cloro-5-fluorofenil)piperidin-4-il](ciano)acético como una espuma ámbar que se utilizó sin purificación adicional.

tert-Butil 4-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato.[1-(tert-Butoxicarbonil)-4-(3-cloro-5-fluorofenil)piperidin-4-il](ciano)acético se somete a las mismas condiciones de decarboxilación utilizadas en el Ejemplo 16d y purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 1:4 acetato de etilo:hexano para dar tert-butil 4-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato como un sólido (2.3 g, 38% total). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). ES- LCMS m/z 253 (M-99).

tert-Butil 4-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato. Utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16e tert-butil 4-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato (2.3 g, 6.5 mmol) dio tert-butil 4-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato como una espuma ámbar (1.5 g, 65%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.43 (t, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.95-7.01 (m, 2H), 3.55-3.62 (m, 2H), 3.24-3.30 (m, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.04-2.17 (m, 2H), 1.80-1.91 (m, 2H), 1.42 (s, 9H). ES-LCMS m/z 354 (M-1).

tert-Butil 4-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-carboxilato. Utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16f tert-butil 4-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato (1.5 g, 4.2 mmol) dio tert-butil 4-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidina-1-carboxilato como un sólido (1.7 g, 71%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 4.66 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.25 (4H), 3.01 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.44 (m, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.71-1.86 (m, 6H), 1.43 (s, 9H). ES-LCMS m/z 581 (M+1).

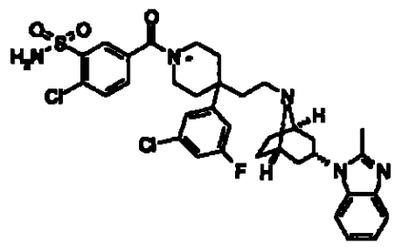
Dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-Cloro-5-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola. Utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16g tert-butil 4-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidina-1-

carboxilato (1.7g, 2.9 mmol) dio dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-cloro-5-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola como un sólido (1.5 g, 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.26 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 7.89 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.03 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.75-2.90 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.10-2.25 (m, 8H), 2.08 (m, 2H). ES-LCMS m/z 481 (M+1).

1-((1R,5S)-8-{2-4-(3-Cloro-5-fluorofenil)-1-(2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-il}etil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (ejemplo 664). Una mezcla de dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-cloro-5-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (0.2 g, 0.39 mmol), trietilamina (0.11 mL, 0.78 mmol) y cloruro de trimetilacetil (0.053 mL, 0.43 mmol) en diclorometano (4 mL) se agita a rt por 1H antes de que la mezcla de reacción se enfríe con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separa, seca, concentra y purifica por dos cromatografías sucesivas en gel de sílice utilizando a diclorometano a metanol:diclorometano 1:20 gradiente para dar 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-cloro-5-fluorofenil)-1-(2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola como un vidrio (0.06 g, 27%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.09 (m, 1H); 7.00 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.37 (m; 4H), 2.61 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 1.89-2.11 (m, 8H), 1.78 (m, 6H), 1.27 (s, 9H). HRMS $C_{33}H_{42}ClFN_4O$ m/z 565.3109 $(M+H)_{Cal.}$, 565.3095 $(M+H)_{Obs.}$

Ejemplo 665

2-Cloro-5-[(4-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonilbenceno sulfonamida



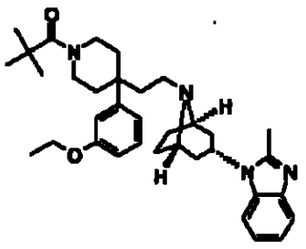
Una mezcla de dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-cloro-5-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (0.40 g, 0.78 mmol), trietilamina (0.35 mL, 2.5 mmol) y ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzóico (184 mg, 0.78 mmol) en dimetilformamida (2.5 mL) se trata con hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (327 mg, 0.86 mmol) y la mezcla resultante se agita por 1H a rt. La mezcla se diluye con agua y el precipitado resultante se recolecta, enjuaga con solución de bicarbonato de sodio saturado y agua, seca y purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de cloroformo:metanol:hidróxido de amonio 400:15:1 a 200:15:1 para dar 2-cloro-5-[(4-(3-cloro-5-fluoro fenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida como un sólido (0.20 g, 36%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.42 (m, 1H) 7.30 (s, 1H), 7.10-7.21 (m, 4H), 4.72 (m,

519

1H), 4.06 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.30 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.40-2.48 (m, 4H), 2.27 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.83-2.04 (m, 10H), 1.70 (m, 2H). HRMS $C_{35}H_{38}Cl_2FN_5O_3S$ m/z 698.2134 $(M+H)_{Cal.}$ 698.2161 $(M+H)_{Obs.}$.

Ejemplo 666

1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,2-Dimetilpropanoil)-4-(3-etoxifenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



tert-Butil 4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4-(3-etoxifenil)piperidina-1-carboxilato. Utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16b 3-bromofenetol (10.2 g, 51 mmol) se utilizó en lugar de 1-cloro-3-yodobenceno y purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:hexano 1:9 a 1:2 para dar tert-butil 4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4-(3-etoxifenil)piperidina-1-carboxilato como un aceite (5.4 g, 77%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (m, 1H), 6.81-6.91 (m, 3H), 3.90-4.04 (m, 4H), 3.55 (s, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.40 (t, 3H), 1.04 (t, 3H). ES-LCMS m/z 317 (M-99).

Ácido [1-(tert-Butoxicarbonil)-4-(3-etoxifenil)piperidin-4-il](ciano)acético. tert-Butil 4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4-(3-etoxi fenil)piperidina-1-carboxilato se hidrolizó utilizando el mismo

procedimiento como en el Ejemplo 16c para dar ácido [1-(tert-butoxicarbonil)-4-(3-etoxifenil)piperidin-4-il](ciano)acético como una espuma amarilla pálida que se utilizó sin purificación adicional.

tert-Butil 4-(cianometil)-4-(3-etoxifenil)piperidina-1-carboxilato. Ácido [1-(tert-Butoxicarbonil)-4-(3-etoxifenil)piperidin-4-il](ciano)acético se somete a las mismas condiciones de decarboxilación utilizadas en el Ejemplo 16d y purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:hexano 1:9 a 1:2 para dar tert-butil 4-(cianometil)-4-(3-etoxifenil)piperidina-1-carboxilato como un sólido (3.1 g, 72%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (m, 1H), 6.80-6.94 (m, 3H), 4.04 (m, 2H), 3.74-3.80 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.40 (t, 3H). ES-LCMS m/z 245 (M-99).

tert-Butil 4-(3-etoxifenil)-4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato. Utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16e tert-butil 4-(cianometil)-4-(3-etoxifenil)piperidina-1-carboxilato (3.1 g, 9 mmol) dio tert-butil 4-(3-etoxifenil)-4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato como un sólido (2.1 g, 68%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.37 (t, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.89-6.92 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.59-3.65 (m, 2H), 3.19-3.26 (m, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.17-2.22 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.40 (m, 3H).

tert-Butil 4-(3-etoxifenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil3piperidina-1-carboxilato. Utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16f tert-butil 4-(3-etoxi fenil)-4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato (2.1 g, 6 mmol) dio tert-butil

4-(3-etoxifenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidina-1-carboxilato después de cromatografía en gel de sílice eluyendo con un diclorometano a gradiente de metanol:diclorometano 1:9 como un sólido (3.0 g, 88%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.13-7.19 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.17 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 1.65-2.16 (m, 11H), 1.43 (s, 9H), 1.40 (m, 3H). ES-LCMS m/z 573 (M+1).

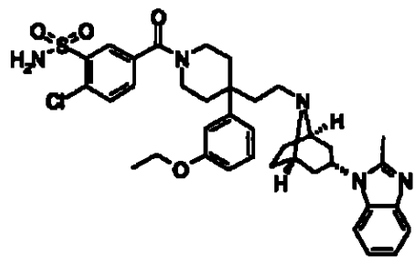
Dihidrocloruro 1-(8-{2-4-(3-Etoxifenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola. Utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16g tert-butil 4-(3-etoxi fenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidina-1-carboxilato (3.0 g, 5.2 mmol) dio dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(3-etoxifenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola como un sólido (2.6 g, 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 6.83-6.94 (m, 3H), 6.02 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.75-2.83 (m, 4H), 2.52 (m, 2H), 2.18-2.34 (m, 8H), 2.08 (m, 4H), 1.33 (t, 3H). ES-LCMS m/z 473 (M+1).

1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,2-Dimetilpropanoil)-4-(3-etoxifenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (ejemplo 666). Una mezcla de dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(3-etoxifenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (0.2 g, 0.39 mmol), trietilamina (0.11 mL, 0.78

mmol) y cloruro de trimetilacetil (0.053 mL, 0.43 mmol) en diclorometano (4 mL) se agita a rt por 1H antes de que la mezcla de reacción se enfríe con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separa, seca, concentra y purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un diclorometano a gradiente de metanol:diclorometano 1:9 para dar 1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-(3-etoxifenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola como una espuma (0.14 g, 65%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.66-1.95 (m, 12H), 1.43 (t, 3H), 1.26 (s, 9H). HRMS $C_{35}H_{48}N_4O_2$ m/z 557.3856 $(M+H)_{Cal}$. 557.3840 $(M+H)_{Obs}$.

Ejemplo 667

2-Cloro-5-[(4-(3-etoxifenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)i)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida

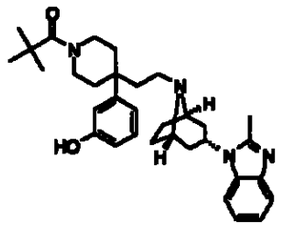


Una mezcla de dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(3-etoxifenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (0.40 g, 0.78 mmol), trietilamina (0.35 mL, 2.5 mmol) y

4-cloro-3-sulfamoilbenzóico (184 mg, 0.78 mmol) en dimetilformamida (2.5 mL) se trata con Hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (327 mg, 0.86 mmol) y la mezcla resultante se agita por 1H a rt. La mezcla se diluye con agua y el precipitado resultante se recolecta, enjuaga con solución de bicarbonato de sodio saturado y agua, seca y purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de cloroformo:metanol:hidróxido de amonio 400:15:1 a 200:15:1 para dar 2-cloro-5-[(4-(3-etoxi fenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida como un sólido (0.34 g, 62%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.93-6.98 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.30 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.40-2.48 (m, 4H), 2.27 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.83-2.04 (m, 10H), 1.70 (m, 2H), 1.40 (t, 3H). HRMS $C_{37}H_{44}ClN_5O_4S$ m/z 690.2881 $(M+H)_{Cal.}$, 690.2901 $(M+H)_{Obs}$.

Ejemplo 668

3-(1-(2,2-Dimetilpropanoil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etilpiperidin-4-il)fenol



tert-Butil 4-(cianometil)-4-(3-metoxifenil)piperidina-1-

carboxilato se prepara utilizando los mismos procedimientos utilizados en el Ejemplo 16a-d utilizando 1-bromo-3-metoxibenceno en lugar de 1-cloro-3-yodobenceno en el Ejemplo 16b.

tert-Butil 4-(3-metoxifenil)-4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato. Utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16e tert-butil 4-(clanometil)-4-(3-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato (1.2 g, 3.8 mmol) dio tert-butil 4-(3-metoxifenil)-4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato como una espuma (0.9 g, 69%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.38 (t, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.88-6.95 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.21-3.27 (m, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

tert-Butil 4-(3-metoxifenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidina-1-carboxilato. Utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16f tert-butil 4-(3-metoxi fenil)-4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato (0.9 g, 2.5 mmol) dio tert-butil 4-(3-metoxifenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidina-1-carboxilato como una espuma (1.2 g, 85%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.16- 3.26 (m, 4H), 3.08 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.83-1 97 (m, 6H), 1.78 (m, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

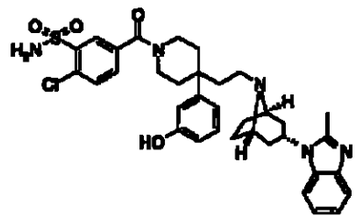
Hidrobromuro 3-(4-{2-[3-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-4-il)fenol. Una mezcla de tert-butil 4-(3-metoxi fenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-

azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidina-1-carboxilato (235 mg, 0.42 mmol) y 48% ácido hidrobrómico se calienta a 100°C por 6 h. La mezcla se concentra y usa sin purificación adicional.

3-(1-(2,2-Dimetilpropanoil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil3piperidin-4-il)fenol (ejemplo 668). Una mezcla de hidrobromuro 3-(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-4-il)fenol (0.22 g, 0.42 mmol), trietilamina (0.117 mL, 0.84 mmol) y cloruro de trimetilacetil (0.057 mL, 0.462 mmol) en diclorometano (2 mL) se agita a rt por 3h. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano, enjuaga con solución de bicarbonato de sodio saturado, seca, concentra y purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 33:1 diclorometano:metanol para dar 3-(1-(2,2-dimetil propanoil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-4-il) fenol como un sólido blanco (0.070 g, 32%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 3H), 6.77 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.59 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.24 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.86 (m, 4H), 1.75 (m, 6H), 1.58 (m, 2H), 1.15 (s, 9H). HRMS $C_{33}H_{44}N_4O_2$ m/z 529.3543 $(M+H)_{Cal.}$, 529.3542 $(M+H)_{Obs.}$

<u>Ejemplo 669</u>

<u>2-Cloro-5-[(4-(3-hidroxifenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida</u>

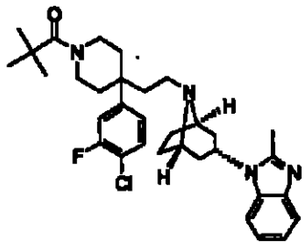


Una mezcla de hidrobromuro 3-(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-4-il)fenol (0.25 g, 0.48 mmol), trietilamina (0.212 mL, 1.5 mmol) y ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzóico (0.113 g, 0.48 mmol) en dimetilformamida (1.5 mL) se trata con hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0.2 g, 0.53 mmol) y la mezcla resultante se agita por 1H a rt. La mezcla se diluye con agua y el precipitado resultante se recolecta, enjuaga con solución de bicarbonato de sodio saturado y agua, seca y purifica por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con 200:15:1 cloroformo:metanol:hidróxido de amonio para dar 2-cloro-5-[(4-(3-hidroxifenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida como un sólido rosa (0.022 g, 7%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 6.84 (m, 2H), 6.67 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.32 (m, 7H), 2.52 (s, 3H), 2.34-2.50 (m, 3H), 2.20-2.30 (m, 1H), 1.78-2.10 (m, 10H), 1.65-1.72 (m, 2H). HRMS $C_{36}H_{40}ClN_5O_4S$ m/z 662.2568 $(M+H)_{Cal.}$, 662.2571 $(M+H)_{Obs.}$.

527

Ejemplo 670

1-((1R,5S)-8-{2-[4-(4-Cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



tert-Butil 4-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato. Utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16b 1-bromo-4-cloro-5-fluorobenceno (10.7 g, 51 mmol) se utilizó en lugar de 1-cloro-3-yodobenceno para dar tert-butil 4-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato como una espuma ámbar que se utilizó sin purificación adicional.

Ácido [1-(tert-Butoxicarbonil)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-il](ciano)acético. tert-Butil 4-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato se hidrolizó utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16c para dar ácido [1-(tert-butoxicarbonil)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-il](ciano)acético como un sólido ámbar que se utilizó sin purificación adicional.

tert-Butil 4-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato. Ácido [1-(tert-Butoxicarbonil)-4-(4-cloro-3-

fluorofenil)piperidin-4-il](ciano)acético se somete a las mismas condiciones de decarboxilación utilizadas en el Ejemplo 16d y se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:hexano 1:20 a 1:1 para dar tert-butil 4-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato como un sólido (2.3 g, 38% total). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (m, 1H), 7.09-7.16 (m, 2H), 3.69- 3.75 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.20-2.25 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). ES-LCMS m/z 253 (M-99).

tert-Butil 4-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato. Utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16e tert-butil 4-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato (2.3 g, 6.5 mmol) dio tert-butil 4-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato como una espuma ámbar (1.5 g, 65%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl^3$) δ 9.43 (t, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.07-7.16 (m, 2H), 3.57-3.63 (m, 2H), 3.22-3.29 (m, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.11-2.17 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). ES- LCMS m/z 354 (M-1).

tert-Butil 4-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidina-1-carboxilato. Utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16f tert-butil 4-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato (1.5 g, 4.2 mmol) dio tert-butil 4-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidina-1-carboxilato como un sólido (1.4 g, 59%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.02-7.09 (m, 2H), 4.66 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.23

529

(m, 4H), 3.01 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 1.65-2.01 (m, 10H), 1.43 (s, 9H). ES-LCMS m/z 581 (M+1).

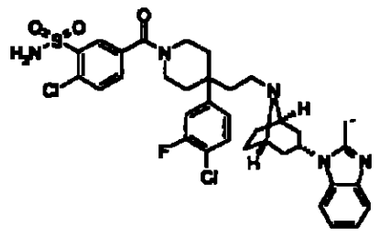
dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(4-Cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola. Utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 16g tert-butil 4-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidina-1-carboxilato (1.4 g, 2.4 mmol) dio dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola como un sólido (1.4 g, 93%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.46-7.62 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 6.03 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.75-2.90 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.10-2.25 (m, 8H), 2.08 (m, 2H). ES-LCMS m/z 481 (M+1).

1-((1R,5S)-8-{2-[4-(4-Cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (ejemplo 670). Una mezcla de dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (0.20 g, 0.39 mmol), trietilamina (0.11 mL, 0.78 mmol) y cloruro de trimetilacetil (0.053 mL, 0.43 mmol) en diclorometano (4 mL) se agita a rt por 1H antes de que la mezcla de reacción se enfríe con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separa, seca, concentra y purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un diclorometano a gradiente de metanol:diclorometano 1:9 para dar 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(4-cloro-3-

fluorofenil)-1-(2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola como una espuma blanca (0.11 g, 51%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.03-7.19 (m, 4H), 4.72 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.33 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 1.78-2.13 (m, 14H), 1.27 (s, 9H). HRMS $C_{33}H_{42}ClFN_{40}$ m/z 565.3109 $(M+H)_{Cal}$, 565.3134 $(M+H)_{Obs}$.

Ejemplo 671

2-Cloro-5-[(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida

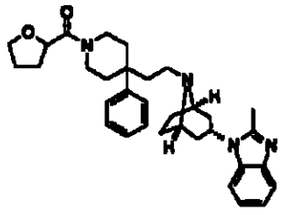


Una mezcla de dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(4-cloro-3-fluoro fenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (0.40 g, 0.78 mmol), trietilamina (0.35 mL, 2.5 mmol) y ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzóico (184 mg, 0.78 mmol) en dimetilformamida (2.5 mL) se trata con hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (327 mg, 0.86 mmol) y la mezcla resultante se agita por 1H a rt. La mezcla se diluye con agua y el precipitado resultante se recolecta, enjuaga con solución de bicarbonato de sodio saturado, con agua, seca y purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de

cloroformo:metanol:hidróxido de amonio 400:15:1 a 200:15:1 para dar 2-cloro-5-[(4-(4-cloro-3-fluoro fenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida como un sólido (0.24 g, 43%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.34-7.54 (m, 4H), 7.17-7.26 (m, 3H), 4.73 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.30 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.40-2.48 (m, 4H), 2.28 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.83-2.04 (m, 10H), 1.70 (m, 2H). HRMS $C_{36}H_{38}C_{12}FN_5O_3S$ m/z 698.2135 $(M+H)_{Cal}$. 698.2142 $(M+H)_{Obs}$.

Ejemplo 672

2-Metil-1-((1R,5S)-8-{2-[4-fenil-1-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola

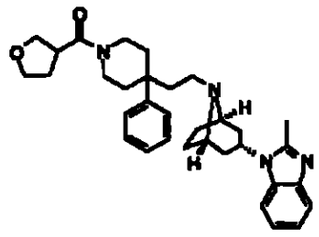


Una mezcla de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (75 mg, 0.16 mmol), ácido tetrahidro-2-furóico (18 mg, 0.16 mmol) y trietilamina (48 mg, 0.48 mmol) en dimetilformamida (0.5 mL) se trata con hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (68 mg, 0.18 mmol) y la mezcla resultante se agita a rt por 1H. La mezcla de reacción se diluye con agua y el precipitado resultante se recolecta, enjuaga con agua y seca. El precipitado se

tritura con un mixture de diclorometano, metanol y hexano para dar 2-metil-1-((1R,5S)-8-{2-[4-fenil-1-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola como un sólido blancuzco (0.017 g, 20%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61-7.66 (m, 2H), 7.41 (m, 5H), 7.27-7.35 (m, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.68-3.77 (m, 5H), 2.98-3.25 (m, 2H), 2.62-2.70 (m, 7H), 2.09-2.24 (m, 7H), 1.88-2.06 (m, 4H), 1.68-1.84 (m, 4H). HRMS $C_{33}H_{42}N_4O_2$ m/z 527.3386 $(M+H)_{Cal.}$ 527.3380 $(M+H)_{Obs.}$.

Ejemplo 673

2-Metil-1-((1R,5S)-8-{2-[4-fenil-1-(tetrahidrofuran-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola



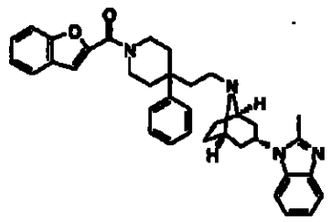
Una mezcla de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (75 mg, 0.16 mmol), ácido tetrahidro-3-furóico (18 mg, 0.16 mmol) y trietilamina (48 mg, 0.48 mmol) en dimetilformamida (0.5 mL) se trata con hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (68 mg, 0.18 mmol) y la mezcla resultante se agita a rt por 1H. La mezcla de reacción se diluye con agua y extrae con diclorometano. El residuo de la capa de diclorometano se purifica por

533

cromatografía en gel de sílice eluyendo con 1:20 metanol:diclorometano para dar 2-metil-1-((1R,5S)-8-{2-[4-fenil-1-(tetrahidrofuran-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola como un aceite claro (0.019 g, 23%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.46 (m, 1H), 7.36 (m, 5H), 7.21 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 3.58-3.87 (m, 7H), 3.12-3.35 (m, 6H), 2.28-2.39 (m, 2H), 1.89-2.12 (m, 5H), 1.58-1.86 (m, 10H), 1.53-1.60 (m, 2H). HRMS $C_{33}H_{42}N_4O_2$ m/z 527.3386 $(M+H)_{Cal.}$, 527.3397 $(M+H)_{Obs.}$.

Ejemplo 674

1-((1R,5S)-8-{2-[1-(1-Benzofuran-2-ilcarbonil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metel-1H-benzimidazola

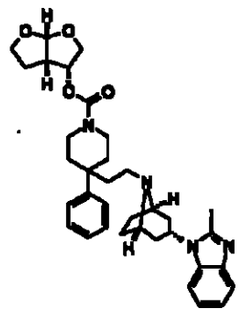


Una mezcla de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (100 mg, 0.22 mmol), ácido 2-benzofurancarboxílico (36 mg, 0.22 mmol) y trietilamina (66 mg, 0.66 mmol) en dimetilformamida (0.75 mL) se trata con hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (92 mg, 0.24 mmol) y la mezcla resultante se agita a rt por 1H. La mezcla de reacción se diluye con agua y el precipitado resultante se recolecta, enjuaga con agua y seca. El precipitado se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 1:20 metanol:diclorometano para dar 1-((1R,5S)-8-{2-[1-(1-benzofuran-2-

ilcarbonil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola como un aceite claro (0.075 g, 60%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.26-7.44 (m, 9H), 7.16 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.40-3.57 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.57 (m, 3H), 2.34 (m, 4H), 1.94 (m, 9H), 1.62 (m, 4H). HRMS $C_{37}H_{40}N_4O_2$ m/z 573.3229 $(M+H)_{Cal.}$, 573.3238 $(M+H)_{Obs.}$

Ejemplo 675

(3R, 3aS,6aR)-Hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il 4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboxilato

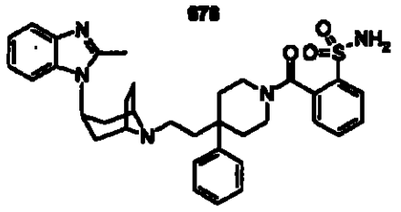


Una mezcla de dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (100 mg, 0.22 mmol), (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il 4-nitrofenil carbonato (78 mg, 0.26 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.15 mL, 0.88 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se agita a rt por 16 h. La mezcla de reacción se concentra y el residuo en diclorometano se enjuaga con solución de carbonato de sodio saturado, seca, concentra y se cromatografía en gel de sílice eluyendo con 1:40 metanol:diclorometano para dar (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-

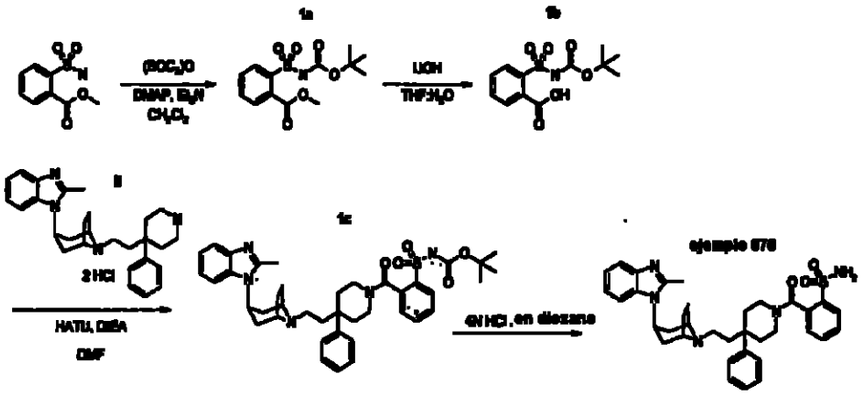
b]furan-3-il 4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboxilato como un vidrio claro (0.064 g, 50%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (m, 2H), 7.29 (m, 5H), 7.16 (m, 2H), 5.71 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.75-4.04 (m, 7H), 3.22 (m, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.58 (m, 3H), 2.19-2.36 (m, 4H), 1.80-1.92 (m, 9H), 1.61 (m, 5H). HRMS $C_{35}H_{44}N_4O_4$ m/z 585.3441 $(M+H)_{Cal.}$, 585.3440 $(M+H)_{Obs}$.

Ejemplo 676

2-[(4-{2-[(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida



Ejemplo 676 se prepara como es señalado abajo.



Metil 2-{[(tert-butoxicarbonil)amino]sulfonil}benzoato 1a.

Una mezcla de metil 2-(aminosulfonil) benzoato (500 mg, 2.3 mmol, 1

eq.), trietilamina (320 µL, 2.3 mmol, 1 eq.), 4-(dimetilamino) piridina (281 mg, 2.3 mmol, 1 eq.) y di (tert-butil) dicarbonato (1.0 g, 4.6 mmol, 2 eq.) en diclorometano (20 mL) se agita a RT por 2 h. La reacción se concentra y el residuo se divide entre diclorometano y cloruro de amonio saturado. La capa orgánica se seca y concentra, y el residuo se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con 1:1Hexano:acetato de etilo para proporcionar metil 2-{[(tert-butoxicarbonil)amino]sulfonil} benzoato (1a) como un sólido blanco (326 mg, 45% producción). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). ES- LCMS m/z 314.16 (M-H).

Ácido 2-{[(tert-butoxicarbonil)amino]sulfonil3 benzóico 1b. Una mezcla de metil 2-{[(tert-butoxicarbonil)amino]sulfonil} benzoato 1a (400 mg, 1.3 mmol, 1 equiv) e hidróxido de litio (1.6 g, 39 mmol, 30 equiv) en tetrahidrofuran (10 mL) y agua (2.5 mL) se agita a RT por 18 h. La reacción se concentra parcialmente, acidifica con 1 N HCl y el producto se extrae en acetato de etilo. La capa orgánica se seca y concentra para proporcionar ácido 2-{[(tert-butoxi)carbonil)amino]sulfonil} benzóico (1b) como un sólido blanco (200 mg, 51% producción). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.94 (m, 1H), 7.71 (m, 3H), 1.26 (s, 9H). ES-LCMS m/z 300.08 (M-H).

tert-Butil {2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil)-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenilo}sulfonil carbamato, 1c. A una solución de endo dihidrocloruro II 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-

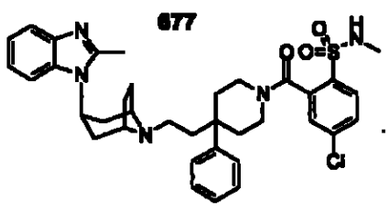
azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (238 mg, 0.47 mmol, 1 eq.) en dimetilformamida (14 mL) se agrega ácido 2-{[(tert-butoxicarbonil)amino]sulfonil} benzóico 1b (140 mg, 0.47 mmol, 1 eq.) y N,N-diisoprofiletil amina (0.3 mL, 1.41 mmol, 3 eq.). Después de agitar a RT por varios minutos, hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N N,N',N'-tetrametiluronio (179 mg, 1.41 mmol, 1 eq.) se agrega y la reacción se agita por 2 h. La mezcla se divide entre diclorometano y agua. La capa orgánica se seca y concentra para proporcionar tert-butil {2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenil} sulfonilcarbamato crudo 1c. El producto crudo se utilizó sin purificación adicional.

2-[(4-{2-[3-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida (ejemplo 676). Una mezcla de tert-butil {2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}sulfonil carbamato crudo 1c y 4N HCl en dioxano (3 mL) se agita a RT por 2 h. La mezcla de reacción se divide entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se seca y concentra y el residuo se purifica por prep. HPLC (Método Y) para proporcionar 2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida 1 como un sólido blanco (45 mg, 16% producción). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.05 (m, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.39-7.15 (m, 9H), 5.61 (m, 2H), 4.60 (m, 1H),

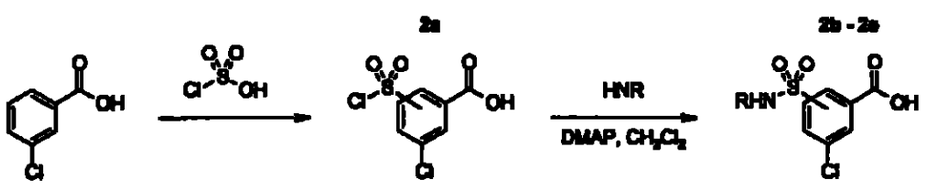
4.38 (m, 1H), 3.43-3.04 (m, 5H), 2.54 (s, 3H), 2.35-2.17 (m, 4H), 2.13-1.40 (m, 12H). ES-LCMS m/z 612.25 (M+H). HPLC Analítico (Método W) Rt 7.59 (95.89%).

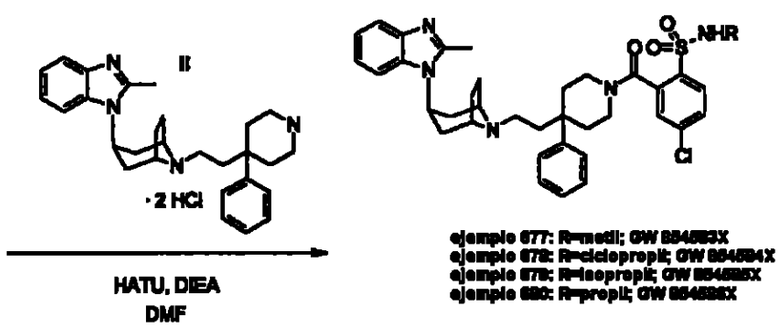
Ejemplo 677

4-Cloro-N-metil-2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida



Ejemplo 677 se prepara como es señalado abajo.

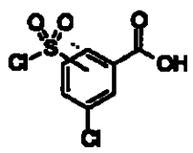




Una mezcla de ácido 3-cloro-4-(clorosulfonil)benzóico y

ácido 5-cloro-2-(clorosulfonil)benzóico, 2a.

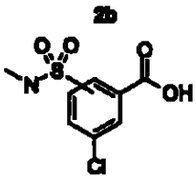
2a



Ácido 3-Clorobenzóico (7.0 g, 44.7 mmol, 1 equiv) se agrega a 0°C a ácido clorosulfónico (40 mL). La mezcla de reacción se calienta a 120°C por 72 h, enfría a RT y vierte lentamente sobre hielo. El producto se extrae en éter dietilo, seca y concentra para proporcionar una mezcla 4:1 de regioisómeros, ácido 5-cloro-4-(clorosulfonil)benzóico y ácido 3-cloro-2-(clorosulfonil)benzóico 2a como un sólido café (5.26 g, 46% producción). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.07 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.79 (m, 3H), 7.59 (m, 1H). ES-LCMS m/z 234.85 (M-2H) por $C_7H_5ClO_6S$.

Una mezcla de ácido 5-cloro-2-[(metilamino)sulfonil]benzóico y ácido 3-cloro-4-[(metilamino)sulfonil]benzóico, 2b.

2b



A una solución de ácido 3-cloro-4-(clorosulfonil)benzóico y ácido 5-cloro-2-(clorosulfonil)benzóico 2a (0.5 g, 1.96 mmol, 1 eq.) en diclorometano (10 mL) se agrega 4-(dimetilamino) piridina (24 mg,

0.196 mmol, 0.1 eq.) y 2M metil amina en THF (2.94 mL, 5.88 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agita a RT por 18 h después se concentra hasta secarse. El residuo se acidifica con 1 N HCl y el producto se extrae en diclorometano. La capa orgánica se concentra, el residuo se toma en agua y se acidifica con 1 N HCl. El producto se extrae en diclorometano, seca y concentra para proporcionar una mezcla cruda de ácido 5-cloro-2-[(metilamino)sulfonil]benzóico y ácido 3-cloro-4-[(metilamino)sulfonil]benzóico 2b. El residuo se lleva sin purificación adicional. ES-LCMS m/z 248.01 (M-H).

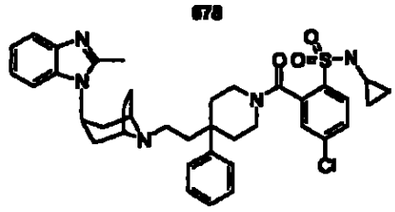
4-Cloro-N-metil-2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida (ejemplo 677). El compuesto del título se prepara de una mezcla de ácido 5-cloro-2-[(metilamino)sulfonil]benzóico y ácido 3-cloro-4-[(metilamino)sulfonil]benzóico 2b y endo dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola 11 siguiendo el procedimiento general por tert-butil {2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenil} sulfonilcarbamato 1c. El regioisómero deseado se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con 10% metanol en acetato de etilo para proporcionar 4-cloro-N-metil-2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida 2 como un sólido blanco (15 mg, 8% producción). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.65 (m, 1H), 7.53

(m, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.27 (m, 4H), 7.19-7.12 (m, 2H), 5.12 (q, 1H, J=5.2 Hz), 4.60 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.48-3.20 (m, 5H), 2.64 (d, 3H, J=5.3 Hz), 2.56 (s, 3H), 2.40-2.33 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.93-1.62 (m, 12H). ES- LCMS m/z 662.30 (M+2H). HPLC Analítico (Método I) Rt 4.16 (90.0%).

Ejemplo 678

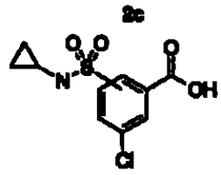
4-Cloro-N-ciclopropil-2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida

678



Una mezcla de ácido 5-cloro-2-[(ciclopropilamino) sulfonil]benzóico y ácido 3-cloro-4-[(ciclopropil amino) sulfonil]benzóico, 2c.

2c



La mezcla se prepara de una mezcla de ácido 3-cloro-4-(clorosulfonil)benzóico y ácido 5-cloro-2-(cloro sulfonil)benzóico 2a y ciclopropil amina siguiendo el procedimiento general por ácido 5-cloro-2-[(metilamino)sulfonil]benzóico y ácido 3-cloro-4-[(metilamino)sulfonil]benzóico 2b. La mezcla de reacción cruda se lleva sin purificación adicional. ES-LCMS m/z 274 (M-H).

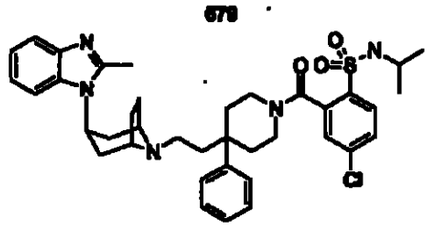
542

4-Cloro-N-ciclopropil-2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida (ejemplo 678). El compuesto del título se prepara de una mezcla de ácido 5-cloro-2-[(ciclopropilamino)sulfonil]benzóico y ácido 3-cloro-4-[(ciclopropilamino)sulfonil]benzóico 2c y endo dihidrocloruro II 2-metil-1-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola siguiendo el procedimiento general por tert-butil {2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}sulfonilcarbamato 1c. El regioisómero deseado se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con 10% metanol en acetato de etilo para proporcionar 4-cloro-N-ciclopropil-2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida 3 como un sólido blanco (15 mg, 11% producción). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.65 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.41-7.12 (m, 9H), 5.48 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.45-3.23 (m, 6H), 2.56 (s, 3H), 2.40-2.33 (m, 3H), 2.20-2.17 (m, 1H), 1.97-1.58 (m, 10H), 0.70-0.56 (m, 4H). ES-LCMS m/z 688.35 (M+2H). HPLC Analítico (Método Y) Rt 3.34 (89.34%).

Ejemplo 679

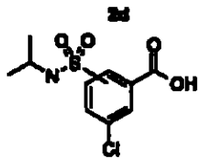
4-Cloro-N-isopropil-2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida

679



Una mezcla de ácido 5-cloro-2-[(isopropilamino)sulfonil]benzóico y ácido 3-cloro-4-[(isopropil amino)sulfonil]benzóico, 2d.

2d



La mezcla se prepara de una mezcla de ácido 3-cloro-4-(clorosulfonil)benzóico y ácido 5-cloro-2-(cloro sulfonil)benzóico 2a y isopropil amina siguiendo el procedimiento general por ácido 5-cloro-2-[(metilamino)sulfonil]benzóico y ácido 3-cloro-4-[(metilamino)sulfonil]benzóico 2b. La mezcla de reacción cruda se lleva sin purificación adicional. ES-LCMS m/z 276 (M-H).

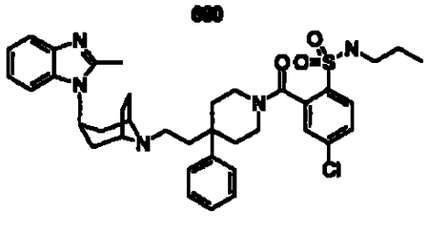
4-Cloro-N-isopropil-2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil)-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida (ejemplo 679). El compuesto del título se prepara de una mezcla de ácido 5-cloro-2-[(isopropilamino)sulfonil]benzóico y ácido 3-cloro-4-[(isopropil amino)sulfonil]benzóico 2d y endo dihidrocloruro II 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola

siguiendo el procedimiento general por tert-butil {2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenil} sulfonilcarbamato 1c. El regioisómero deseado se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con 10% metanol en acetato de etilo para proporcionar 4-cloro-N-isopropil-2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida 4 como un sólido blanco (30 mg, 22% producción). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.65 (d, 1H, J=7.3Hz), 7.52 (m, 1H), 7.40-7.11 (m, 9H), 4.99 (d, 1H, J=7.32 Hz), 4.60 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.49-3.22 (m, 6H), 2.56 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.98-1.66 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.10 (d, 6 H, J=6.59Hz). ES-LCMS m/z 690.45 (M+2H). HPLC Analítico (Método Y) Rt 5.03 (88.43%).

Ejemplo 680

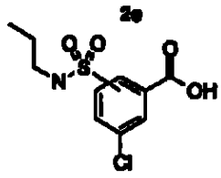
4-Cloro-2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-N-propilbencenosulfonamida

690



Una mezcla de ácido 5-cloro-2-[(propilamino)sulfonil]benzóico y ácido 3-cloro-4-

[(propilamino)sulfonil]benzóico, 2e.



La mezcla se prepara de una mezcla de ácido 3-cloro-4-(clorosulfonil)benzóico y ácido 5-cloro-2-(cloro sulfonil)benzóico 2a y propil amina siguiendo el procedimiento general por ácido 5-cloro-2-[(metilamino)sulfonil]benzóico y ácido 3-cloro-4-[(metilamino)sulfonil]benzóico 2b. La mezcla de reacción cruda se lleva sin purificación adicional. ES-LCMS m/z 276 (M-H).

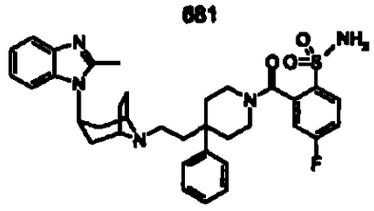
4-Cloro-2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-N-propilbenceno sulfonamida (ejemplo 680). El compuesto del título se prepara de una mezcla de 5-cloro-2-[(propilamino)sulfonil]benzóico y ácido 3-cloro-4-[(propilamino)sulfonil]benzóico 2e y endo dihidrocloruro II 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola siguiendo el procedimiento general por tert-butil {2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenil} sulfonilcarbamato 1c. El regioisómero deseado se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con 10% metanol en acetato de etilo para proporcionar 4-cloro-2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-

il)carbonil]-N-propilbencenosulfonamida 5 como un sólido blanco (15 mg, 11 % producción). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (8.12, 1H, J=8.0Hz), 7.65 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.41-7.12 (m, 9H), 5.10 (t, 1H, J=6.0Hz), 4.59 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.48-3.19 (m, 6H), 2.89 (q, 1H, J=6.6Hz), 2.56 (s, 3H), 2.55-2.32 (m, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.93-1.64 (m, 10H), 1.61 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 0.882 (t, 3H, J=7.3Hz). ES-LCMS m/z 690.33 (M+2H). HPLC Analítico (Método Y) Rt 5.39 (93.34%).

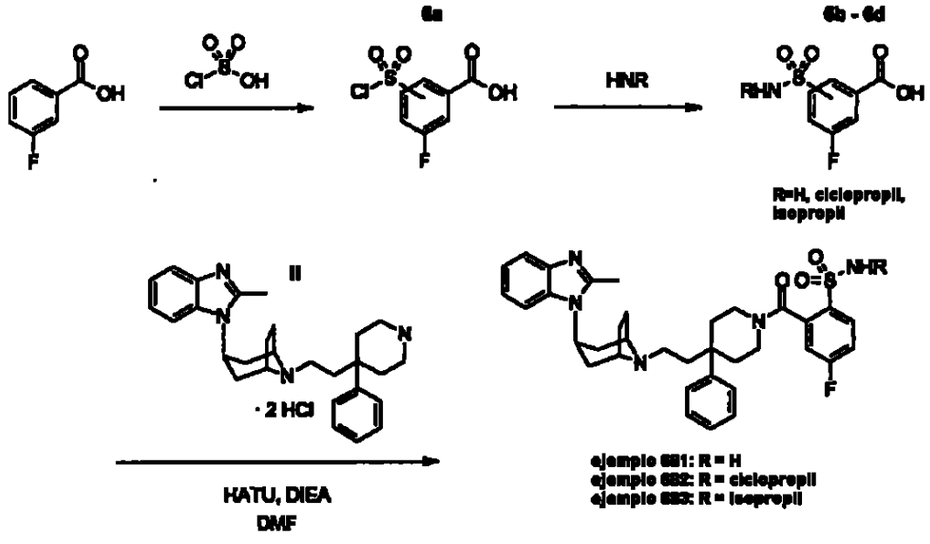
Ejemplo 681

4-Fluoro-2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida

681

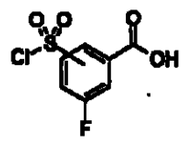


Ejemplo 681 se prepara como es señalado abajo.



Una mezcla de 2-(clorosulfonil)-5-fluorobenzóico y 4-(clorosulfonil)-3-fluorobenzóico, 6a.

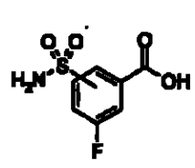
6a



Ácido 3-Fluorobenzóico (7.0 g, 50 mmol, 1 equiv) se agrega a 0°C a ácido clorosulfónico (40 mL). La mezcla de reacción se calienta a 130°C por 6 h, enfría a RT y vierte lentamente sobre hielo. El producto se extrae en éter dietilo, seca y concentra para proporcionar una mezcla 4:1 de regioisómeros, ácido 2-(cloro sulfonil)-5-fluorobenzóico y ácido 4-(clorosulfonil)-3-fluorobenzóico 6b, como un sólido café (5.26 g, 46% producción). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (ddd, 1H, J=8.0Hz, 2.4Hz, 1.3Hz), 8.05-8.01 (m, 2H), 7.98 (ddd, 1H, J=6.8Hz, 2.4Hz, 1.6Hz), 7.79 (dd, 1H, J=6.8, 2.4Hz), 7.71 (td, 1H, J=8.1, 2.4Hz). ES-LCMS m/z 237.13 (M-H) por $C_7H_5FO_5S$.

Una mezcla de ácido 2-(aminosulfonil)-5-fluoro benzóico y ácido 4-(aminosulfonil)-3-fluorobenzóico, 6b.

6b



Amonio líquido se condensa a -78°C en un envase de reacción que contiene una mezcla de ácido 2-(clorosulfonil)-5-fluorobenzóico y ácido 4-(clorosulfonil)-3-fluoro benzóico 6a (100 mg, 0.419 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción se deja evaporar lentamente hasta calentarse a RT durante 18 h. El residuo crudo contuvo una mezcla de ácido 2-(aminosulfonil)-5-fluorobenzóico y ácido 4-(aminosulfonil)-3-fluorobenzóico y se utilizó sin purificación adicional. ES-LCMS m/z 218 (M-H).

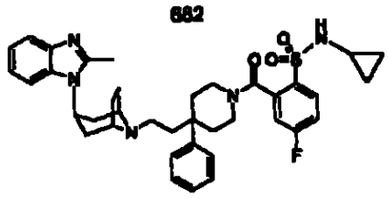
4-Fluoro-2-[(4-[2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida (ejemplo 681). El compuesto del título se prepara de una mezcla de ácido 2-(aminosulfonil)-5-fluorobenzóico y ácido 4-(aminosulfonil)-3-fluorobenzóico 6b y endo dihidrocloruro II 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola siguiendo el procedimiento general por tert-butil {2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}sulfonilcarbamato 1c. El regioisómero deseado se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con 20% metanol en acetato de etilo para proporcionar 4-fluoro-2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida 6 como un sólido blanco (9.8 mg, 20% producción). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.64 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.30-7.12 (m, 8H), 5.69 (amplio s, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.48-3.19 (m, 5H), 2.52 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 3H),

2.18 (m, 1H), 2.04-1.70 (m, 10H), 1.62 (m, 2H). ES-LCMS m/z 630.19 (M+H). HPLC Analítico (Método Y) Rt 4.16 (90.0%).

Ejemplo 682

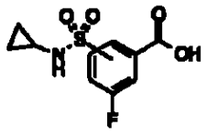
N-Ciclopropil-4-fluoro-2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida se sintetiza análogamente al ejemplo 861.

682



Una mezcla de ácido 2-[(ciclopropilamino)sulfonil]-5-fluorobenzóico y ácido 4-[(ciclopropilamino)sulfonil]-3-fluorobenzóico, 6c.

6c



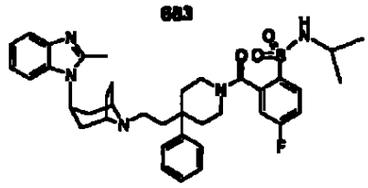
La mezcla se prepara de una mezcla de ácido 2-(cloro sulfonil)-5-fluorobenzóico y ácido 4-(clorosulfonil)-3-fluorobenzóico 6a y ciclopropil amina siguiendo el procedimiento general por ácido 5-cloro-2-[(metilamino)sulfonil]benzóico y ácido 3-cloro-4-[(metilamino)sulfonil]benzóico 2b. La mezcla de reacción cruda se lleva sin purificación adicional. ES-LCMS m/z 258 (M-H).

El compuesto del título en el ejemplo 682 se prepara de una mezcla de ácido 2-[(ciclopropilamino)sulfonil]-5-fluorobenzóico y

ácido 4-[(ciclopropilamino)sulfonil]-3-fluorobenzóico 6c y endo dihidrocloruro II 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola siguiendo el procedimiento general por tert-butil {2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenil)sulfonilcarbamato 1c. El regioisómero deseado se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con 10% metanol en acetato de etilo para proporcionar N-ciclopropil-4-fluoro-2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida 7 como un sólido blanco (40 mg, 20% producción). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (t, 1H, J=7.4Hz), 7.65 (m, 1H), 7.38 (m, 2H, 7.29-7.12 (m, 8H), 5.87 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.50-3.10 (m, 5H), 2.55 (s, 3H), 2.39-2.16 (m, 5H), 1.92-1.73 (m, 10 H), 1.60 (m, 2H), 0.70-0.50 (m, 4H). ES-LCMS m/z 670.18 (M+H). HPLC Analítico (Método Y) Rt 4.35 (94.82%).

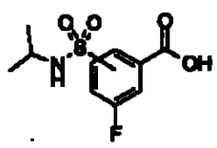
Ejemplo 683

4-Fluoro-N-isopropil-2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida



Ejemplo 683 se prepara análogamente al ejemplo 681.

Una mezcla de ácido 5-fluoro-2-[(isopropilamino)sulfonil]benzóico y ácido 4-fluoro-3-[(isopropilamino)sulfonil]benzóico, 6d.



6d

La mezcla se prepara de una mezcla de ácido 2-(cloro sulfonil)-5-fluorobenzóico y ácido 4-(clorosulfonil)-3-fluorobenzóico 6a y isopropil amina siguiendo el procedimiento general por ácido 5-cloro-2-[(metilamino)sulfonil]benzóico y ácido 3-cloro-4-[(metilamino)sulfonil]benzóico 2b.

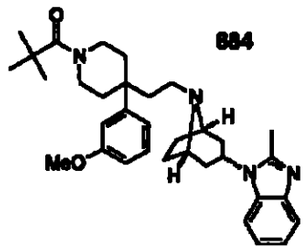
La mezcla de reacción cruda se lleva sin purificación adicional. ES- LCMS m/z 260 (M-H).

Compuesto del título en el ejemplo 683 se prepara de una mezcla de ácido 5-fluoro-2-[(isopropilamino)sulfonil]benzóico y ácido 4-fluoro-3-[(isopropilamino)sulfonil]benzóico 6d y endo dihidrocloruro II 2-metil-1-8-[2-(4- fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola siguiendo el procedimiento general por tert-butil {2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenil} sulfonil carbamato 1c. El regioisómero deseado se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con 10% metanol en acetato de etilo para proporcionar 4-fluoro-N-isopropil-2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida 8 como un sólido blanco (45 mg, 25%

producción). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (t, 1H, J=7.5Hz), 7.65 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.29-7.11 (m, 8H), 5.14 (d, 1H, J=7.5Hz), 4.59 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.54-3.18 (m, 6H), 2.55 (s, 3H), 2.39-2.18 (m, 4H), 1.91-1.81 (m, 10H), 1.61 (m, 2H), 1.15 (m, 6H). ES-LCMS m/z 672.22 (M+H). HPLC Analítico (Método Y) Rt 4.30 (100.0%).

Ejemplo 684

1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-(3-metoxifenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola

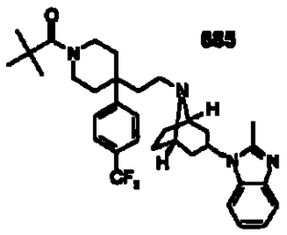


Este compuesto se prepara de bromuro de magnesio 3-metoxifenil y 16a empleando métodos similares a aquellos descritos en el ejemplo 16. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 (d, 1H, J=7 Hz), 7.34 (d, 1H, J=8 Hz), 7.27 (t, 1H, J=8 Hz), 7.11 (t, 1H, J=7 Hz), 7.08 (t, 1H, J=7 Hz), 6.94 (d, 1H, J=8 Hz), 6.88 (s, 1H), 6.79 (d, 1H, J=8 Hz), 4.51 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.23 (m, 4H), 2.50 (s, 3H, obscurecido por pico de solvente), 2.34 (br dd, 2H, J=22,9 Hz), 2.02 (m, 2H), 1.85 (m, 4H), 1.75 (m, 6H), 1.58 (d, 2H, J=8 Hz), 1.16 (s, 9H). HRMS $C_{34}H_{46}N_4O_2$ m/z 547.3186 $(M+H)_{Cal.}$ 543.3699 $(M+H)_{Obs.}$543.3708.

Ejemplo 685

1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-(4-

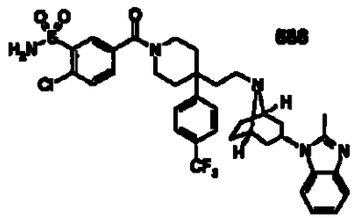
trifluorometilfenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



Este compuesto se prepara de bromuro de metilmagnesio 4-trifluoro y 16a empleando métodos similares a aquellos descritos en el ejemplo 16. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 (d, 2H, J=8 Hz), 7.62 (d, 2H, J=8 Hz), 7.47 (d, 1H, J=7 Hz), 7.34 (d, 1H, J=7 Hz), 7.10 (t, 1H, J=7 Hz), 7.07 (t, 1H, J=7 Hz), 4.49 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.23 (m, 4H), 2.50 (s, 3H, obscurecido por pico de solvente), 2.34 (br. dd, 2H, J=22,9 Hz), 2.07 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 10H), 1.57 (d, 2H, J=7 Hz), 1.16 (s, 9H). HRMS $C_{34}H_{43}F_3N_4O$ m/z 581.3467 $(M+H)_{Cal.}$, 581.3474 $(M+H)_{Obs.}$

Ejemplo 686

2-Cloro-5-({4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il} benceno sulfonamida

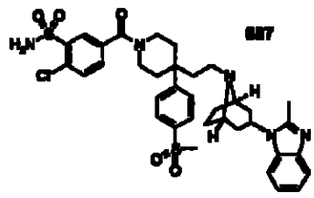


Este compuesto se prepara de bromuro 4-trifluoro-metilfenilmagnesio y 16a empleando métodos similares a aquellos

descritos en el ejemplo 16. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95-7.78 (m, 2H), 7.71 (d, 2H, J=8Hz), 7.67 (m, 1H), 7.64 (d, 2H, J=8Hz), 7.52 (br. d, 1H, J=7 Hz), 7.42 (br. d, 1H, J=7 Hz), 7.20 (t, 1H, J=7 Hz), 7.17 (t, 1H, J=7 Hz), 4.74 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.18 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.43 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.99 (m, 10H), 1.71 (d, 2H, J=7 Hz). HRMS $C_{36}H_{39}ClF_3N_5O_3S$ m/z 714.2492 $(M+H)_{Cal.}$, 714.2492 $(M+H)_{Obs.}$

Ejemplo 687

2-Cloro-5-({4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-[4-(metil sulfonil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)benceno sulfonamida

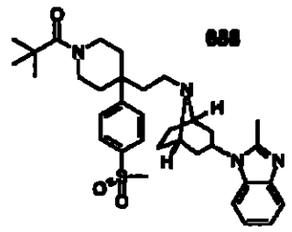


Este compuesto se prepara de bromuro 4-(metil tio)fenilmagnesio y 16a empleando métodos similares a aquellos descritos en el ejemplo 16. El intermedio 4-(metiltio)fenil correspondiente a 16d se oxida al derivado de metilsulfonil con MCPBA y se convierte en el compuesto 687 por métodos similares a aquellos señalados en el ejemplo 16. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (d, 2H, J=6 Hz), 7.93 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.75 (d, 2H, J=6 Hz), 7.70 (m, 1H), 7.58 (d, 1H, J=7 Hz), 7.50 (d, 1H, J=7 Hz), 7.28 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.18 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.25-2.00 (m, 12H). HRMS

$C_{36}H_{42}ClN_5O_6S_2$ m/z 724.2394 $(M+H)_{Cal.}$, 724.2372 $(M+H)_{Obs.}$

Ejemplo 688

1-[(1R,5S)-8-(2-{1-(2,2-Dimetilpropanoil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola

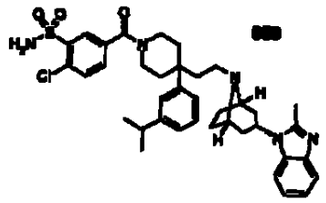


Este compuesto se prepara de bromuro 4-(metiltio)fenilmagnesio y 16a empleando métodos similares a aquellos descritos en el ejemplo 16. El intermedio 4-(metiltio)fenil correspondiente a 16d se oxida al derivado de metilsulfonil con MCPBA y se convierte por métodos similares a aquellos señalados en el ejemplo 16. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (d, 2H, J=8 Hz), 7.68 (d, 2H, J=8 Hz), 7.48 (d, 1H, J=6 Hz), 7.35 (d, 1H, J=7 Hz), 7.10 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 2.50 (s, 3H, obscurecido por pico de solvente), 2.35 (dd, 1H, J=19, 10 Hz), 2.08 (m, 2H), 1.85 (m, 9H), 1.76 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.17 (s, 9H). HRMS $C_{34}H_{46}N_4O_3S$ m/z 591.3369 $(M+H)_{Cal.}$, 591.3397 $(M+H)_{Obs.}$

Ejemplo 689

2-Cloro-5-[(4-(3-isopropilfenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida

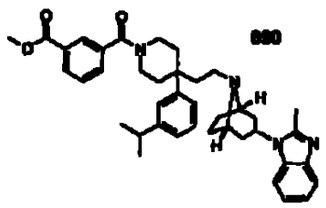
556



Este compuesto se prepara de bromuro 3-isopropil fenilmagnesio y 16a empleando métodos similares a aquellos descritos en el ejemplo 16. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, J=8 Hz), 7.63 (br, 2H), 7.61 (d, 1H, J=8Hz), 7.48 (d, 1H, J=7 Hz), 7.34 (d, 1H, J=7 Hz), 7.27 (t, 1H, J=8 Hz), 7.23 (s, 1H), 7.18 (d, 1H, J=7 Hz), 7.09 (m, 3H), 4.49 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 2.89 (m, 1H, J=7 Hz), 2.43 (s, 3H), 2.35 (br. dd, 2H, J=22,10 Hz), 2.17 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 9H), 1.56 (br. d, 2H, J=8Hz), 1.20 (d, 6H, J=7 Hz). HRMS $C_{38}H_{46}ClN_5O_3S$ m/z 688.3088 $(M+H)_{Cal}$. 688.3075 $(M+H)_{Obs}$.

Ejemplo 690

Metil 3-[(4-(3-isopropilfenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]benzoato

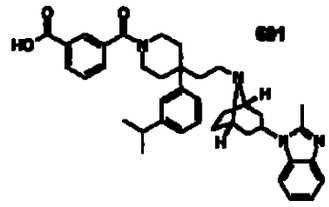


Este compuesto se prepara de bromuro 3-isopropil fenilmagnesio y 16a empleando métodos similares a aquellos

descritos en el ejemplo 16. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (d, 1H, J=7 Hz), 7.91 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, J=8 Hz), 7.58 (t, 1H, J=8 Hz), 7.48 (d, 1H, J=7 Hz), 7.34 (d, 1H, J=7 Hz), 7.27 (t, 1H, J=8 Hz), 7.23 (s, 1H), 7.23 (d, 1H, J=8 Hz), 7.09 (m, 3H), 4.49 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.21 (m, 3H), 2.89 (m, 1H, J=7 Hz), 2.41 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 10H), 1.59 (br. d, 2H, J=8 Hz), 1.22 (d, 6H, J=8 Hz). HRMS $C_{40}H_{48}N_4O_3$ m/z 633.3805 $(M+H)_{Cal.}$, 633.3787 $(M+H)_{Obs.}$

Ejemplo 691

Ácido 3-[(4-(3-Isopropilfenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]benzóico

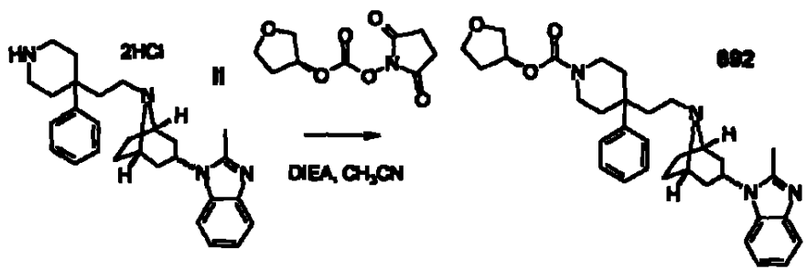


Este compuesto se prepara por hidrólisis del compuesto del título en el ejemplo 690 con hidróxido de litio empleando métodos familiares para aquellos expertos en la materia. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.1 (br, 1H), 7.99 (d, 1H, J=8 Hz), 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J=8Hz), 7.56 (t, 1H, J=7 Hz), 7.49 (d, 1H, J=7 Hz), 7.38 (br, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.19 (d, 1H, J=8Hz), 7.11 (m, 3H), 4.51 (br, 1H), 3.91 (br, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.40-3.20 (m, 4H), 2.89 (m, 1H, J=7 Hz), 2.45 (s, 3H), 2.40-1.60 (m, 16H), 1.20 (d, 6H, J=7 Hz). HRMS $C_{39}H_{46}N_4O_3$ m/z 619.3684 $(M+H)_{Cal.}$ 619.3643 $(M+H)_{Obs.}$

558

Ejemplo 692

(3S)-Tetrahidrofuran-3-il-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboxilato

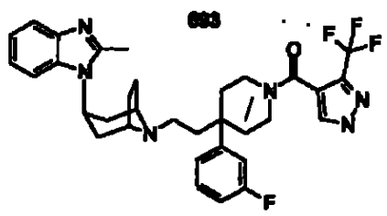


Una solución de 1-({[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]carbonil} oxi) pirrolidina-2,5-diona (Patente de EE.UU. 6,344, 465)(55 mg, 0.24 mmol), dihidrocloruro II amina (100 mg, 0.199 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.14 mL, 0.80 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se agita durante la noche a rt. El solvente se remueve a presión reducida y el material restante se disuelve en diclorometano, enjuaga con solución de bicarbonato de sodio saturado y seca sobre sulfato de magnesio. Filtración y Evaporación de la solución de diclorometano proporcionaron el producto crudo que se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5% metanol/diclorometano. Compuesto del título en el ejemplo 692 se obtiene como un polvo higroscópico blanco (70 mg, 65%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, 1H, J=8 Hz), 7.37 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 4H), 7.16 (m, 2H), 5.25 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.85 (m, 4H), 3.73 (m, 2H), 3.22 (m, 4H), 2.58 (br s, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.17 (m, 3H), 2.05-1.70 (m, 13H). HRMS $C_{33}H_{42}N_4O_3$ m/z 543.3335 $(M+H)_{Cal.}$, 543.3331 $(M+H)_{Obs.}$.

559

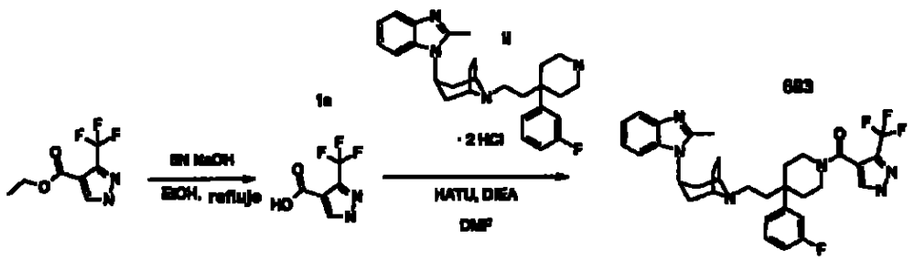
Ejemplo 693

1-{8-[2-(4-(3-fluorofenil)-1-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}piperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-1H-benzimidazola



Ácido 3-(Trifluorometil)-1H-pirazola-4-carboxílico, 1a.

Una mezcla de etil 3-(trifluorometil)-1H-pirazola-4-carboxilato (100 mg, 0.48 mmol, 1 eq.), etanol (5 mL) y 5N NaOH (5 mL) se calienta a reflujo por 72 h. La reacción se enfría a RT, se acidifica a pH 2 con 5 N HCl y el producto se extrae en acetato de etilo. Las capas orgánicas se secan sobre sulfato de sodio, filtran y concentran para proporcionar ácido 3-(trifluorometil)-1H-pirazola-4-carboxílico (1a) como un sólido blanco (80 mg, 93% producción). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.95 (amplio s, 1H), 8.49 (s, 1H), 3.50 (amplio s, 1H). ES-LCMS m/z 181.16 (M+H).

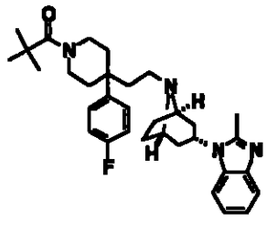


1-{8-[2-(4-(3-fluorofenil)-1-{[3-(trifluoro metil)piridin-2-il]carbonil}piperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-1H-

benzimidazole (ejemplo 693). A una solución de dihidrocloruro II 1-(8-{2-[4-(3-fluoro fenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (130 mg, 0.25 mmol, 1 eq.) en dimetilformamida (4 mL) se agrega ácido 3-(trifluorometil)-1H-pirazola-4-carboxílico, 1a, (50 mg, 0.27 mmol, 1 eq.) y N,N-diisopropiletil amina (180 µL, 1.0 mmol, 4 eq.). Después de agitar a RT por varios min, O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N N, N',N'-tetrametil-uroniohexafluorofosfato (95 mg, 0.25 mmol, 1 eq.) se agrega y la reacción se agita por 2 h. La mezcla se divide entre diclorometano y $NaHCO_3$ sat. ac. La capa orgánica se seca y concentra y el residuo se purifica por prep. HPLC (Método Y) para proporcionar 1-{8-[2-(4-(3-fluorofenil)-1-{[3-(trifluorometil) piridin-2-il]carbonil}piperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-1H-benzimidazola 1 como un sólido blanco (30 mg, 20% producción). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.27 (m, 4H), 2.52 (m, 3H), 2.45-2.09 (m, 4H), 2.04-1.47 (m, 12H). ES-LCMS m/z 609.39 (M+H). HPLC Analítico (Método W) Rt 2.79 (95.89%).

Ejemplo 694

1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-(4-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[32.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola

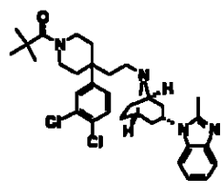


ejemplo 694

El compuesto del título se prepara de acuerdo a los procedimientos análogos a aquellos descritos para el ejemplo 16. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (d, 1 H, *J*=2.3 Hz), 7.66 (d, 1H, *J*=2.2 Hz), 7.32-7. 25 (m, 2H), 7.18-7. 15 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 2H), 4.68-4. 55 (m, 1H), 3.95-4.90 (m, 2H), 3.41-4.20 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.43-2.33 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 2H), 1.95-1.62 (m, 12H), 1.26 (s, 9H). LRMS (ES, +ve ion) m/z 531.2 (M+H).

Ejemplo 695

1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3,4-diclorofenil)-1-(2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola

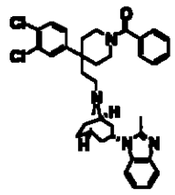


ejemplo 695

El compuesto del título se prepara de acuerdo a los procedimientos análogos a aquellos descritos para el ejemplo 16. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, 1 H, *J*=6.9 Hz), 7.45 (d, 1 H, *J*=8.3 Hz), 7.39 (br. s, 1H), 7.32-7. 27 (m, 1H), 7.20-7.14 (br. m, 3H), 4.62 (app quint, 1H, *J*=9.2 Hz), 3.97-4.87 (m, 2H), 3.41-4.25 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.16-2.10 (m, 2H), 1.97-1.65 (m, 12H), 1.27 (s, 9H). LRMS (ES, +ve ion) m/z 581.0 (M+), 583.3 (M+2, 37Cl).

Ejemplo 696

1-((1R,5S)-8-{2-[1-benzoil-4-(3,4-diclorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola

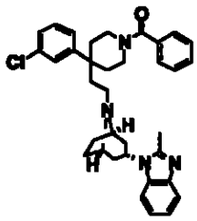


ejemplo 696

El compuesto del título se prepara de acuerdo a los procedimientos análogos a aquellos descritos para el ejemplo 16. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, 1 H, *J*=7.2 Hz), 7.44 (app t) recubrimiento 7.39 (br s, 8H total), 7.32-7. 25 (m) recubrimiento 7.26 (s, CHC13, 2H total), 7.18-7. 14 (m, 2H), 4.60 (app quint, 1 H, *J*=8.8 Hz), 4.13 (br s, 1H), 3.57, 3.40, 3.27 (tres recubrimientos br s, 6H total), 2.55 (s, 3H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.21-1.66 (m, 17H). FAB HRMS (calcd para MH+, $C_{36}H_{38}Cl_2N_4O$) 601.2501; Encontrado 601.2501.

Ejemplo 697

1-((1R,5S)-8-{2-[1-benzoil-4-(3-clorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1 H-benzimidazola



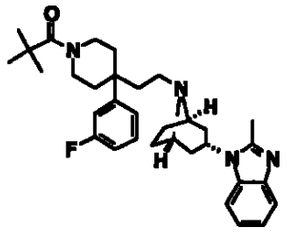
ejemplo 697

El compuesto del título se prepara de acuerdo a los

procedimientos análogos a aquellos descritos para el ejemplo 16. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, 1 H, *J*=6.9 Hz), 7.42-4.14 (m, 12H), 4.60 (app quint, 1H,. J=9.1 Hz), 4.13 (br s, 1H), 3.56, 3.42 y 3.27 (tres recubrimientos br s, 6H total), 2.55 (s, 3H), 2.44-1.63 (m, 17H). FAB HRMS (calcd para MH^+, $C_{35}H_{39}ClN_4$) 567.2891; Encontrado 567.2885.

Ejemplo 698

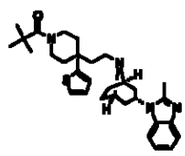
1-(1R,5S)-8-{2-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



El compuesto del título se prepara de acuerdo a los procedimientos análogos a aquellos descritos para el ejemplo 16. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, 1 H, *J*=7.2 Hz), 7.38-7. 29 (m, 2H), 7.20-6.92 (m, 5H), 4.61 (app quint, 1 H, *J*=8.7 Hz), 3.96 and 3.91 (dos recubrimientos br s, 2H total), 3.42-4.25 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.43-2.33 (m, 2H), 2.19-2.12 (m, 2H), 1.96-1.62 (m, 12H), 1.28 (s, 9H). LRMS (ES, +ve ion) m/z 531.3 (M+H).

Ejemplo 699

1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-tien-2-ilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola

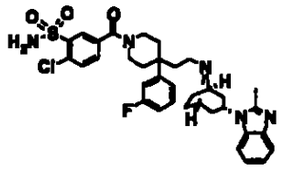


ejemplo 699

El compuesto del título se prepara de acuerdo a los procedimientos análogos a aquellos descritos para el ejemplo 16. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, 1 H, *J*=6.6 Hz), 7.33-7. 15 (m, 4H), 6.99 (app t, 1 H, *J*=4.3 Hz), 6.83 (d, 1 H, *J*=3.3 Hz), 4.64 (app quint, 1 H, *J*=9.0 Hz), 4.09 and 4.04 (dos recubrimientos br s, 2H total), 3.33-4.20 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.20-1.64 (m, 14H), 1.28 (s, 9H). LRMS (ES, Ion) m/z 518.4 (M+).

Ejemplo 700

2-cloro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]benzenosulfenamida

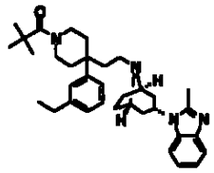


ejemplo 700

El compuesto del título se prepara de acuerdo a los procedimientos análogos a aquellos descritos para el ejemplo 16. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.93 (app d, 2H, *J*=9.6 Hz), 7.78-7. 64 (m, 1H), 7.53-7. 39 (m, 3H), 7.24-7. 15 (m, 4H), 6.99 (app t, 1 H, *J*=8.0 Hz), 4.73 (app quint, 1 H, *J*=9.6 Hz), 4.20-4. 15 (br m, 1H), 3.48-4.29 (m) recubrimiento 3.30 (s, MeOH, 6H total), 3.22-4.14 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.48-2.34 (m, 3H), 2.10-1.88 (m, 11H), NH2 (no observado).

Ejemplo 701

1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-(3-etilfenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola

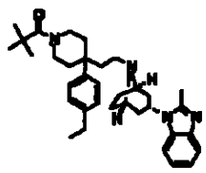


ejemplo 701

El compuesto del título se prepara de acuerdo a los procedimientos análogos a aquellos descritos para el ejemplo 16. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, 1 H, *J*=7.2 Hz), 7.33-7. 08 (m, 7H), 4.68 (app quint, 1 H, *J*=8.8 Hz), 3.98-4.93 (br m, 2H), 3.63 (br m, 2H), 3.36-4.29 (m, 4H), 2.68 (q, 2H, *J*=7.5 Hz), 2.59 (s, 3H), 2. 47-2.37 (m, 2H), 2. 26-2.20 (m, 2H), 2. 01-1.66 (m, 10H), 1.29 (s) recubrimiento 1.26 (t, *J*=7.7 Hz, 12 H total). LRMS (ES, +ve ion) m/z 541.4 (M+H).

Ejemplo 702

1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-(4-etilfenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



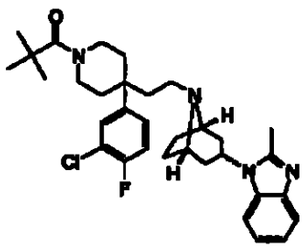
ejemplo 702

El compuesto del título se prepara de acuerdo a procedimientos análogos a aquellos descritos por ejemplo 16. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70-7.67 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 6H), 4.65 (app quint, 1H, J=8.9 Hz), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.34-3.26 (m, 4H), 2.66 (q, 2H, J=7.5 Hz), 2.59 (s, 3H), 2.45-2.34 (m, 2H),

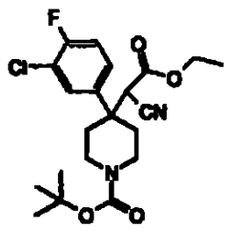
2.25-2.19 (m, 2H), 1.96-1.62 (m, 12H), 1.28 (s) recubrimiento 1.26 (t, J=7.7 Hz, 12 H total). LRMS (ES, +ve ion) m/z 541.4 (M+H).

Ejemplo 703

Endo 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola se sintetiza de acuerdo al procedimientos descrito en el ejemplo 16 con un 3-cloro-4-fluoro en lugar de una substitución de 3-cloro en el anillo de fenilo.

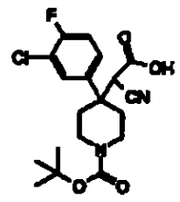


Tert-butil 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato se prepara y usa sin purificación adicional como se describe en el ejemplo 16b de 1-fluoro-2-cloro-4-bromobenceno (10 g, 47.74 mmol) utilizando tetrahidrofuran en lugar de éter dietilo como un solvente para proporcionar un aceite (6.76 g, 100%). ES-LCMS m/z 423 $(M-H)^+$.

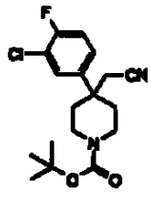


Ácido [1-(Tert-butoxicarbonil)-4-(3-cloro-4-

fluorofenil)piperidin-4-il](ciano)acético se prepara y usa sin purificación adicional como se describe en el ejemplo 16c (6.76 g, 15.9 mmol) para proporcionar un aceite (6.31 g, 100%).

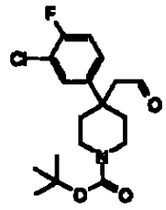


Tert-butil endo 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato se prepara como se describe en el ejemplo 16d (6.31 g, 15.9 mmol), purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5-40% acetato de etilo en hexano para proporcionar un sólido beige (2.86 g, 51%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (dd, 1H, J=2.3, 2.5 Hz) 7.30-7.21 (m, 2H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.13 (brt, 2H, J=10.4 Hz), 2.57 (s, 2H), 2.29-2.24 (br m, 2H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). ES-LCMS m/z 253 $(M\text{-}BOC+H)^+$.



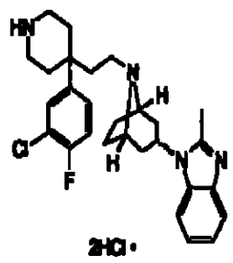
Tert-butil 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato se prepara como se describe en el ejemplo 16e del producto obtenido en la etapa previa (2.86 g, 8.106 mmol) para proporcionar tert-butil 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato como un aceite (2.20 g, 76.2%). ^{1}H-NMR (300 MHz,

$CDCl_3$) δ 9.45 (t, 1H, J=2.6 Hz), 7.40 (dd, 1H, J=2.4 Hz), 7.28-7.20 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.33-3.25 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.24-2.17 (br m, 2H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).



Tert-butil 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidina-1-carboxilato se prepara como se describe en el ejemplo 16f del producto obtenido en la etapa previa (2.20 g, 6.183 mmol) y purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 2-7% metanol en diclorometano para proporcionar una espuma rígida (1.35 g, 61.2%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (dd, 1H, J=2,2.7 Hz), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.23-7.11 (m, 4H), 4.72-4.63 (m, 1H), 3.90- 3.81 (m, 2H), 3.68-3.63 (br m, 2H), 3.38-3.19 (m, 4H), 3.15-3.00 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.10-1.65 (m, 11H), 1.45 (s, 9H). ES-LCMS m/z 581 $(M+H)^+$.

Endo dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-cloro-4-fluoro fenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola se prepara y usa sin purificación adicional como se describe en el ejemplo 16g del producto obtenido en la etapa previa (1.35 g, 2.26 mmol) para proporcionar una espuma rígida (1.28 g, 100%). ES-LCMS m/z 481 $(M+H)^+$.

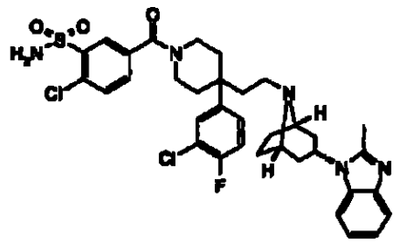


Endo 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-cloro-4-fluoro fenil)-1-(2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (ejemplo 703). Compuesto del título en el ejemplo 703 se prepara como se describe en el ejemplo 16 de endo 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola dihidrocloruro (100 mg, 0.18 mmol), utilizando 3 equivalentes de trietilamina y después se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 2-5% metanol en diclorometano para proporcionar endo 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola como una espuma rígida (40 mg, 39.2 %). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, 1H, J=6.9 Hz), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 4H), 4.75-4.59 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 2H), 3.40-3.32 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 2H), 2.12-1.79 (m, 8H), 1.70-1.65 (m, 4H), 1.30 (s, 9H). HRMS m/z (M+H) 565.3109 Cal., 565.3104 Obs.

Ejemplo 704

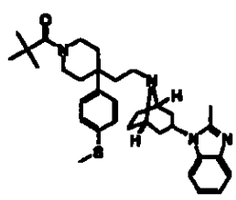
Endo 2-cloro-5-[(4-(3-cloro-4-fluoro fenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-

(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil)piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida se prepara de endo 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola dihidrocloruro (200 mg, 0.36 mmol) como se describe en el Ejemplo 719, purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-5% metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (37 mg, 14.6%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H), 7.69-7.54 (m, 3H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 4H), 5.41 (br s, 2H), 4.66-4.60 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 1H), 3.51-3.29 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.48-2.37 (m, 2H), 2.03-1.67 (m, 15H). HRMS m/z $(M+H)^+$ 698.2135 Cal., 698.2132 Obs.

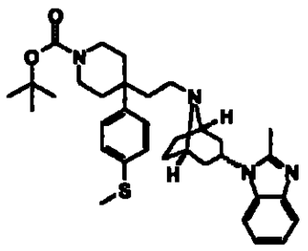


Ejemplo 705

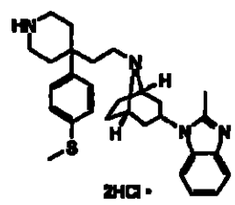
Endo 1-[(1R,5S)-8-(2-(1-(2,2-dimetil propanoil)-4-[4-(metiltio)fenil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola se sintetiza de acuerdo a los métodos señalados en el ejemplo 16 con un 4-metiltio en lugar de una substitución de 3-cloro en el anillo de fenilo.



Tert-butil endo 4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-[4-(metiltio)fenil]piperidina-1-carboxilato se prepara como se describe en el ejemplo 16f (1.15 g, 3.29 mmol en escala) y purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 2.5-5% metanol en diclorometano para proporcionar un aceite (1.39 g, 73.5%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, 1H, J=7 Hz), 7.33-7.15 (m, 7H), 4.78-4.65 (m, 1H), 3.75-3.62 (br m, 2H), 3.38-3.31 (br m, 2H), 3.23-3.15 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.48-2.39 (m, 4H), 2.21-2.15 (m, 2H), 1.99-1.66 (m, 10H), 1.46 (s, 9H). ES-LCMS m/z 575 $(M+H)^+$.

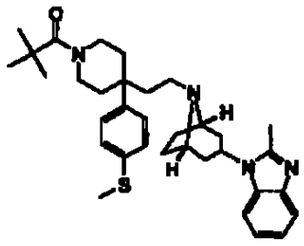


Endo dihidrocloruro 2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{4-[4-(metiltio)fenil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola se prepara y usa sin purificación adicional como se describe en el ejemplo 16g del producto de la etapa previa (1.39 g, 2.418 mmol) para proporcionar sólido blancuzco (1.03 g, 78%). ES-LCMS m/z 475 $(M+H)^+$.

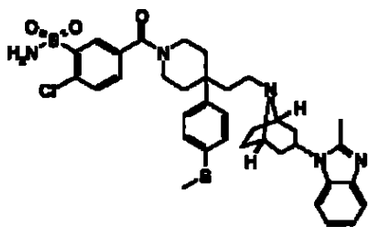


Ejemplo 705

El compuesto del título en el ejemplo 705 endo 1-[(1R,5S)-8-(2-{1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-[4-(metil tio)fenil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola se prepara como se describe en el ejemplo 16 del producto obtenido en la etapa previa (100 mg, 0.183 mmol), utilizando 3 equivalentes de trietilamina y purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 1-10% metanol en diclorometano para proporcionar sólido beige (100.8 mg, 98.8 %). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, 1H, J=7.1Hz), 7.34-7.18 (m, 7H), 4.71-4.57 (m, 1H), 3.99- 3.94 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.28-2.12 (m, 2H), 1.97-1.89 (mi 5H), 1.83-1.75 (m, 4H), 1.68-1.60 (m, 2H) 1.35 (s, 9H). HRMS m/z (M+H) 559.3471 Cal., 559.3480 Obs.

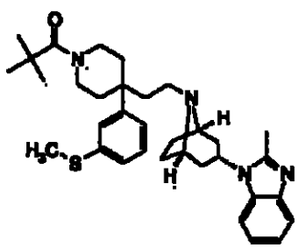


Ejemplo 706



Endo 2-cloro-5-({4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-[4-(metiltio)fenil]piperidin-1-il)carbonil) bencenosulfonamida se prepara de endo dihidrocloruro 2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{4-[4-(metiltio)fenil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola (200 mg, 0.365 mmol) como se describe en el Ejemplo 719 y purifica por Método A de Purificación de Placa para proporcionar aceite espeso (61.4 mg, 24.3%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, J=7.1Hz), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.31-7.17 (m, 7H), 4.93-4.86 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.57-3.44 (m, 4H), 3.37-3.27 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.46-2.00 (m, 8H), 1.96-1.78 (m, 7H). HRMS m/z $(M+H)^+$ 692.2496 Cal., 692.2498 Obs.

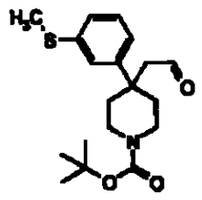
Ejemplo 707



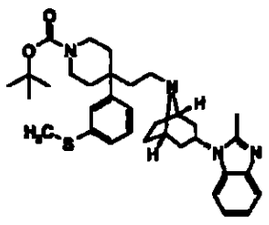
Endo 1-[(1R,5S)-8-(2-{l-(2,2-dimetil-propanoil)-4-[3-(metiltio)fenil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola se sintetiza de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 16 con un 3-metiltio en lugar de una substitución de 3-cloro en el anillo de fenilo.

Tert-butil 4-[3-(metiltio)fenil]-4-(2-oxoetil)piperidina-1-

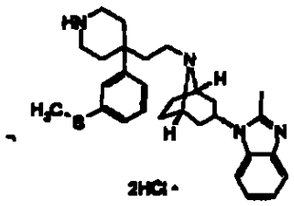
carboxilato se prepara y usa sin purificación adicional como se describe en el ejemplo 16e de intermedio respectivo descrito en el ejemplo 720 (2.11 g, 6.09 mmol) para proporcionar tert-butil 4-[3-(metiltio)fenil]-4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato como un aceite (1.14 g, 53.5%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.41 (t, 1H, J=3 Hz), 7.36-7.26 (m, 1H), 7.17-7.04 (m, 3H), 3.66-3.61 (br m, 2H), 3.32-3.24 (m, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.27-2.21 (br m, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).



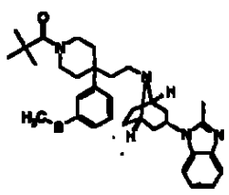
Tert-butil endo 4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-[3-(metiltio)fenil]piperidina-1-carboxilato se prepara como se describe en el ejemplo 16f del producto obtenido en la etapa previa (1.14 g, 3.26 mmol) y purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-5% metanol en diclorometano para proporcionar una espuma rígida (0.70 g, 37.3%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, 1H, J=7 Hz), 7.34-7.08 (m, 7H), 4.70-4.65 (m, 1H), 3.75-3.65 (br m, 2H), 3.35-3.21 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.24-2.18 (m, 2H), 1.99-1.66 (m, 12H), 1.47 (s, 9H). ES-LCMS m/z 575 $(M+H)^+$.



Endo dihidrocloruro 2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{4-[3-(metiltio)fenil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola se prepara y usa sin purificación como se describe en el ejemplo 16g del producto obtenido en la etapa previa (0.70 g, 1.217 mmol) para proporcionar sólido blancuzco (0.353 g, 100%).



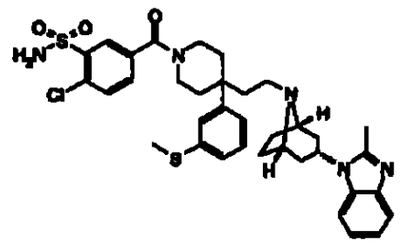
Endo 1-[(1R,5S)-8-(2-{1-(2,2-dimetil propanoil)-4-[3-(metiltio)fenil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola se prepara como se describe en el ejemplo 16 del producto obtenido en la etapa previa (100 mg, 0.1826 mmol), utilizando 3 equivalentes de trietilamina y purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-5% metanol en diclorometano para proporcionar aceite sin color (64 mg, 63 %). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, 1H, J=6.9 Hz), 7.36-7.09 (m, 7H), 4.68-4.60 (m, 1H), 3.98-3.93 (br m, 2H), 3.36-3.29 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.33-2.18 (m, 2H), 1.97-1.60 (m, 12H), 1.29 (s, 9H). HRMS m/z (M+H) 559.3471 Cal., 559.3464 Obs.



Ejemplo 707

Ejemplo 708

endo 2-cloro-5-({4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-[3-(metiltio)fenil]piperidin-1-il]carbonil)benceno sulfonamida

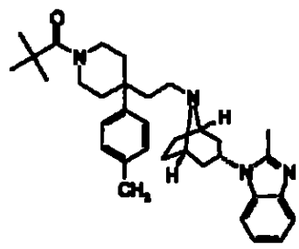


El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 719 de dihidrocloruro intermedio descrito en el ejemplo 707 (200 mg, 0.365 mmol) y purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 3.75-7.50% metanol en diclorometano con 0.25% hidróxido de amonio para proporcionar sólido blanco (110 mg, 44%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, J=6.9Hz), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.28-7.15 (m, 4H), 7.08 (d, 1H, J=7.6 Hz), 5.44 (br s, 2H), 4.71-4.60 (m, 1H), 4.25-4.18 (br m, 1H), 3.58-3.50 (br m, 1H), 3.40-3.27 (br m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.46-2.36 (m, 3H), 2.25-2.16 (br m, 1H), 2.06-1.62 (m, 12H). HRMS m/z $(M+H)^+$ 692.2496 Cal., 692.2520 Obs.

Ejemplo 709

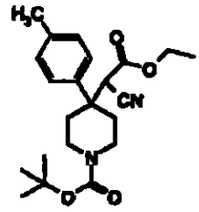
endo 1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-(4-

metilfenil)piperidin-4-il]etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



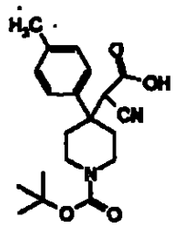
El compuesto del título se sintetiza de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 16 con un 4-metil en lugar de una substitución de 3-cloro en el anillo de fenilo.

Tert-butil 4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4-(4metilfenil)piperidina-1-carboxilato.



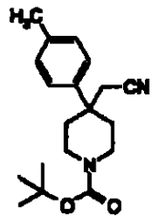
Este intermedio se prepara como se describe en el ejemplo 16b de 4-bromotolueno (11.97 g, 70 mmol) y utilizando tetrahidrofuran en lugar de éter como un solvente y se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 9:1-6:1Hexano-acetato de etilo para proporcionar producto aceitoso (5.32 g, 81%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28-7.20 (m, 4H), 4.03-3.92 (m, 4H), 3.57 (s, 1H), 2.93-2.84 (m, 2H), 2.63-2.51 (br m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.05 (t, 3H, J=7.1Hz). ES-LCMS m/z 287 (M-BOC+H)$^+$.

Ácido *[1-(tert-butoxicarbonil)-4-(4-metilfenil)piperidin-4-il](ciano)acético.*



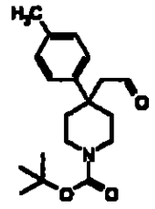
Este intermedio se prepara y usa sin purificación como se describe en el ejemplo 16c del producto obtenido en la etapa previa (5.32 g, 13.76 mmol) para proporcionar espuma rígida (4.93 g, 100%). ES-LCMS m/z 259 (M- BOC+H).

Tert-butil 4-(cianometil)-4-(4-metilfenil)piperidina-1-carboxilato.



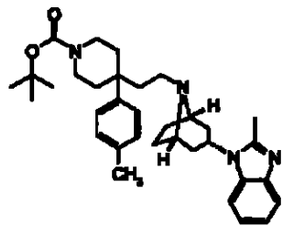
Este intermedio se prepara como se describe en el ejemplo 16d del producto obtenido en la etapa previa (4.93 g, 13.76 mmol) para proporcionar a aceite espeso (3.51 g, 81%). ^{1}H-NMR (300 MHz,'$CDCl_3$) δ 7.28-7.21 (m, 4H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.37 (s, 3H)2.35-2.31 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). ES-LCMS m/z 215 $(M\text{-}BOC+H)^+$.

Tert-butil 4-(4-metilfenil)-4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato.



Este intermedio se prepara como se describe en el ejemplo 16e del producto obtenido en la etapa previa (1.55 g, 4.93 mmol) para proporcionar un aceite (1.28g, 82%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.40 (t, 1H, J=2.9 Hz), 7.28-7.11 (m, 4H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.36-2.21 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). ES-LCMS m/z 218 $(M\text{-}BOC+H)^+$.

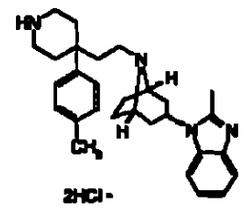
Tert-butil endo 4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil3-4-(4-metilfenil)piperidina-1-carboxilato.



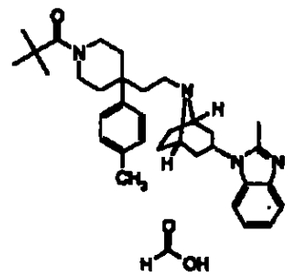
Este intermedio se prepara como se describe en el ejemplo 16f del producto obtenido en la etapa previa (0.60 g, 1.89 mmol) y purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 2-5% metanol en diclorometano para proporcionar una espuma rígida (0.61 g, 59%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, 1H, J=7.1Hz), 7.33-7.12 (m, 7H), 4.71-4.65 (m, 1H),

3.75- 3.62 (m, 2H), 3.40-3.19 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.48-2.25 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.22-2.09 (m, 2H), 2.05-1.60 (m, 12H), 1.45 (s, 9H). ES-LCMS m/z 543 $(M+H)^+$.

Endo dihidrocloruro 2-metil-1-((1R,5S)-8-{2-[4-(4-metil fenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola.



Este intermedio se prepara y usa sin purificación, como se describe en el ejemplo 16g del producto obtenido en la etapa previa (0.61 g, 1.124 mmol) para proporcionar a sólido blanco (0.579 g, 100%).



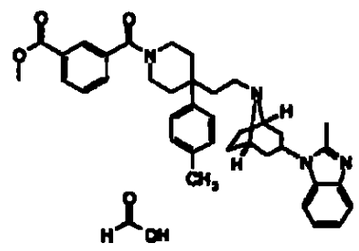
La sal de ácido fórmico 1:1 del compuesto del título del ejemplo 709 endo 1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-(4-metilfenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola se prepara como se describe en el ejemplo 16 del producto obtenido en la etapa previa (100 mg, 0.194 mmol), utilizando 3.2 equivalentes de trietilamina y se purifica por Método A de Purificación de Placa para proporcionar una espuma rígida (26.65

mg, 26 %). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 7.71 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.30-7.16 (m, 7H), 6.20-5.80 (br s, 1H), 4.94-4.88 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.51-3.43 (m, 2H), 3.33- 3.20 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.27-1.72 (m, 14H), 1.28 (s, 9H). HRMS m/z (M+H) 527.3750 Cal., 527.3745 Obs.

Ejemplo 710

Sal de ácido fórmico (1:1) de endo metil 3-{[4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil} benzoato

A una solución del intermedio de dihidrocloruro obtenido en el Ejemplo 709

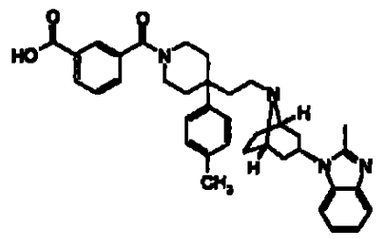


(250 mg, 0.485 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se agrega isoftalato de metilhidrógeno (87.4 mg, 0.485 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0.27 ml, 1.55 mmol) y haxafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1, 3, 3-tetrametiluronio (184.3 mg, 0.485 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 4h. Enfría por la adición de una solución de bicarbonato de sodio saturado y extrae con acetato de etilo (3x5 ml). La capa orgánica se enjuaga con salmuera y concentra. El producto se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente

de 2.5-5% metanol en diclorometano. Purificación adicional se lleva a cabo por Método A de Purificación de Placa para proporcionar producto sólido (72.2 mg, 23%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (br s, 1H), 8.12-8.05 (m, 2H), 7.71 (d, 1H, J=7.3 Hz), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.50 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.30-7.23 (m, 7H), 4.96-4.83 (m, 1H), 4.30-4.17 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89-3.80 (m, 4H), 3.43-3.27 (m, 3H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.35-1.92 (m, 12H). HRMS m/z $(M+H)^+$ 605.3492 Cal., 605.3479 Obs.

Ejemplo 711

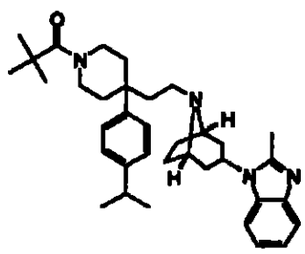
endo ácido 3-{[4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil}benzóico



El compuesto del título se prepara como se describe en el ejemplo 718 del producto obtenido en el ejemplo 710 (43 mg, 0.0673 mmol) para proporcionar un sólido blanco (35.5 mg, 89.3%). ^{1}H-NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.15-8.11 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 4H), 7.38-7.19 (m, 6H), 5.23-5.13 (m, 1H), 4.23-4.10 (br m, 2H), 3.61-3.57 (br m, 1H), 3.40-3.28 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.42-2.15 (m, 9H), 2.38 (s, 3H), 2.05-1.75 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ 591.3335 Cal., 591.3363 Obs.

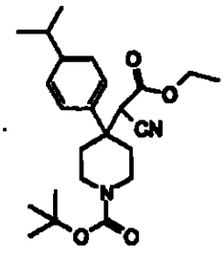
Ejemplo 712

endo 1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-(4-isopropilfenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



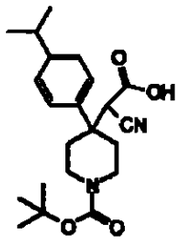
El compuesto del título se sintetiza de acuerdo a los métodos señalados en el ejemplo 16 con un 4-isopropil en lugar de una substitución de 3-cloro en el anillo de fenilo.

Tert-butil 4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4-(4-isopropilfenil)piperidina-1-carboxilato.



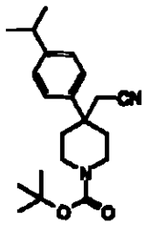
Este intermedio se prepara y usa sin purificación adicional como se describe en el ejemplo 16b de 1-bromo-4-isopropilbenceno (10.25 g, 51.48 mmol) y purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano-acetato de etilo 9:1-6:1 para proporcionar 3.98g de producto de aceite (56% producción). ES-LCMS m/z 413 $(M+Na)^+$.

Ácido [1-(Tert-butoxicarbonil)-4-(4-isopropilfenil)piperidin-4-il](ciano)acético.



Este intermedio se prepara y usa sin purificación adicional como se describe en el ejemplo 16c del producto obtenido en la etapa previa (3.98 g, 9.60 mmol) utilizando isopropanol en lugar de etanol para proporcionar 3.71 g de aceite (100%). ES-LCMS m/z 409 $(M+Na)^+$.

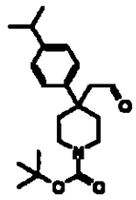
Tert-butil 4-(cianometil)-4-(4-isopropil fenil)piperidina-1-carboxilato.



Este intermedio se prepara como se describe en el ejemplo 16d del producto de la etapa previa (3.71 g, 9.60 mmol) y purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 10-20% acetato de etilo en hexano para proporcionar un aceite que se solidifica en permanencia (2.62 g, 78%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26-7.29 (m, 4H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.17-3.05 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.46-2.32 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

585

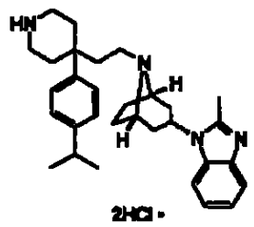
Tert-butil 4-(4-isopropilfenil)-4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato.



Este intermedio se prepara como se describe en el ejemplo 16e del producto obtenido en la etapa previa (2.62 g, 7.65 mmol) para proporcionar 1.53 g de un aceite (58%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.40 (t, 1H, J=2.9 Hz), 7.30-7.20 (m, 4H) 3.66-3.61 (br m, 2H), 3.35-3.22 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.64 (d, 2H, J=2.9 Hz), 2.26-2.21 (br m, 2H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.46 (s, 9H) 1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H). ES-LCMS m/z 368 $(M+Na)^+$.

tert-butil endo 4-(4-isopropilfenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidina-1-carboxilato. Este intermedio se prepara como se describe en el ejemplo 16f del producto obtenido en la etapa previa (0.30 g, 0.868 mmol) y purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 2-4% metanol en diclorometano para proporcionar una espuma rígida (0.23 g, 60%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, 1H, J=7 Hz), 7.33-7.19 (m, 7H), 4.75-4.65 (m, 1H), 3.84- 3.65 (m, 2H), 3.39-3.22 (m, 4H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.16-2.09 (m, 2H), 2.05-1.87 (m, 10H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.27 (s, 3H). ES-LCMS m/z 571 $(M+H)^+$.

Endo dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(4-isopropilfenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola.

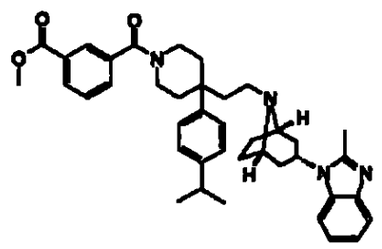


Este intermedio se prepara y usa sin purificación adicional como se describe en el ejemplo 16g del producto obtenido en la etapa previa (0.23 g, 0.403 mmol) para proporcionar 0.219 g de un sólido blanco (100%). ES-LCMS m/z 443 $(M+H)^+$.

Endo 1-((1R,5S)-8-2-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-(4-isopropilfenil)piperidin-4-il]etil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (ejemplo 712). El compuesto del título se prepara como se describe en el ejemplo 16 del intermedio de dihidrocloruro del ejemplo 711 (70 mg, 0.1287 mmol), utilizando 3.2 equivalentes de trietilamina y purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 2-4% metanol en diclorometano con 0.1 % hidróxido de amonio para proporcionar 49.7 mg de aceite sin color. (70%). ^{1}H-NMR (300 MHz, CDl_3) δ 7.68 (d, 1H, J=7.0 Hz), 7.33-7.16 (m, 7H), 4.78-4.60 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.36-3.20 (m, 4H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.24-2.19 (m, 2H), 1.96-1.73 (m, 10H), 1.66-1.64 (m, 2H), 1.29 (s, 9H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). HRMS m/z (M+H) 555.4063 Cal., 555.4072 Obs.

Ejemplo 713

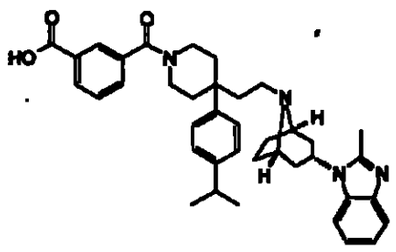
endo metil 3-[(4-(4-isopropilfenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]benzoato



El compuesto del título se prepara como se describe en el ejemplo 719 del dihidrocloruro descrito en el ejemplo 711 (70 mg, 0.1287 mmol) e isoftalato de metilhidrógeno (23.2 mg, 0.1287 mmol) y purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 2.5-5% metanol en diclorometano para proporcionar un sólido beige (46 mg, 56.4%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11-8.03 (m, 2H), 7.70 (d, 1H, J=7 Hz), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.33-7.15 (m, 7H), 4.71-4.60 (m, 1H), 4.30-4.20 (br s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.45-3.20 (m, 4H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.45-2.19 (m, 4H), 1.97-1.59 (m, 13H), 1.30 (s, 3H), 1.28 (s, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ 633.3804 Cal., 633.3801 Obs.

Ejemplo 714

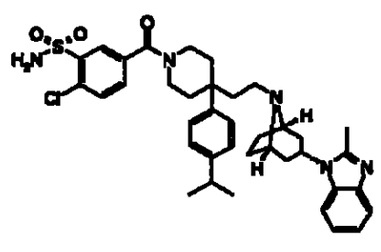
endo ácido 3-[(4-(4-isopropilfenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]benzóico



El compuesto del título se prepara como se describe en el ejemplo 718 del compuesto del título en el ejemplo 713 (31 mg, 0.049 mmol) y purifica por Método A de Purificación de Placa para proporcionar sólido blanco (10.4 mg, 34.3%). ^{1}H-NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8.31 (s, 1H), 8.14 (t, 1H, J=3.3 Hz), 8.05 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 3H), 7.49 (d, 1H, J=6.7 Hz), 7.37-7.22 (m, 5H), 5.19-5.12 (m, 1H), 4.19-4.15 (br m, 2H), 3.89-3.82 (br m, 2H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.39-3.27 (m, 4H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.77-2.67 (br m, 2H), 2.59-2.45 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.37-1.80 (m, 10H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ 619.3648 Cal., 619.3647 Obs.

Ejemplo 715

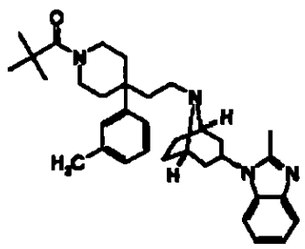
endo 2-cloro-5-[(4-(4-isopropilfenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il))carbonil]benceno sulfonamida



El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 719 de dihidrocloruro intermedio descrito en el ejemplo 711 (100 mg, 0.184 mmol) y purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 2-4% metanol en diclorometano con 1 % hidróxido de amonio para proporcionar un sólido blancuzco (43.2 mg, 34%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, J=7Hz), 7.61-7.52 (m, 3H), 7.33-7.13 (m, 6H), 5.42 (br s, 2H), 4.67-4.61 (m, 1H), 4.24-4.18 (br m, 1H), 3.55-3.42 (br m, 1H), 3.38-3.20 (br m, 4H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 4H), 2.27-2.21 (br m, 1H), 1.98-1.70 (m, 11H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ 688.3088 Cal., 688.3079 Obs.

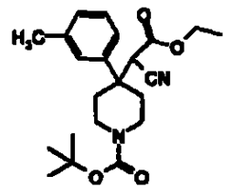
Ejemplo 716

endo 1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-(3-metilfenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



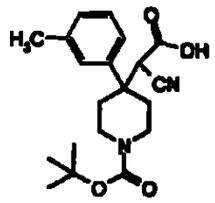
El compuesto del título se sintetiza de acuerdo a los métodos señalados en el ejemplo 16 con un 3-metil en lugar de una substitución de 3-cloro en el anillo de fenilo.

Tert-butil 4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4-(3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato.



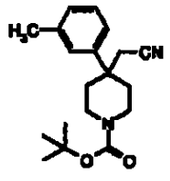
Este intermedio se prepara y usa sin purificación adicional como se describe en el ejemplo 16b de 3-bromotolueno (11.97 g, 70 mmol) para proporcionar 6.13g de un aceite (93.4%). ES-LCMS m/z 287 $(M\text{-}BOC+H)^+$.

Ácido [1-(Tert-butoxicarbonil)-4-(3-metilfenil)piperidin-4-il](ciano)acético.



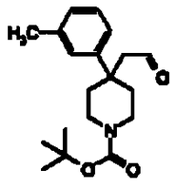
Este intermedio se prepara como se describe en el ejemplo 16c del producto obtenido en la etapa previa (6.13 g, 15.86 mmol) y se utilizó sin purificación adicional para proporcionar 5.68 g de un aceite (100%). ES-LCMS m/z 259 $(M\text{-}BOC+H)^+$.

Tert-butil4-(cianometil)-4-(3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato.



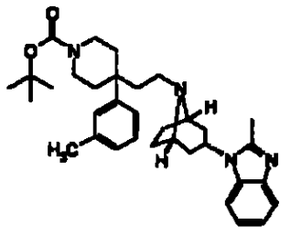
Este intermedio se prepara como se describe en el ejemplo 16d del producto obtenido en la etapa previa (5.68 g, 15.86 mmol) para proporcionar 2.66 g de un aceite (2.66 g, 53.3%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.28 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 3H) 3.82-3.72 (m, 2H), 3.13-3.04 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.39 (s, 3H)2.37-2.31 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). ES-LCMS m/z 215 $(M\text{-}BOC+H)^+$.

Tert-butil 4-(3-metilfenil)-4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato.



Este intermedio se prepara como se describe en el ejemplo 16e del producto descrito en la etapa previa (2.66 g, 8.46 mmol) para proporcionar 2.24g de un aceite (83%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.39 (t, 1H, J=2.9 Hz), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.20-7.07 (m, 3H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H), 2.64 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.27-2.21 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

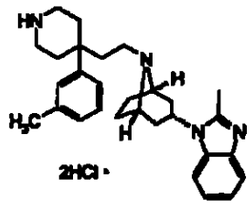
Tert-butil endo-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-(3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato.



592

Este intermedio se prepara como se describe en el ejemplo 16f del producto obtenido en la etapa previa (0.60 g, 1.89 mmol) y purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 5% metanol en diclorometano para proporcionar 0.58 g de una espuma rígida (0.58 g, 57%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70-7.68 (d, 1H, J=7 Hz), 7.34-7.04 (m, 7H), 4.73-4.63 (m, 1H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.30-3.21 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.46-2.32 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.18-2.09 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 6H), 1.85-1.75 (m, 4H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.44 (s, 9H). ES-LCMS m/z 543 $(M+H)^+$.

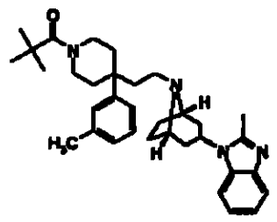
Endo dihidrocloruro 2-metil-1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-metil fenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola.



Este intermedio se prepara y usa sin purificación adicional como se describe en el ejemplo 16g del producto obtenido en la etapa previa (0.58 g, 1.068 mmol) para proporcionar 0.55g de un sólido blanco (100%). ES-LCMS m/z 443 $(M+H)^+$.

Ejemplo 716

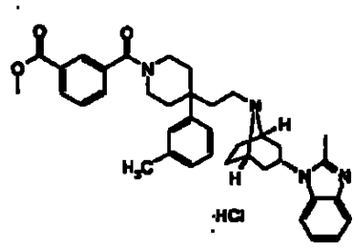
endo 1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-(3-metilfenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



El compuesto del título se prepara como se describe en el ejemplo 16 del producto obtenido en la etapa previa (100 mg, 0.194 mmol), utilizando 3.2 equivalentes de trietilamina para proporcionar 33 mg de un aceite sin color (32%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, 1H, J=7.1Hz), 7.33-7.06 (m, 7H), 4.70-4.50 (m, 1H), 3.99-3.94 (m, 2H), 3.36-3.20 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.24-2.20 (m, 2H), 1.96-1.60 (m, 12H), 1.30 (s, 9H). HRMS m/z $(M+H)^+$ 527.3750 Cal., 527.3769 Obs.

Ejemplo 717

endo hidrocloruro metil 3-{[4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-(3-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil benzoato

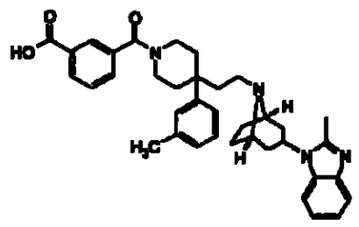


A una solución de metil hidrógeno isoftalato (70 mg, 0.3879 mmol) en diclorometano (4 ml) se agrega hidrocloruro 1-[3-

(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (74.36 mg, 0.3879 mmol), 1-hidroxibenzo-triazola (52.42 mg, 0.3879 mmol), endo dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola 11 (200 mg, 0.3879 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.225 ml, 1.29 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, 10% ácido cítrico (5 ml) se agrega a la mezcla y extrae con diclorometano (2 x 10 ml). La fase orgánica combinada se enjuaga con agua (10 ml) y seca sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la evaporación del solvente el producto se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 2% metanol en diclorometano y después se trata con solución 4M HCl-dioxano (1.2 ml) para proporcionar endo hidrocloruro metil 3-{[4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-(3-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil} benzoato como una espuma blanca rígida (94 mg, 38%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12.19 (br s, 1H), 8.11-8.03 (m, 2H), 7.70-7.48 (m, 3H), 7.31-7.11 (m, 7H), 4.69-4.60 (m, 1H), 4.21-4.19 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.61-3.29 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.43-2.25 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.18-2.15 (m, 2H), 1.96-1.76 (m, 10H), 1.67-1.60 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ 605.3524 Cal., 605.3484 Obs.

Ejemplo 718

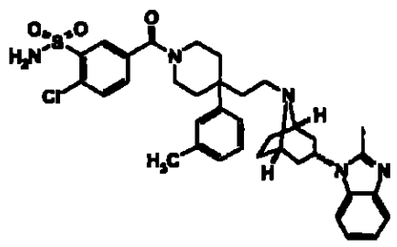
Endo ácido 3-{[4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-(3-metilfenil)piperidin-1-il] carbonil}benzóico



A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 717 (51 mg, 0.0795 mmol) en una mezcla 1:1 de éter dietilo-metanol (2ml), se agrega una 2M solución de hidróxido de sodio (0.3 ml). La mezcla de reacción se calienta a 50°C por 30 minutos y se deja enfriar a temperatura ambiente. Una solución de 1 N ácido hidroclórico se agrega para ajustar el pH a 5 y la mezcla resultante se extrae con diclorometano (3x5 ml). Después de secar sobre sulfato de sodio, la solución se concentra para proporcionar 42.5 mg de una espuma blanca rígida (90.4%). ^{1}H-NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8.12-8.08 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.57-7.44 (m, 4H), 7.36-7.15 (m, 5H), 7.10 (d, 1H, J=7.1Hz), 5.00-4.82 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.58-3.49 (m, 3H), 3.43-3.33 (m, 3H), 2.61-2.40 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.15-1.95 (m, 10H), 1.90-1.78 (m, 2H). HRMS m/z (M+H)$^+$ 591.3313 Cal., 591.3345 Obs.

Ejemplo 719

endo 2-cloro-5-{[4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-(3-metilfenil)piperidin-1-il]ilcarbonil}benceno sulfonamida



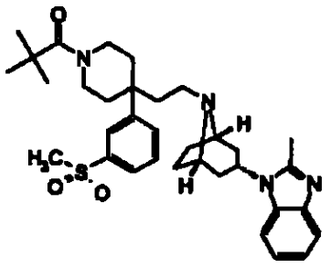
A una solución de endo dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (200 mg, 0.3879 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.5 ml) se agrega ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzóico (91.4 mg, 0.3879 mmol), trietilamina (0.163 ml, 1.1637 mmol) y haxafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (162.2 mg, 0.4267). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 2h. Agua se agrega hasta que se forma un precipitado, después de la filtración el sólido resultante se enjuaga con solución de bicarbonato de sodio saturado (10 ml) y agua (10 ml). El producto se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 5% metanol en diclorometano con 0.5% hidróxido de amonio para proporcionar endo 2-cloro-5-{[4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-(3-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil} bencenosulfonamida como un sólido blanco (115 mg, 45%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92-7.83 (m, 1H), 7.74-7.66 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 1H), 7.33-7.07 (m, 8H), 5.44 (br s, 2H), 4.69-4.62 (m, 1H), 4.35-4.23 (m, 1H), 3.42-3.16 (m, 6H), 2.55 (s, 3H), 2.45-2.30 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.05-1.60

597

(m, 12H). HRMS m/z $(M+H)^+$ 660.2775 Cal., 660.2772 Obs.

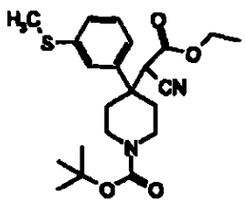
Ejemplo 720

endo 1[(1R,5S)-8-(2-f1-2,2-dimetilpropanoil)-4-[3-(metilsulfonil)fenil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



Compuesto del título en el ejemplo 720 se sintetiza de acuerdo a los métodos señalados en el ejemplo 16 con un 3-metilsulfonil en lugar de una substitución de 3-cloro en el anillo de fenilo.

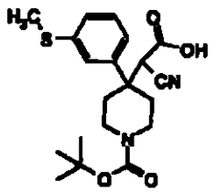
Tert-butil 4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4-[3-(metiltio)fenil]piperidina-1-carboxilato.



Este intermedio se prepara como se describe en el ejemplo 16b de 3-bromotioanisola (4.56 g, 22.45 mmol) y utilizando tetrahidrofuran en lugar de éter dietilo como un solvente y purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 9:1-6:1Hexano-acetato de etilo para proporcionar tert-butil 4-(1-

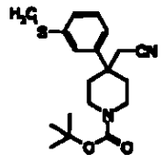
ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4-[3-(metiltio)fenil]piperidina-1-carboxilato como un aceite (1.61 g, 71%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.14 (m, 4H), 4.01-3.82 (m, 4H), 3.59 (s, 1H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.62-2.50 (m, 2H), 2.51 (s, 3H)2.17-1.97 (m, 2H), 1.46 (m, 9H). ES-LCMS m/z 417 $(M-H)^-$.

Ácido {1-(tert-butoxicarbonil)-4-3-(metiltio)fenil]piperidin-4-il}(ciano)acético.



Este intermedio se prepara y usa sin purificación adicional como se describe en el ejemplo 16c del producto obtenido en la etapa previa (1.61 g, 3.846 mmol) para proporcionar 1.50g de un aceite (100%).

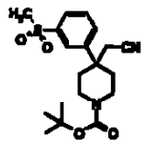
Tert-butil 4-(cianometil)-4-[3-(metiltio)fenil]piperidina-1-carboxilato.



Este intermedio se prepara como se describe en el ejemplo 16d del producto de la etapa previa (1.50 g, 3.846 mmol) y se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 10-20% etil acetato en hexano para proporcionar 1.13 g de un aceite (producción 85%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-

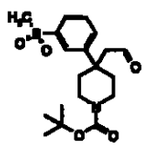
7.15 (m, 4H), 3.80-3.70 (br m, 2H), 3.14-3.06 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.35-2.30 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

Tert-butil 4-(cianometil)-4-3-(metilsulfonil)fenil]piperidina-1-carboxilato.



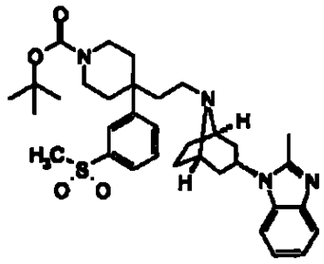
A una solución del producto de la etapa previa (1.13 g, 3.26 mmol) en diclorometano (5 mml) enfriada en un baño frío a 0°C, se agrega una solución de ácido m-cloroperbenzóico (1.46 g, 8.48 mmol) en diclorometano (15 ml) gota a gota. La mezcla se agita a 0°C por 1H y un 5% de solución de tiosulfato de sodio en bicarbonato de sodio saturado (50 ml) se agrega entonces. La mezcla resultante se deja agitar a temperatura ambiente por 30 minutos y extrae con diclorometano (50 ml). La fase orgánica combinada se enjuaga con 1 N NaOH (2x30 ml), agua (2x20 ml), seca sobre sulfato de sodio anhídro y concentra El solvente para proporcionar tert-butil 4-(cianometil)-4-[3-(metilsulfonil)fenil]piperidina-1-carboxilato como una espuma rígida (1.05 g, 85%). AP-LCMS m/z 279 $(M\text{-}BOC+H)^+$. Este material se utilizó sin purificación adicional.

Tert-butil 4-[3-(metilsulfonil)fenil]-4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato.



Este intermedio se prepara como se describe en el ejemplo 16e del producto obtenido en la etapa previa (1.05 g, 2.774 mmol) para proporcionar 0.69g de una espuma rígida (producción 65%), que se utilizó además sin purificación adicional. AP-LCMS m/z 282 $(M\text{-}BOC+H)^+$.

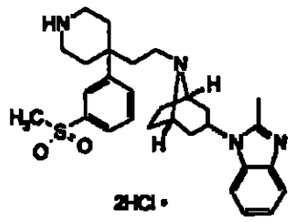
Tert-butil endo 4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4- 3-(metilsulfonil)fenil]piperidina-1-carboxilato.



Este intermedio se prepara como se describe en el ejemplo 16f del producto obtenido en la etapa previa (0.69 g, 1.808 mmol) y purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 5% metanol en diclorometano para proporcionar 0.37 g de un aceite (producción 34%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.70-7.61 (m, 3H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 4.68-4.61 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 2H), 3.32-3.21 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.50-2.38 (m, 2H), 2.25-2.17 (m, 2H), 2.05-1.78 (m, 8H), 1.70-1.57 (m, 4H), 1.45 (s, 9H). ES-LCMS m/z 607 $(M+H)^+$.

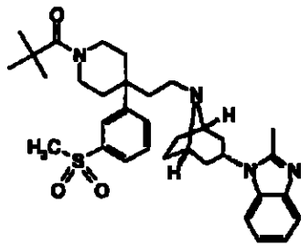
Tert-butil endo dihidrocloruro 4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-[3-

(metilsulfonil)fenil]piperidina-1-carboxilato.



Este intermedio se prepara como se describe en el ejemplo 16g del producto de la etapa previa (0.37 g, 0.6097 mmol) para proporcionar el dihidrocloruro como sólido blanco (0.353 g, 100%). ES-LCMS m/z 507 $(M+H)^+$. Este material se utilizó sin purificación adicional.

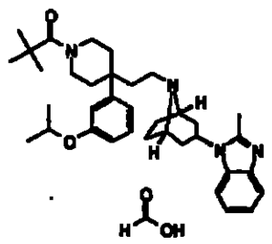
Endo 1-[(1R,5S)-8-(2-{1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-[3-(metilsulfonil)fenil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola.



El compuesto del título en el ejemplo 720 se prepara como se describe en el ejemplo 16 del producto obtenido en la etapa previa (100 mg, 0.1725 mmol), utilizando 3.2 equivalentes de trietilamina para proporcionar 65.4 mg de un aceite sin color (producción 64 %). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.70-7.60 (m, 3H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H),

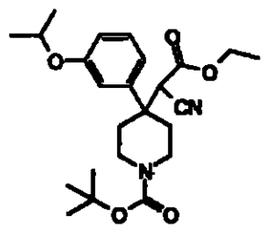
4.71-4.58 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 2H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.30-2.18 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 10H), 1.75-1.58 (m, 3H), 1.41 (s, 9H). HRMS m/z (M+H) 591.3369 Cal., 591.3369 Obs.

Ejemplo 721



Sal de ácido fórmico de endo1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-(3-isopropoxifenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (1:1) se sintetiza de acuerdo a los métodos señalados en el ejemplo 16 con un 3-isopropoxi en lugar de una substitución de 3-cloro en el anillo de fenilo.

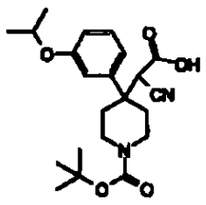
Tert-butil 4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4-(3-isopropoxifenil)piperidina-1-carboxilato.



Este intermedio se prepara como se describe en el ejemplo 16b de 1-bromo-3-isopropoxibenceno (10 g, 46.5 mmol) utilizando tetrahidrofuran en lugar de éter dietilo como un solvente y

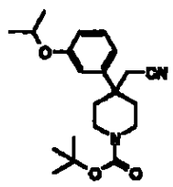
purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo 9:1-6:1 en hexano para proporcionar 4.68 g de un aceite (producción 70%). ES-LCMS m/z 453 $(M+Na)^+$. Este material se utilizó sin purificación adicional.

Ácido [1-(Tert-butoxicarbonil)-4-(3-isopropoxifenil)piperidin-4-il](ciano)acético.



Este intermedio se prepara y usa sin purificación adicional como se describe en el ejemplo 16c del producto obtenido en la etapa previa (4.68 g, 10.87 mmol) para proporcionar 4.37g de un aceite (producción 100%). ES-LCMS m/z 303 $(M- BOC+H)^+$.

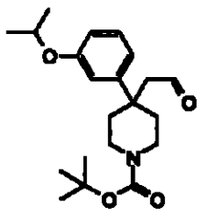
Tert-butil 4-(cianometil)-4-(3-isopropoxifenil)piperidina-1-carboxilato.



Este intermedio se prepara como se describe en el ejemplo 16d del producto obtenido en la etapa previa (4.37 g, 10.87 mmol) y purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 10-20% acetato de etilo en hexano para proporcionar 2.45 g de un aceite (producción 62.5%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (t, 1H, J=8 Hz), 6.93 (d, 1H, J=7.9 Hz), 6.89 (s,

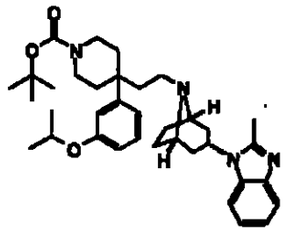
1H), 6.83 (d, 1H, J=5.9 Hz), 4.61-4.53 (m, 1H), 3.81-3.72 (br m, 2H), 3.12-3.04 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.34-2.29 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s, 3H). ES-LCMS m/z 259 (M-BOC+H)$^+$.

Tert-butil 4-(3-isopropoxifenil)-4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato.



Este intermedio se prepara y usa sin purificación adicional como se describe en el ejemplo 16e del producto obtenido en la etapa previa (2.45 g, 6.834 mmol) para proporcionar 1.96 g de un aceite (producción 79.3%).

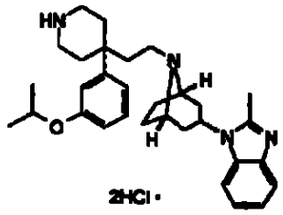
Tert-butil endo 4-(3-isopropoxifenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidina-1-carboxilato.



Este intermedio se prepara como se describe en el ejemplo 16f del producto obtenido en la etapa previa (1.96 g, 5.422 mmol) y purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10% metanol en diclorometano para

proporcionar 1.42g de una espuma rígida (producción 46.4%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.30-7.15 (m, 3H), 6.93-6.70 (m, 4H), 4.74-4.61 (br m, 1H), 4.59-4.53 (m, 1H), 3.68-3.64 (br m, 2H), 3.35-3.00 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.57-2.41 (m, 2H), 2.20-2.15 (m, 2H), 2.05-1.60 (m, 12H), 1.46 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

Endo dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-isopropoxifenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola.



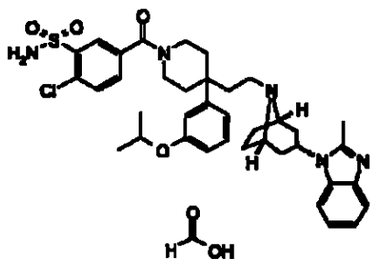
Este intermedio se prepara y usa sin purificación como se describe en el ejemplo 16g del producto obtenido en la etapa previa (1.42 g, 2.42 mmol) para proporcionar 1.32 g de una espuma rígida (producción 97.5%). ES-LCMS m/z 487 $(M+H)^+$.

Sal de ácido fórmico de endo 1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-(3-isopropoxifenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola. El compuesto del título en el ejemplo 721 se prepara como se describe en el ejemplo 16 del producto obtenido en la etapa previa (100 mg, 0.179 mmol), utilizando 3 equivalentes de trietilamina y purifica por Método A de Purificación de Placa para proporcionar 21.2 mg de un aceite sin color (producción 21 %). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (s, 1H), 7.70 (d,

1H, J=7.2 Hz), 7.32-7.15 (m, 4H), 6.93-6.78 (m, 3H), 4.85-4.76 (m, 1H), 4.62-4.54 (m, 1H), 3.98-3.93 (br m, 2H), 3.46-3.40 (br m, 2H), 3.36-3.28 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.57-2.46 (m, 2H), 2.21-1.73 (m, 14H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.30 (s, 9H). HRMS m/z (M+H) 571.4012 Cal., 571.4014 Obs.

Ejemplo 722

Sal de ácido fórmico (1:1) de endo 2-cloro-5-[(4-(3-isopropoxifenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida

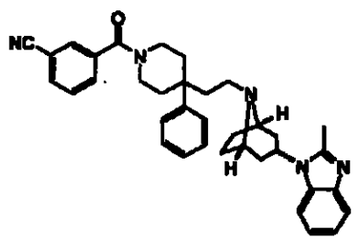


El compuesto del título en el ejemplo 722 se prepara como se describe en el Ejemplo 719 de dihidrocloruro descrito en el ejemplo 721 (200 mg, 0.357 mmol) y purifica por Método A de Purificación de Placa para proporcionar una 1:1 sal de un ácido fórmico y endo 2-cloro-5-[(4-(3-isopropoxifenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida como un sólido blancuzco (34 mg, 13%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.62-7.53 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.87-6.80 (m, 3H), 4.83-4.77 (m, 1H), 4.65-4.52 (m, 1H), 4.22-4.19 (br m, 1H), 3.50-3.27 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.56-2.46

(m, 2H), 2.20-1.83 (m, 15H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ 704.3037 Cal., 704.3055 Obs.

Ejemplo 723

endo 3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil)-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzonitrilo

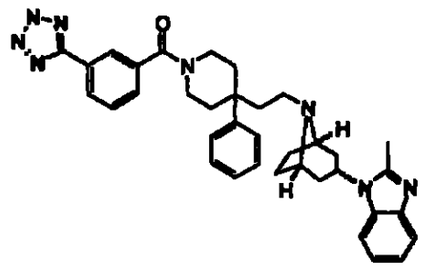


A una solución de 1,1'-carbonildiimidazola (68.1 mg, 0.42 mmol) y ácido 3-cianobenzóico (51.5 mg, 0.35 mmol) en diclorometano (6 ml) se agrega endo 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]=8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola II y se convierte en la base libre (0.15 g, 0.35 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente por 4h y agua (5 ml) se agregan entonces. La mezcla resultante se extrae con diclorometano (3x5 ml) y enjuaga con bicarbonato de sodio saturado (1x5 ml) y salmuera (1x5 ml). Después de secar sobre sulfato de sodio, la solución se concentra y purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 5% metanol en dicloro-metano para proporcionar 70 mg de un aceite sin color (producción 36%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74-7.22 (m, 11H), 7.20-7.13 (m, 2H), 4.69-4.55 (m, 1H), 4.30-4.20 (br m, 1H), 3.40-3.19 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.44-2.37 (m, 3H), 2.34-2.06 (br m, 1H), 1.96-1.84 (m, 11H), 1.65-1.60 (m, 2H). HRMS m/z (M+H)

558.3166 Cal., 558.3252 Obs.

Ejemplo 724

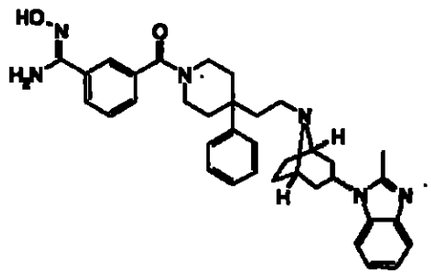
endo 2-metil-1-(1R,5S)-8-(2-{4-fenil-1-[3-(2H-tetraazol-5-il} benzoil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-bénzimidazola



A una solución del compuesto del título del ejemplo 723 (40 mg, 0.0717 mmol) en tolueno (4 ml)) se agrega trimetilsililazida (24.77 mg, 0.215 mmol) y óxido de dibutilestaño (16.18 mg, 0.065 mmol), la mezcla se calienta a reflujo por 15 h, diluye con diclorometano (20 ml), seca sobre sulfato de sodio y concentra. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5-20% metanol en diclorometano para proporcionar endo 2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{4-fenil)-1-[3-(2H-tetraazol-5-il) benzoil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola como un sólido (36 mg, 84%). ^{1}H-NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.18 (d, 1H, J=7.8 Hz), 8.11 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 6H), 7.33-7.22 (m, 3H), 5.01-4.82 (m, 1H), 4.35-4.20 (br m, 1H), 3.85-3.80 (br m, 2H), 3.70- 3.65 (br m, 1H), 3.32-3.27 (m, 2H), 2.73-2.63 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.53-2.50 (m, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.31-1.86 (m, 12H). HRMS m/z (M+H) 601.3211 Cal., 601.387 Obs.

Ejemplo 725

endo N'-hidroxi-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-il)carbonil]bencenocarboximidamida

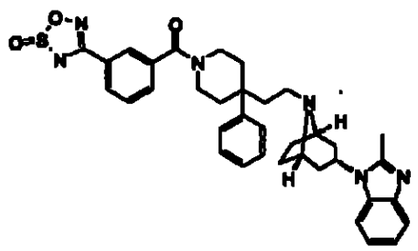


A una suspensión de hidrocloruro de hidroxilamina (1.706 g, 24.55 mmol) en una mezcla de metanol-agua 9:1 (8 ml) se agrega trietilamina (3.42 ml, 24.55 mmol), seguido por el compuesto del título del ejemplo 723 (2.74 g, 4.91 mmol). Después de calentar a reflujo por 1H, un sólido que se precipita se recolecta por filtración para proporcionar endo N'-hidroxi-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-il)carbonil]bencenocarboximidamida (1.49 g, 51.3%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 7.66 (s, 1H), 7.51-7.35 (m, 8H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.15-7.07 (m, 2H), 5.88 (s, 2H), 4.57-4.51 (br m, 1H), 3.91-3.83 (br m, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.26-3.16 (br m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.13-2.09 (br m, 2H), 1.85-1.73 (m, 10H), 1.61-1.58 (br m, 2H). HRMS m/z (M+H) 591.3448 Cal., 591.3458 Obs.

Ejemplo 726

endo 2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{-[3-(2-oxido-3H-1,2,3,5-oxatiadiazol-4-il) benzoil]-4-fenilpiperidin-4-il)etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-

benzimidazola

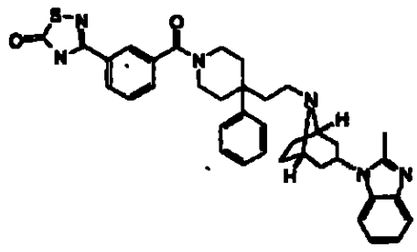


El compuesto del título se prepara (en base al procedimiento de Yasuhesa Kohara, Keiji Kubo, Eiko Imamila, Takeo Wada, Yoshiiuki Inada y Takehiko Naka, "Synthesis and Angiotensin II Receptor Antagonistic Activities de Benzimidazola Derivatives Bearing Ácidic Heterocycles as Novel Tetrazol Bioisosteres. "J. Med. Chem., 39, 5228-5235 (1996)) del producto obtenido en el ejemplo 725 (200 mg, 0.339 mmol) y purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 2.5-15% metanol en diclorometano para proporcionar endo 2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[3-(2-oxido-3H-1,2,3,5-oxaiadiazol-4-il)benzoil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola como un sólido blanco (41 mg, 19 %). ^{1}H-NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8.02 (d, 1H, J=7.3 Hz), 7.96 (s, 1H), 7.60-7.43 (m, 8H), 7.34-7.23 (m, 3H), 4.98-4.89 (m, 1H), 4.30-4.24 (br m, 1H), 3.87-3.84 (br m, 2H), 3.71-3.63 (br m, 1H), 3.36-3.25 (m, 3H), 2.73-2.40 (m, 5H), 2.61 (s, 3H), 2.31-1.92 (m, 9H). HRMS m/z (M+H) 637.2961 Cal., 637.2974 Obs.

Ejemplo 727

endo 3-3-[(4-{2-[(1R,5S-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenil)-1,2,4-

tiadiazol-5(4H)-ona

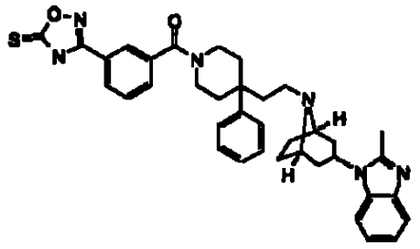


El compuesto del título en el ejemplo 727 se prepara (en base al procedimiento de Yasuhesa Kohara, Keiji Kubo, Elko Imamila, Takeo Wada, Yoshiiuki Inada y Takehiko Naka, "Synthesis and Angiotensin II Receptor Antagonistic Activities de Benzimidazola Derivatives Bearing Ácidic Heterocycles as Novel Tetrazol Bioisosteres. "J. Med. Chem., 39, 5228-5235 (1996)) del producto obtenido en el ejemplo 725 (300 mg, 0.5078 mmol) y purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5-10% metanol en diclorometano para proporcionar endo 3-{3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}-1,2,4-tiadiazol-5(4H)-ona como un aceite espeso (57 mg, 17.7%). ^{1}H-NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8.06 (d, 1H, J=7.6 Hz), 8.00 (s, 1H), 7.82 (br s, 2H), 7.61-7.54 (m, 3H), 7.51-7.46 (m, 3H), 7.30-7.21 (m, 3H), 4.89-4.80 (m, 1H), 4.30-4.18 (br m, 1H), 3.75-3.52 (br m, 3H), 3.36-3.32 (m, 3H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.40-1.81 (m, 14H). HRMS m/z $(M+H)^+$ 633.3011 Cal., 633.3013 Obs.

Ejemplo 728

endo 3-{3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-

azabiciclo[3.2.]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}-1,2,4-oxadiazola-5 (4H)-tiona



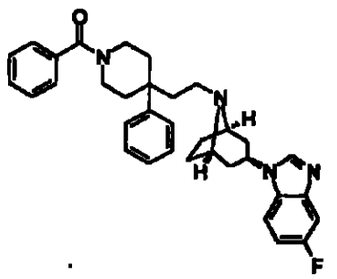
El compuesto del título se prepara (en base al procedimiento de Yasuhesa Kohara, Keiji Kubo, Eiko Imamila, Takeo Wada, Yoshiiuki Inada y Takehiko Naka, "Synthesis and Angiotensin II Receptor Antagonistic Activities de Benzimidazola Derivatives Bearing Ácidic Heterocycles as Novel Tetrazol Bioisosteres. "J. Med. Chem., 39, 5228-5235 (1996)) del producto obtenido en el ejemplo 725 (300 mg, 0.5078 mmol) y purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5-10% metanol en diclorometano para proporcionar endo 3-{3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}-1,2,4-oxadiazola-5 (4H)-tiona como un sólido blanco (32 mg, 10%). ^{1}H-NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8.03 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.96 (s, 1H), 7.59-7.42 (m, 8H), 7.39-7.20 (m, 3H), 4.97-4.88 (m, 1H), 4.25-4.18 (br m, 1H), 3.73-3.25 (br m, 6H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.57-1.83 (m, 914H). HRMS m/z $(M+H)^+$ 633.3011 Cal., 633.2999 Obs.

Ejemplo 729

exo 1-(1R,5S)-8-[2-(1-benzoil-4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-

613

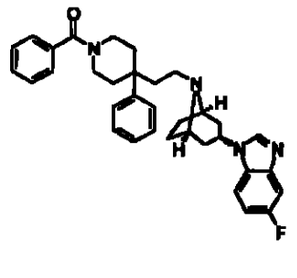
azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-5-fluoro-2-metil-1H-benzimidazola



El compuesto del título se prepara de exo 5-fluoro-2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (200 mg, 0.448 mmol), que se obtiene utilizando química análoga a aquella descrita en la síntesis de exo1-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola como se describe en cualquier parte en esta solicitud, y cloruro de benzoilo (75.6 mg, 0.54 mmol). Los productos se purifican por Método A de Purificación de Placa para proporcionar exo 1-{(1R,5S)-8-[2-(1-benzoil-4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-5-fluoro-2-metil-1H-benzimidazola como un aceite (1 mg, 0.4%). ES-LC/MS (CLND) m/z 551 $(M+H)^+$.

Ejemplo 730

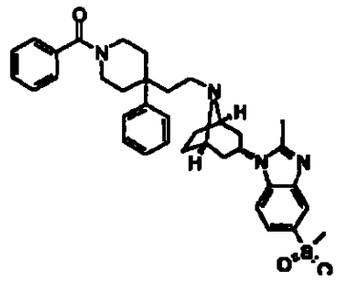
exo 1-{(1R,5S)-8-[2-(1-benzoil-4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-5-fluoro-1H-benzimidazola



El compuesto del título se prepara como se describe en el ejemplo 729 de exo 5-fluoro-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (100 mg, 0.231 mmol), que se obtiene utilizando química análoga a aquella descrita en la síntesis de exo1-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola como se describe en cualquier parte en esta solicitud, y cloruro de benzoilo (35.7 mg, 0.254 mmmol) y purifica por Método A de Purificación de Placa para proporcionar exo 1-{(1R,5S)-8-[2-(1-benzoil-4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-5-fluoro-1H-benzimidazola como un aceite (1 mg, 0.8%). ES-LCMS (CLND) m/z 537 (M+H)+.

Ejemplo 731

exo 1-{(1R,1R,5S)-8-[2-(1-benzoil-4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-5-(metilsulfonil)-1H-benzimidazola

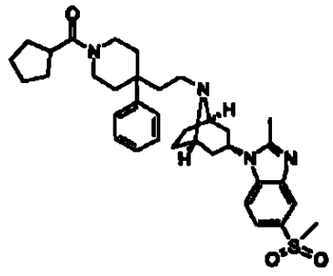


El compuesto del título se prepara de exo 2-metil-5-(metilsulfonil)-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (100 mg, 0.197 mmol), que se obtiene utilizando química análoga a aquella descrita en la síntesis de exo-1-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola como se describe en cualquier parte en esta solicitud, y cloruro de benzoilo

(41.5 mg, 0.296 mmol), purifica por Método A de Purificación de Placa para proporcionar exo 1-{(1R,5S)-8-[2-(1-benzoil-4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-5-(metilsulfonil)-1H-benzimidazola como un aceite (1 mg, 0.8%). ES-LCMS (CLND) m/z 611 (M+H)+.

Ejemplo 732

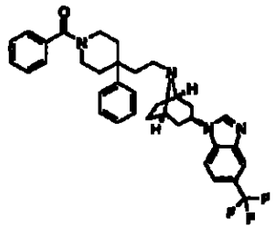
exo 1-((1R,5S)-8-{2-[1-(ciclopentilcarbonil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-5-(metilsulfonil)-1H-benzimidazola



El compuesto del título se prepara de exo 2-metil-5-(metilsulfonil)-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (100 mg, 0.197 mmol), que se obtiene utilizando química análoga a aquella descrita en la síntesis de exo-1-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola como se describe en cualquier parte en esta solicitud, y cloruro carbonil ciclopentano (39.2 mg, 0.296 mmol) y purifica por Método A de Purificación de Placa para proporcionar exo 1-((1R,5S)-8-{2-[1-(ciclopentil)carbonil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-5-(metilsulfonil)-1H-benzimidazola como un aceite (0.9 mg, 0.75%). ES-LCMS (CLND) m/z 603 $(M+H)^+$.

Ejemplo 733

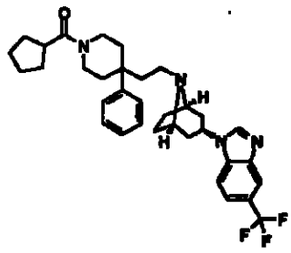
exo 1-{(1R,5S)-8-[2-(1-benzoil-4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il (trifluorometil)-1H-benzimidazola



El compuesto del título se prepara de exo 1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-5-(trifluorometil)-1H-benzimidazola (110 mg, 0.228 mmol), que se obtiene utilizando química análoga a aquella descrita en la síntesis de exo 1-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola como se describe en cualquier parte en esta solicitud, y cloruro de benzoilo (48.1 mg, 0.342 mmol). El crudo se purifica por Método A de Purificación de Placa para proporcionar exo 1-{(1R,5S)-8-[2-(1-benzoil-4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-5-(trifluorometil)-1H-benzimidazola como un aceite (3.4 mg, 2.5%). ES-LCMS (CLND) m/z 587 $(M+H)^+$.

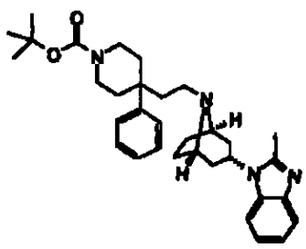
Ejemplo 734

exo1-((1R,5S)-8-{2-[1-(ciclopentilcarbonil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-benzimidazola



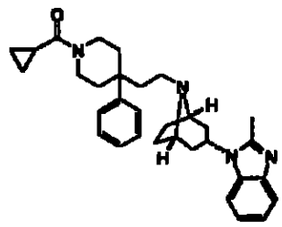
El compuesto del título se prepara de exo 1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-5-(trifluorometil)-1H-benzimidazola (110 mg, 0.228 mmol), que se obtiene utilizando química análoga a aquella descrita en la síntesis de exo 1-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola como se describe en cualquier parte en esta solicitud, y cloruro de ciclopentano carbonil (48.1 mg, 0.342 mmol). El crudo se purifica por Método A de Purificación de Placa para proporcionar exo 1-((1R,5S)-8-{2-[1-(ciclopentilcarbonil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-benzimidazola como un aceite (4.8 mg, 3.6%). ES-LCMS (CLND) m/z 579 (M+H)+.

Ejemplos 735-737 se sintetizan al desproteger el intermedio protegido por Boc representado abajo y acilación a través del método CDI, descrito en el ejemplo 723.



Ejemplo 735

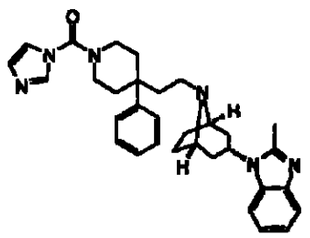
endo 1-((1R,5S)-8-{2-[1-(ciclopropilcarbonil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



El compuesto del título se prepara como se describe en el ejemplo 723 de ácido ciclopropanocarboxílico (9.3 mg, 0.108 mmol) y se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 2-10% metanol en diclorometano para proporcionar endo 1-((1R,5S)-8-{2-[1-(ciclopropilcarbonil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola como un aceite sin color (41 mg, 77%). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.50 (dd, 1H, J=2.8, 2.1Hz), 7.43-7.35 (m, 4H), 7.25-7.02 (m, 4H), 4.57-4.49 (m, 1H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.38-3.17 (m, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.42-2.31 (m, 2H), 2.31-1.77 (m, 10H), 1.65-1.58 (m, 2H), 0.80-0.62 (m, 5H). HRMS m/z (M+H) 497.3280 Cal., 497.3274 Obs.

Ejemplo 736

endo 1-((1R,5S)-8-{2-[1-(1H-imidazol-1-ilcarbonil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1h-benzimidazola

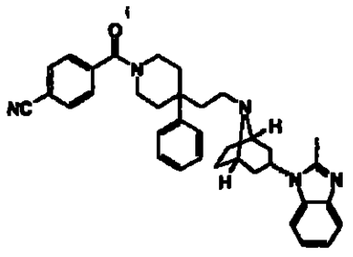


El compuesto del título se prepara como se describe en el

ejemplo 723 de ácido 2-tiofenocarboxílico (13.84 mg, 0.108 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 2-10% metanol en diclorometano para proporcionar endo 1-((1R,5S)-8-{2-[1-(1H-imidazol-1-ilcarbonil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola como un aceite sin color (28.6 mg, 49.4%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.33-7.24 (m, 4H), 7.22-7.11 (m, 4H), 4.67-4.62 (m, 1H), 3.91-3.80 (m, 2H), 3.40-3.22 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.50-2.34 (m, 4H), 2.10-1.96 (m, 10H), 1.69-1.63 (m, 2H). HRMS m/z (M+H) 523.3185 Cal., 523.3190 Obs.

Ejemplo 737

endo 4-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il))carbonil]benzonitrilo

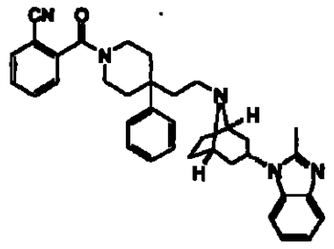


El compuesto del título se prepara como se describe en el ejemplo 723 de ácido 4-cianobenzóico (47.53 mg, 0.322 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El crudo se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 3% metanol en diclorometano para proporcionar endo 4-

[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzonitrilo como un aceite sin color (58 mg, 32%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74-7.67 (m, 3H), 7.51-7.26 (m, 8H), 7.22-7.13 (m, 2H), 4.65-4.59 (m, 1H), 4.25-4.20 (br m, 1H), 3.55-3.25 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.45-2.33 (br. m, 3H), 2.21-2.17 (br m, 1H), 1.96-1.80 (m, 11H), 1.76-1.62 (m, 2H). HRMS m/z (M+H) 558.3318 Cal., 558.3237 Obs.

Ejemplo 738

endo 2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzonitrilo

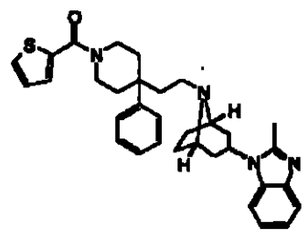


El compuesto del título se prepara como se describe en el ejemplo 710 al acoplar 2-carboxibenzonitrilo (36.5 mg, 0.247 mmol) a través de HATU (método M) y se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 5% metanol en diclorometano para proporcionar endo 2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil)-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]benzonitrilo como una espuma rígida (66 mg, 48%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75-7.65 (m, 3H), 7.56-7.15 (m, 10H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.32-4.27 (br m, 1H), 3.45-3.35 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.46-2.38 (m, 3H), 2.20-2.19 (br m, 2H), 2.82 (m, 10H), 1.75-1.62 (m,

2H). HRMS m/z (M+H) 558.3233 Cal., 558.3226 Obs.

Ejemplo 739

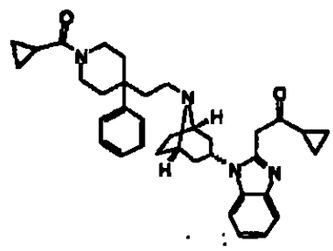
endo 2-metil-1-((1R,5S)-8-{2-[4-fenil-1-(tien-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola



El compuesto del título se prepara de ácido 2-tiofenocarboxílico (24 mg, 0.186 mmol) utilizando EDCI-HOBT (método P) y purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 5% metanol en diclorometano para proporcionar endo 2-metil-1-((1R,5S)-8-2-[4-fenil-1-(tien-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola como un aceite sin color (14 mg, 14%). ^{1}H-NMR (300 MHz, CDl_3) δ 7.68-7.67 (d, 1H, J=6.9 Hz), 7.46-7.15 (m, 10H), 7.13-7.04 (m, 1H), 4.66-4.60 (m, 1H), 4.16-4.00 (br m, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.30-3.25 (br m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.42-2.28 (m, 4H), 2.11-1.98 (m, 10H), 1.72-1.63 (m, 2H). HRMS m/z (M+H) 539.2845 Cal., 539.2859 Obs.

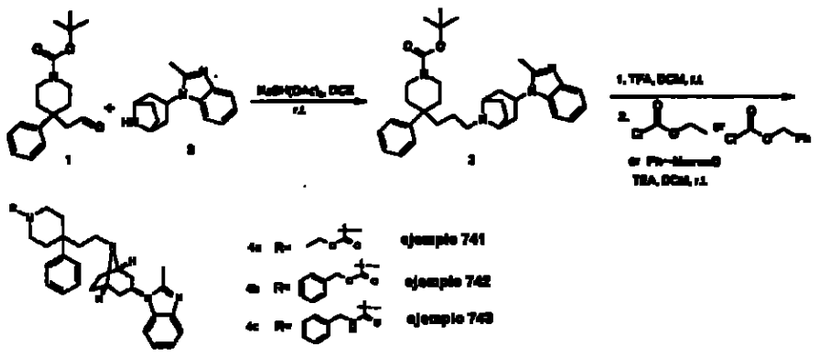
Ejemplo 740

endo 1-ciclopropil-2-[1-(8-{2-[1-(ciclopropilcarbonil)-4-fenilpiperidina-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazol-1-il]etanona



El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 3, de cloruro de ciclopropano carbonil (12.36 mg, 0.118 mmol), a través de Método Q de cloruro ácido, para proporcionar endo 1-ciclopropil-2-[1-(8-{2-[1-(ciclopropilcarbonil)-4-fenilpiperidina-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazol-2-il]etanona como espuma blancuzca (26 mg, 43%). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76-7.72 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 5H), 7.33-7.18 (m, 3H), 4.56-4.54 (m, 1H), 4.23-4.19 (m, 2H), 4.15-3.94 (m, 2H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.38-3.26 (m, 3H), 2.42-2.13 (m, 5H), 1.94-1.74 (m, 11H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.13-1.03 (m, 2H), 1.02-0.95 (m, 4H), 0.88-0.75 (m, 2H). HRMS m/z (M+H) 565.3543 Cal., 565.3541 Obs.

<u>Síntesis de carbamatos, ejemplos 741-743</u>



<u>Síntesis de 3 del esquema de arriba:</u>

A una solución de 1 (0.3 g, 1 mmol) en dicloroetano (15

mL), amina 2 (0.032g, 0.148 mmol) se agrega NaBH (OAc) 3 (0.424 g, 2 mmol). La mezcla se agita a r.t. durante la noche, y después se enfría con solución de bicarbonato de sodio saturado, extrae con cloruro de metileno, seca sobre sulfato de sodio, filtra y concentra. Purificación por cromaotron con 5% MeOH y 0.5% hidróxido de amonio en cloruro de metileno dio 0.267 g como sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 7.62-7.59 (1H, m), 7.36-7.28 (5H, m), 7.20-7.18 (1H, m), 7.14-7.10 (2H, m), 4.43-4.34 (1H, m), 3.68-3.60 (2H, amplio), 3.24 (2H, amplio s), 3.18 (2H, td, J=9.3 Hz, 2.5 Hz), 2.48 (3H, s), 2.39 (2H, amplio t, J=11.9 Hz), 2.20-2.18 (4H, amplio), 1.88-1.74 (6H, amplio m), 2.10-1.97 (3H, m), 1.79-1.65 (6H, m), 1.55 (2H, d, J=8.1Hz), 1.47 (2H, dd, J=5.2 Hz, 3.5 Hz), 1.40 (9H, s). ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) 8 155. 20, 151.20, 144.83, 143.19, 133.75, 128.82, 126.82, 126.37, 121.96, 121.69, 119.42, 111.49, 79.53, 58.71, 48.38, 46.41, 41.38, 40.66, 39.43, 35.75, 34.42, 28.69, 26.88, 14.96. LRMS:calcd. para $C_{34}H_{45}Cl_2N_4O_2$ $(M+H)^+$ 611.3.

Síntesis de 4a-4c del esquema de arriba:

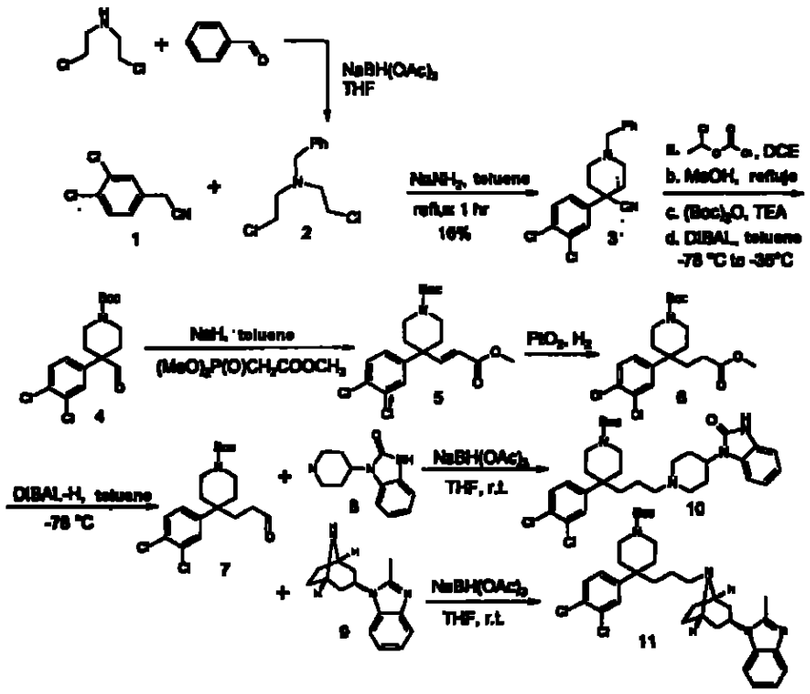
Desprotección de Boc con 25% TFA en diclorometano a r.t. seguido por enfriamiento con solución de bicarbonato de sodio saturado y extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca, filtra y concentra.1 eq. de cloroformatos o fenil isocianato y 3 eq. trietil amina se usa a r.t. hasta que las reacciones se completan por LC-MS. Los productos finales se purifican por FPLC.

Ejemplo 741:1.7 mg. HRMS:calcd. para $C_{31}H_{41}N_4O_2$ $(M+H)^+$ 501.3230, encontrado:501.3205.

Ejemplo 742:1.3 mg. HRMS:calcd. para $C_{38}H_{43}N_4O_2$ (M+H)+ 548.3389, encontrado:548.3405.

Ejemplo 743:1.0 mg. HRMS:calcd. para $C_{36}H_{42}N_6O$ (M+H)+563.3386, encontrado:563.3379.

La síntesis de análogos con análogos de dicloro C3-enlazador



Síntesis de 2 del esquema de arriba:

A una suspensión de hidrocloruro bis(2-cloroetil)amina (22.48 g, 125.9 mmol) en dicloroetano (300 mL), benzaldehído (14.1 mL, 138.5 mmol), trietil amina (43.8 mL, 314.9 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ se agregan secuencialmente. El contenido nebuloso se agita a r.t. durante la noche. Se enfría entonces con solución de bicarbonato de sodio saturado, extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca

sobre sulfato de sodio, filtra y concentra para dar 35.7 g de producto como un aceite. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:7.33-7.31 (5H, m), 3.73 (2H, s), 3.49 (4H, t, J=7.1Hz), 2.92 (4H, t, J=7.2 Hz). ^{13}CNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:139.06, 128.83, 128.69, 127.87, 127.62, 127.24, 59.43, 56.59, 42.43.

Síntesis de 3 del esquema de arriba:

A una solución de 1 (1.18 g, 6.32 mmol) en tolueno (50 mL), $NaNH_2$ (1.48 g, 50% en tolueno, 18.96 mmol) se agrega a r.t. (el contenido se pone rojo en la adición de amida de sodio). La mezcla después se calienta a reflujo por 1Hora. La reacción se enfría con HCl (0.1 N, 50 mL). El contenido pH se ajusta a ~11 con NaOH (50% solución acuosa). La capa orgánica se separa. La capa acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. La capa combinada orgánica se seca (Na_2SO_4), filtra y concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna instantánea con hexano/acetato de etilo (8/1 a 4/1) proporcionando 0.38 g del producto como aceite rojo (17%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:7.58 (1H, d, J=2 Hz), 7.49 (1H, d, J=14.1Hz), 7.45-7.28 (6H, m), 3.59 (2H, s), 2.99 (2H, d, J=11.8 Hz), 2.51-2.48 (2H, amplio m), 2.07-2.05 (4H, amplio). ^{13}CNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:140.75, 138.18, 133.49, 131.16, 129.29, 128.62, 128.47, 128.15, 127.54, 125.40, 121.47, 63.07, 50.75, 42.62, 36.78. LRMS:calcd. para $C_{18}H_{18}Cl_2N_2$ (M+) 344.1, encontrado 344.3.

Síntesis de 4 del esquema de arriba:

A una solución de 3 (3.28 g, 9.53 mmol) en dicloroetano (200 mL), cloroformato 1-cloroetil (1.54 mL, 14.30 mmol) se agrega a

0°C y agita por 15 mins. Después se calienta a reflujo por 1Hr. Después se enfría a r.t., el dicloroetano se remueve bajo presión reducida. El residuo se disuelve en metanol y calienta a reflujo por 20 mins (la reacción se completa por GC-MS). El metanol se remueve bajo presión reducida.

Después de redisolver el residuo en THF (150 mL), $(Boc)_2O$ (3.12 g, 14.3 mmol) y trietil amina (4.0 mL, 28.60 mmol) se agregan. El contenido se agita a r.t. durante la noche. Etil acetato se agrega. La capa orgánica se enjuaga con solución de bicarbonato de sodio saturado, seca (Na_2SO_4), filtra y concentra. Cromatografía de columna instantánea con hexano/EtOAc (8/1 a 6/1) proporcionó 0.677 g del producto como sólido amarillo (20% producción) y otra fracción impura (0.894 g, ~85% pureza). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:7.50 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.43 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.27 (1H, dd, J=8.6 Hz, 2.2 Hz), 4.24 (2H, amplio s), 3.12 (2H, amplio s), 2.03-1.98 (2H, m), 1.88-1.80 (2H, m), 1.43 (9H, s). $^{13}CNMR$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:154.45, 140.09, 133.57, 132.87, 131.28, 128.01, 125.31, 120.68, 80.51, 42.72, 41.31, 36.30, 28.59. LRMS: calcd. para $C_{17}H_{20}Cl_2N_2O_2$ (M+) 354.1 encontrado 354.2.

A una solución del producto de la última etapa (0.677 g, 1.91 mmol) en tolueno (30 mL), DIBAL-H (5.7 mL, 1 M en tolueno) se agrega a -78°C. El contenido se calienta a -35°C durante el periodo de 3.5 hrs. La reacción se completa (monitorea por GC-MS) y después se enfría con solución de cloruro de amonio saturado (30 mL). El contenido se extrae con acetato de etilo (GC-MS indicó que

el enfriamiento incompleto puede conducir a la separación del grupo protector Boc. MeOH puede ser una mejor elección del reactivo de enfriamiento). Entonces el contenido se retrata con $(Boc)_2O$ (2 eq.) y trietil amina (2 eq.) por 2 hrs. La capa orgánica se enjuaga con NaOH (0.1N), separa, seca (Na_2SO_4), filtra y concentra. Cromatografía de columna instantánea con hexano/acetato de etilo (8/1) proporcionó 0.14 g (21% producción). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:9.38 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=17.4 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.10 (1H, J=2.1Hz), 3.86 (2H, amplio s), 3.08 (2H, amplio), 2.34 (2H, d, J=13.7 Hz), 1.92 (2H, amplio), 1.44 (9H, s). LRMS calcd. para $C_{12}H_{13}Cl_2NO$ $(M\text{-}BOC+H)^+$ 257.0, encontrado 257.1.

Síntesis de 5 del esquema de arriba:

A una suspensión de NaH (0.025 g, 60% en aceite mineral, 0.627 mmol) en tolueno, trimetil fosfonoacetato (0.1 mL, 0.627 mmol) se agrega. El contenido se agita a r.t. por 1Hr antes de 4 (0.14 g, o. 392 mmol) en tolueno (2 mL) se agrega (en caso de una reacción a gran escala, un baño frío es necesario para controlar la reacción). El contenido se agita a r.t. durante la noche durante lo cual se vuelve nebuloso. La reacción se enfría con agua. El contenido se extrae con acetato de etilo. La capa combinada orgánica se seca (Na_2SO_4), filtra y concentra. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:(crudo) 7.40 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.33 (1H, J=2 Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz), 6.90 (1H, J=16.1Hz), 5.67 (1H, J=16.1Hz), 3.71 (3H, s), 3.52-3.36 (4H, m), 2.08-1.96 (4H, m), 1.44 (9H, s).

Síntesis de 6 del esquema de arriba:

A una solución del residuo en EtOH (15 mL), PtO_2 se agrega. El contenido se agita bajo 1 atm H_2 por 3 hrs (la reacción se completa por GC-MS). El contenido se filtra a través de celite y concentra. Cromatografía de columna instantánea con hexano/acetato de etilo (4/1) proporcionó 0.123 g (76% producción) del producto como un aceite. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:7.42 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.32 (1H, J=2.1Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.6 Hz, 2.2 Hz), 3.64 (2H, amplio), 3.57 (3H, s), 3.11 (2H, t, J=10 Hz), 2.07-1.89 (6H, m), 1.72-1.67 (2H, m), 1.43 (9H, s).

Síntesis de 7 del esquema de arriba:

DIBAL-H (0.593 mL, 1 M en tolueno, 0.593 mmol) se enfría a -78°C y agrega en una solución de 6 (0.123 g, 0.296 mmol) en tolueno (15 mL)(también enfriada a -78°C con un baño de acetona fría, necesario para prevenir la sobrereducción, gota a gota (para mantener la temperatura interna tan baja como sea posible).

El contenido se agita a -78°C por 2.5 hrs y la reacción se enfría con un MeOH frío (-78°C) gota a gota (la adición necesita ser lenta para mantener la temperatura interna baja y prevenir la sobrereducción). Después de que la adición se completa, el contenido se calienta a r.t. y filtra a través de celite. El filtrado se enjuaga con salmuera. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. La capa combinada orgánica se seca con Na_2SO_4, filtra y concentra. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:9.59 (1H, s), 7.41 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.37 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.31 (1H, dd, J=8.3 Hz, 2.2 Hz), 3.66-3.63 (2H, m), 3.12-3.06 (2H, m), 2.13-2.02 (4H, m), 1.89-1.85

(2H, m), 1.77-1.64 (2H, m), 1.44 (9H, s).

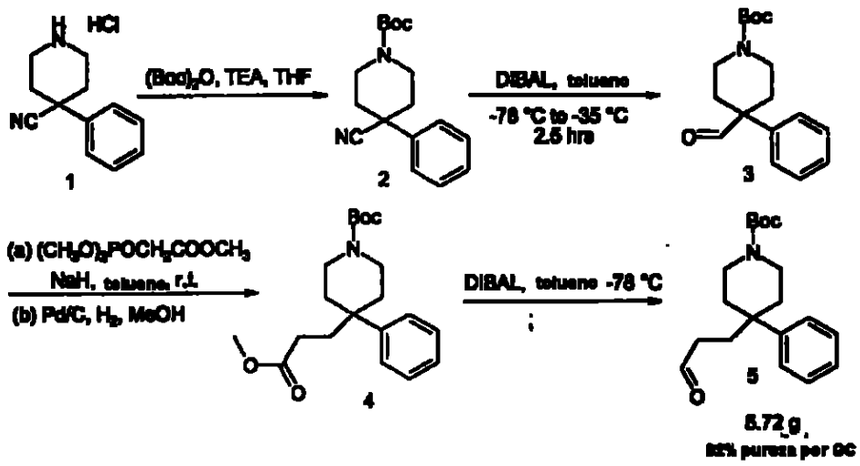
Síntesis de 10 del esquema de arriba:

A una solución de 7 (1/2 el residuo de la última etapa, - 0.148 mmol) en THF (15 mL), amina 8 (0.032g, 0.148 mmol) se agrega. El contenido se agita a r.t. por 10 mins antes $NaBH(OAc)_3$ (0.094 g, 0.444 mmol) se agrega. Se agita a r.t. durante la noche, y después se enfría con solución de bicarbonato de sodio saturado, extrae con cloruro de metileno, seca sobre sulfato de sodio, filtra y concentra. Prep. TLC Purificación con 5% MeOH y 0.5% hidróxido de amonio en cloruro de metileno dio 9 mg del producto. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:9.13 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.34 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.07 (1H, dd, J=8.4 Hz, 1.9 Hz), 4.32 (1H, amplio s), 3.63 (2H, m), 3.12 (2H, amplio t, J=10.2 Hz), 2.92 (2H, amplio s), 2.42 (1H, amplio s), 2.22 (2H, amplio s), 2.10-1.97 (3H, m), 1.79-1.65 (6H, m), 1.58 (2H, amplio s), 1.43 (9H, s), 1.12-1.08 (2H, amplio). HRMS:calcd. para $C_{31}H_{41}Cl_2N_4O_3$ (M+H)+587.2556, encontrado 587.2565.

Síntesis de 11 del esquema de arriba:

Siguiendo la vía descrita arriba 10, 43 mg del producto 11 se sintetiza. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:7.66-7.63 (1H, m), 7.56 (1H, amplio s), 7.40-7.36 (2H, m), 7.20-7.13 (3H, m), 4.52-4.43 (1H, m), 3.63 (2H, m), 3.26 (2H, amplio s), 3.18 (2H, td, J=9.2 Hz, 2.8 Hz), 2.58-2.48 (5H, amplio), 2.33-2.28 (2H, m), 2.07-2.00 (4H, m), 1.76-1.60 (8H, m), 1.44 (9H, s), 1.19 (2H, amplio s). LRMS:calcd. para $C_{34}H_{46}Cl_2N_4O_2$ (M+H)+ 611.3, encontrado 611.0.

La síntesis de análogos con puente no substituido de enlazador C3



Síntesis de 2 del esquema de arriba:

A una suspensión de 1 (22 g, 98.8 mmol) en THF (300 mL), TEA (45 mL, 326 mmol) y $(Boc)_2O$ (24 g, 110 mmol) se agregan y el contenido se agita a r.t. durante la noche, seguido por la adición de HCl (250 mL, 0.1 N) y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se combina, seca sobre Na_2SO_4, filtra y para dar 26.2 g del producto como sólido cristalino blanco (93% producción). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:7.46-7.25 (5H, m), 4.26 (2H, brs), 3.18 (2H, brs), 2.07 (2H, d, J=13.5Hz), 1.93 (3H, t, J=9.4Hz), 1.47 (9H, s). $^{13}CNMR$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:154.67, 139.88, 129.54, 129.38, 128.57, 125.77, 121.60, 80.39, 43.20, 41.52, 36.48, 28.65. LRMS:m/z calcd. para $C_{17}H_{22}N_2O_2$ (M+)286.17, encontrado 286.2.

Síntesis de 3 del esquema de arriba:

DIBAL-H (60 mL, 1 M en hexano, 60 mmol) se agrega a una solución de 2 (8.0 g, 28.0 mmol) en tolueno (200 mL) a -78°C con

un baño de acetona frio. El contenido se calienta a -35°C durante aproximadamente 2 hrs y agita a -35°C por otras horas. La reacción se enfría con cloruro de amonio saturado (100 mL), filtra a través de celite. La capa orgánica se separa, seca (Na_2SO_4), filtra y concentra para proporcionar 6.95 g del producto como un aceite amarillo claro (86% producción). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:9.40 (1H, s), 7.45-7.25 (5H, m), 3.85 (2H, brs), 3.10 (2H, br), 2.36 (2H, d, J=13.6 Hz), 1.98 (2H, br), 1.44 (9H, s). ^{13}CNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:201.18, 154.96, 138.34, 129.40, 128.02, 127.16, 79.93, 53.26, 40.88, 30.77, 28.64. LRMS:m/z calcd. para $C_{17}H_{23}NO_3$ 289.2, encontrado 289.2 (M+).

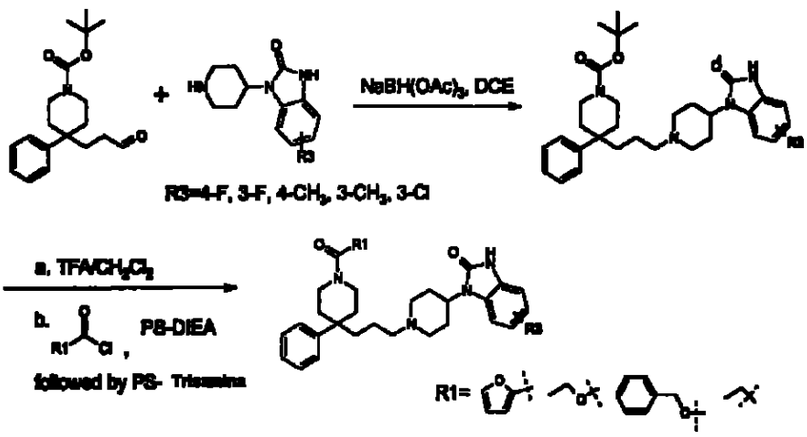
Síntesis de 4 del esquema de arriba:

A una suspensión de NaH (1.15 g, 60% en aceite mineral, 28.86 mmol) en tolueno (100 mL) a 0°C, trimetil fosfonoacetato (4.28 mL, 26.45 mmol) se agrega gota a gota y el contenido se calienta a r.t. y agita por 50 mins. Una solución de 3 (6.95 g, 24.05 mmol) en tolueno (50 mL) se agrega después y la mezcla se agita a r.t. durante la noche. Después de la adición de agua, la capa orgánica se separa, seca (Na_2SO_4), filtra y concentra para dar 8.26 g del producto como aceite sin color (>90% pureza por análisis GC-MS). LRMS:m/z calcd. para $C_{20}H_{27}NO_4$ 345.19, encontrado 345.3 (M+). El aceite de la última etapa se disuelve en MeOH (200 mL). Pd/C (1 g, 5%) se agrega. El contenido se agita bajo 1 atm H_2 por 2.5 hrs y después se filtra a través de celite. El solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de columna

instantánea con hexano/acetato de etilo (2/1) para dar 6.5 g del producto como aceite sin color (78% producción durante dos etapas NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:7.47-7.18 (5H, m), 3.70-3.64 (2H, m), 3.54 (3H, s), 3.12 (2H, m), 2.16-2.12 (2H, m), 1.98-1.87 (4H, m), 1.71-1.64 (2H, m), 1.43 (9H, s). LRMS:m/z calcd. para $C_{20}H_{29}NO_4$ 347.2, encontrado 347.3 (M+).

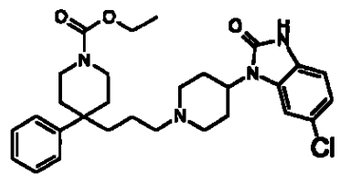
Síntesis de 5 del esquema de arriba:

DIBAL-H (38 mL, 1 M en tolueno, 38 mmol) se enfría a -78°C y se agrega en una solución de 4 (6.5 g, 18.73 mmol) en tolueno (80 mL)(también se enfrío a -78°C con un baño de acetona frío para prevenir la sobrereducción) gota a gota (para mantener la temperatura interna tan baja como sea posible). El contenido se agita a -78°C por 2.5 hrs y la reacción se enfría con un MeOH enfriado (-78°C) gota a gota (la adición necesita ser lenta para mantener la temperatura interna baja y prevenir la sobrereducción). Después de que la adición se completa, el contenido se calienta a r.t. y filtra a través de celite. El filtrado se enjuaga con salmuera. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. La capa combinada orgánica se seca con Na_2SO_4, filtra y concentra para dar 5.72 g del producto como aceite verde claro (92% pureza por Análisis GC-MS). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:9.53 (1H, s), 7.46-7.25 (5H, m), 3.73-3.67 (2H, m), 3.10-3.05 (2H, m), 2.17-2.09 (4H, m), 1.90-1.86 (2H, t, J=8.0 Hz), 1.71-1.64 (2H, m), 1.43 (9H, s). LRMS:m/z Calc. para $C_{18}H_{27}NO_3$ 317.2, encontrado 317.3 (M+).

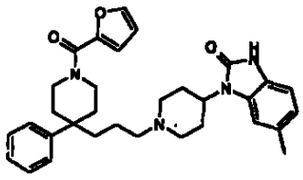


Bloque FlexChem Robins (conjunto de 24 tubos de vidrio) se utilizó para esta síntesis paralela. Para cada tubo de vidrio, N_2 se nivelo para remover aire. Entonces las aminas (0.92 eq.), $NaBH(OAc)_3$ (2 eq.), DCE (1 mL), y aldehído (1 eq) en THF (1 mL) se agregan secuencialmente. El bloque se sella y gira a r.t. durante la noche. El contenido se drena a través una placa de filtro de 24 cavidades durante la noche y el filtrado se recolecta en el mismo conjunto de 24 tubos. TFA (1 mL) se agrega a cada tubo. El bloque se sella y agita por 80 min. La reacción se completa como evidente por LC-MS. L canastilla se remueve y el solvente y TFA se remueven bajo presión reducida. Bicarbonato de sodio saturado se agrega a cada tubo seguido por DCM. La capa orgánica se expulsa a otro bloque de 24 tubos. Cloroformatos o cloruros ácidos (2.7 eq) y PS-DIEA (2.7 eq) se agregan. El bloque se sella y gira durante la noche. Se enfría en un congelador por 20 mins antes de que la canastilla se remueva. PS-Tresamina (2.7 eq) se agrega y el bloque se sella y gira a r.t. por 4 hrs. El contenido se filtra, concentra y el residuo se

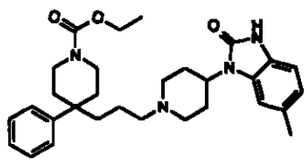
purifica con HPLC Preparativo: Todos los compuestos se obtienen como sal de ácido fórmico.



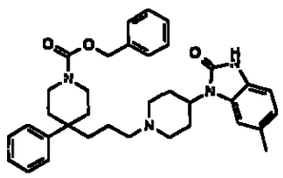
Ejemplo 744: 2.7 mg de producto ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] : 11.00 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.41-7.34 (5H, m), 7.24-7.20 (2H, m), 6.98-6.93 (3H, m), 6. 61-6.59 (1H, m), 4.10-4.02 (1H, m), 3.93-4.88 (2H, m), 2.79 (2H, amplio d, *J*=15. 4 Hz), 2.26-2.16 (9H, m), 1.92 (2H, amplio t, *J*=11. 5 Hz), 1.76 (2H, amplio t, *J*=10.1 Hz), 10.64-10. 55 (4H, m), 1.08-1.02 (2H, amplio). HRMS: $C_{28}H_{37}ClN_4O_3$ calcd. para (M+H) + 547.2476, encontrado 547.2480.



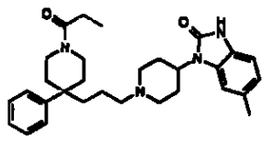
Ejemplo 745: 6.7 de producto ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] : 10.67 (1H, s), 7.79 (1 H, s), 7.39-7.33 (5H, m), 7.21-7.18 (1 H, t, *J*=6.7 Hz), 6.97-6.92 (2H, m), 6.78 (2H, dd, *J*=29.1 Hz, 7.9 Hz), 6.59-6.58 (1H, m), 4.06-4.00 (1H, m), 3.90-4.87 (2H, m), 2.79 (2H, amplio d, *J*=10.5 Hz), 2.28 (3H, s), 2.25-2.15 (6H, m), 1.90 (2H, amplio t, *J*=11 Hz), 1.68-1.63 (2H, m), 1.57-1.48 (4H, m), 1.02 (2H, amplio s). HRMS: $C_{32}H_{38}N_4O_3$ ca) cd. para (M+H) + 527.3022, encontrado 527.3013.



Ejemplo 746: 9.6 mg de producto. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] : 10.67 (1H, s), 7.34-7.32 (5H, m), 7.19-7.17 (1H, m), 6.96 (1H, s), 6.77 (2H, dd, *J*=28.8 Hz, 7.7 Hz), 4.02-4.96 (3H, m), 3.06 (2H, m), 2.77 (2H, amplio d, *J*=10. 7 Hz), 2.28 (3H, s), 2. 24-2.04 (6H, m), 1.88 (2H, amplio d, *J*=11. 2 Hz), 1.68-1.63 (2H, m), 1. 57-1.51 (4H, m), 1.14 (3H, t, *J*=7.1 Hz), 1.04 (2H, m). HRMS: $C_{30}H_{40}N_4O_3$ calcd. para (M+H) + 505.3179, encontrado 505.3152.

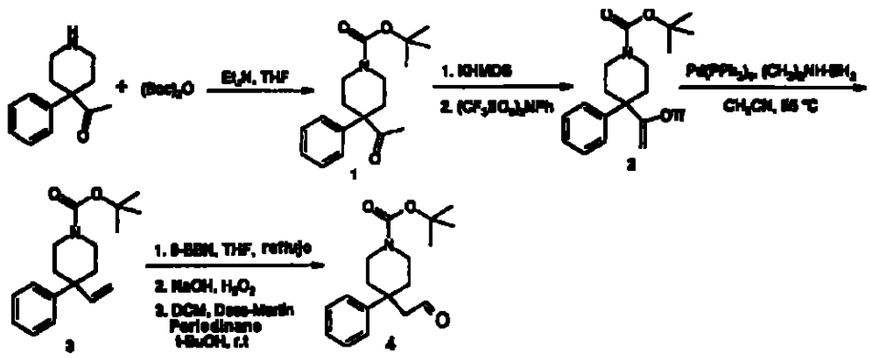


Ejemplo 747: 5.3 de producto . ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] : 10.68 (1 H, s), 7.39-7.30 (10H, m), 7.23-7.19 (1H, m), 6.98 (1H, s), 6.79 (2H, dd, *J*=22.4 Hz, 8.9 Hz), 5.06 (2H, s), 4.09-4.01 (1H, m), 3.61 (2H, m), 3.12 (2H, amplio s), 2.79 (2H, amplio d, *J*=11. 8 Hz), 2.31 (3H, s), 2.28-2.09 (6H, m), 1. 91 (2H, t, *J*=11. 3 Hz), 1. 70 (2H, t, *J*=9.9 Hz), 1.60-1.50 (4H, m), 1.07-1.02 (2H, m). HRMS: $_{35}H_{42}N_4O_3$ cacld. para (M+H) + 567.3335, encontrado 567.3334.



Ejemplo 748: 6.9 mg de producto. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] : 10.67 (1 H, s), 7.36-7.31 (5H, m), 6.97 (1 H, s), 6.78 (2H, dd, *J*=28.2 Hz, 7.7 Hz), 4.03-4.00 (1 H, amplio s), 3.78-4.74 (1 H, amplio), 3.57-4.53 (1 H, amplio), 3.15-4.10 (1H, m), 3.04-2.99 (1H, m), 2.76 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.27-2.04 (9H, m), 1.85 (1 H, amplio s), 1.72-1.54 (6H, m), 1.08 (2H, amplio s), 0.94 (3H, t, *J*=7.5 Hz). HRMS: $C_{30}H_{40}N_4O_3$ calcd. para (M+H) +489.3229, encontrado 489.3212.

Síntesis de C2-puente, método BBN



Síntesis de 1 del método BBN:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:7.37-7.34 (2H, m), 7.28-7.25 (3H, m), 3.77-3.73 (2H, m), 3.19-3.13 (2H, m), 2.37-2.33 (2H, m), 1.99-1.93 (2H, m), 1.90 (3H, s), 1.43 (9H, s).

Síntesis de 2 del método BBN:

A una solución de 1 (2.926 g, 9.66 mmol) en tolueno (40 mL) a -78°C, KHMDS (0.5 M en tolueno, 21.2 mL) se agrega gota a gota. El contenido se agita a -78°C por 10 mins y baño de acetona frío, seco se remueve. La agitación se continúa por otros 15 mins y el contenido se enfría de nuevo a -78°C. $(CF_3SO_2)_2NPh$ (4.14 g, 11.6 mmol) en tolueno (30 mL) se agrega. El contenido café claro

resultante se agita durante la noche durante lo cual se calienta a r.t. Después de función con agua y acetato de etilo, el residuo se purifica por cromatografía de columna instantánea con hexano/EtOAc (20/1 a 10/1) para dar 3.20 g del producto (producción 76%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:7.46-7.44 (2H, m), 7.40-7.36 (2H, m), 7.30-7.26 (1H, m), 5.41 (1H, d, J=5.0 Hz), 5.32 (1H, d, J=4.8 Hz), 3.62-3.56 (2H, m), 3.34 (2H, amplio s), 2.30-2.24 (2H, m), 2.14-2.08 (2H, m), 1.43 (9H, s). ^{13}C NMR (400 MHz, d_6-acetona) δ[ppm]:205.32, 160.71, 154.36, 140.30, 128.95, 127.60, 127.41, 103.26, 46.17, 40.65, 39.69, 33.04, 27.94.

<u>Síntesis de 3 del método BBN:</u>

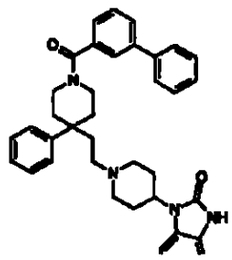
Una suspensión de K_2CO_3 (0.105 g, 0.76 mmol) y $(CH_3)_2NH{\cdot}BH_3$ (0.04 g, 0.76 mmol) en CH_3CN (1 mL) en un tubo de presión se agita a r.t. por 10 min. Una solución de 2 (0.33 g, 0.76 mmol) en CH_3CN (4 mL) se agrega bajo atmósfera de nitrógeno, seguido con $Pd(PPh_3)_4$. El tubo se sella. El contenido se agita a 65°C durante la noche. Después de enfriar a r.t., el contenido se filtra y concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna instantánea con hexano/EtOAc (20/1) para dar 0.14 g del producto (64% producción). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-acetona) δ[ppm]:7.36-7.29 (4H, m), 7.20-7.16 (1H, m), 5.85 (1H, dd, J=10.8 Hz, 17.7 Hz), 5.11 (1H, d, J=10.9 Hz), 4.95 (1H, d, J=17.6 Hz), 3.50-3.44 (2H, m), 3.41-3.33 (2H, m), 2.07-2.01 (2H, m), 1.98-1.91 (2H, m), 1.43 (9H, s). ^{13}CNMR (400 MHz, d_6-acetona) δ[ppm]:205.39, 154.55, 145.93, 145.84, 128.67, 126.88, 114.46, 113.49, 78.67, 43.48, 40.70,

34.98, 28.05. Análisis elemental:calcd. para $C_{18}H_{15}NO_2$ C:75.22%, H:8.77%, N:4.87%, encontrado C 75.16%, H 8.81%, N 4.87%. IR también está disponible.

Síntesis de 4 de del método BBN:

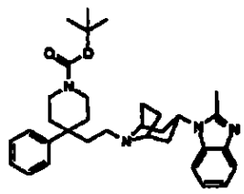
A una solución de 3 (0.267 g, 0.93 mmol) en THF (20 mL) a r.t. , 9-BBN (2.8 mL, 0.5 M en THF) se agrega. El contenido se calienta a reflujo durante la noche. El contenido se enfría a rt. Hidróxido de sodio (0.5 mL, 6.0 M en H_2O) se agrega, seguido con peróxido de hidrógeno (30% en H_2O,1 mL). La mezcla se agita a r.t. por 4 hrs, diluye con EtOAc, enjuaga con salmuera. La capa orgánica se separa, seca sobre Na_2SO_4, filtra y concentra. El residuo se purifica con cromatotron (1/1Hexano/EtOAc) para dar 0.28 g (99% producción) alcohol. ^1H NMR (400 MHz, d_6-acetona) δ[ppm]:7.29-7.21 (4H, m), 7.16-7.13 (1H, m), 3.61-3.55 (2H, m), 3.26 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.08-3.02 (2H, m), 2.10-2.07 (3H, m), 1.78 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.71-1.64 (2H, m), 1.37 (9H, s).

A una suspensión de periodinano Dess-Main en diclorometano (15 mL) a r.t., t-BuOH se agrega y el contenido se agita por 10 mins. Una solución del alcohol en diclorometano se agrega gota a gota a r.t. y agita por 15 mins. El contenido se diluye con Et_2O, enjuaga con 1.3 N NaOH, seca sobre Na_2SO_4, filtra, y concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna instantánea con hexano/EtOAc (3/1) para dar 0.2 g del producto como un aceite (72% producción).



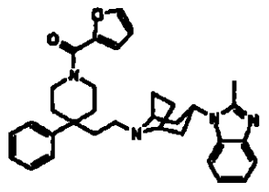
639

Ejemplo 749:HRMS calc. para $C_{38}H_{41}N_4O_2$ (M+H)+585.3230, encontrado 585.3201.



Ejemplo 750:HRMS calc. para $C_{32}H_{37}N_4O_2$ (M+H)+ 509.2917, encontrado 509.2948. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:7.92 (1H, s), 7.85 (1H, amplio s), 7.71-7.23 (6 H, m), 4.57-4.42 (1H, m), 3.71-3.63 (4H, m), 3.23-3.17 (2H, m), 2.85-2.76 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.46-2.45 (2H, m), 2.07-1.98 (4H, m), 1.90-1.87 (2H, m), 1.80-1.70 (6H, m), 1.42 (9H, s). MS calcd para $C_{33}H_{45}N_4O_2$ (M+H)+ 529, encontrado 529.

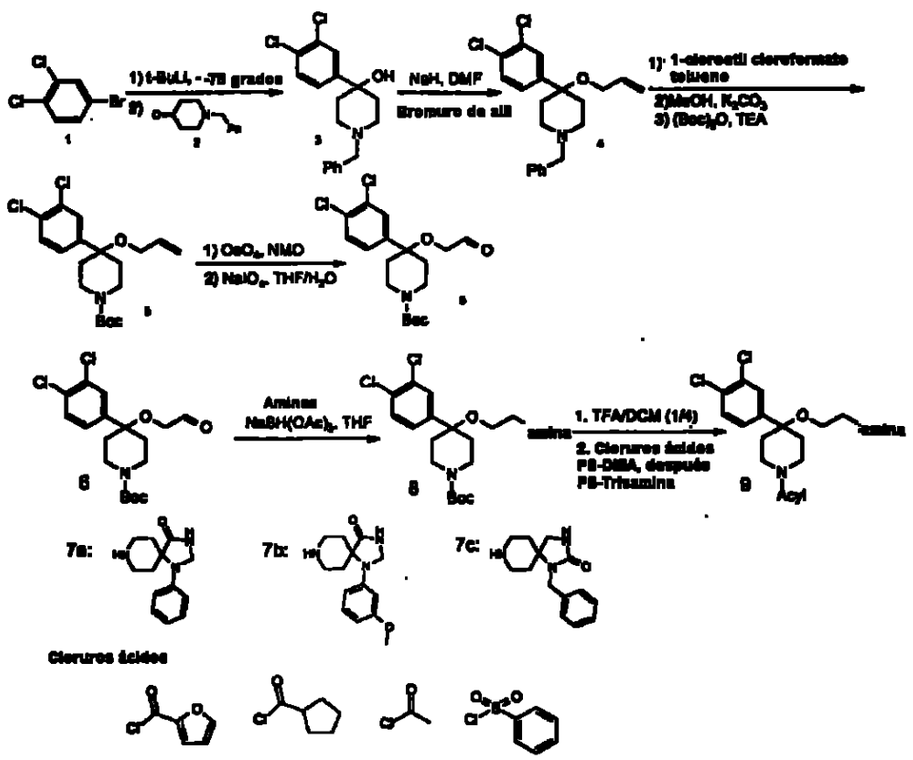
Ejemplo 707



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:7.90 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.46-7.35 (7H, m), 6.99-6.94 (1H, m), 6.46 (1H, s), 4.49-4.43 (1H, m), 4.14-4.11 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.28 (2H, s), 2.56 (3H, s), 2.40-2.34 (4H, m), 2.19 (2H, amplio s), 1.93-1.85 (5H, m), 1.63-1.57 (5H,

m). MS calcd. para $C_{33}H_{35}N_4O_2$ (M+H)+ 523, encontrado 523.

Piperidinas O-enlazadas se sintetizan de acuerdo al esquema representado abajo.



Síntesis de 3 en el esquema por piperidinas O-enlazadas:

t-BuLi (31.2 mL, 1.7 M en pentano, 53.1 mmol) se agrega a Et2O a -78°C, seguido por 1-bromo-3, 4-diclorobenceno (3.4 mL, 26.6 mmol) gota a gota. El contenido se agita a -78°C por otros 5 mins antes de que 2 (4.92 mL, 26.6 mmol) se agregue. Se agita y gradualmente se calienta a r.t. durante la noche. Agua se agrega. La mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa combinada orgánica se seca sobre sulfato de sodio, filtra y concentra para proporcionar 9 g del producto como aceite café claro (100% producción). ^{1}H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:7.62 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.39 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.36-7.30 (5H, m), 7.28-7.24 (1H, m), 3.58 (2H, s), 2.79 (2H, d, J=11.4 Hz), 2.44 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.11 (2H, td, J=13.4 Hz, 3.5 Hz), 1.76 (1H, s), 1.68 (2H, dd, J=13.9 Hz, 2.2 Hz).

Síntesis de 4 en el esquema para piperidinas O-enlazadas:

A una solución de 3 (9.0 g, 26.87 mmol) en DMF, NaH (2.15 g, 60% en aceite mineral, 53.73 mmol) y bromuro de alil (2.8 mL, 32.24 mmol) se agregan. El contenido se agita a r.t. durante la noche. La reacción se enfría con agua, extrae con acetato de etilo, seca sobre sulfato de sodio, filtra y concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna instantánea con hexano/acetato de etilo (3/1) para dar 7.47 g (74%) del producto como aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:7.49 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.40 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.35-7.27 (5H, m), 7.27-7.23 (1H, m), 5.91-5. 82 (1H, m), 5.28 (1H, dd, J=17.2 Hz, 1.6 Hz), 3.58-3.55 (4H, m), 2.74 (2H, d, J=11.0 Hz), 2.50-2.43 (2H, m), 1.98 (4H, d, J=3.3). LRMS:calcd. para $C_{21}H_{24}Cl_2NO$ $(M+H)^+$ 376, encontrado 376.

Síntesis de 5 en el esquema para piperidinas O-enlazadas:

Una solución de 4 (7.47 g, 199.92 mmol) en dicloroetano (120 mL) se enfría a 0°C, cloroformato de 1-cloroetil (4.22 mL, 39.16 mmol) se agrega gota a gota. El contenido se agita a 0°C por 15 mins y después se calienta a reflujo por 1Hr. El solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se redisuelve en MeOH y el contenido se refluye por 1Hr. Después de enfriar a r.t. , agua y acetato de etilo se agregan (precipitado). El contenido se filtra para dar sólido blanco

pálido cristalino. A una suspensión del sólido en THF (150 mL), trietil amina (8.35 mL, 60 mmol) y $(Boc)_2O$ se agregan. El contenido se agita a r.t durante la noche. Agua (100 mL) y salmuera (100 mL) se agregan. La mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa combinada orgánica se enjuaga con 0.1 N NaOH (2x), seca sobre sulfato de sodio, filtra y concentra. Cromatografía de columna instantánea con hexano/acetato de etilo (9/1) dio 3.19 g del producto como aceite sin color (42% producción). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:7.45 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.42 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.22 (1H, dd, J=8.4 Hz, 2.2 Hz), 5.90-5. 80 (1H, m), 5.27 (1H, dd, J=17.2 Hz, 1.6 Hz), 5.14 (1H, dd, J=10.5 Hz, 1.3 Hz), 3.99 (2H, d, J=13.0 Hz), 3.58 (2H, d, J=5.1Hz), 3.18 (2H, d, J=9.2 Hz), 1.98 (2H, d, J=12.7 Hz), 1.80 (2H, td, J=13.2 Hz, 5.6 Hz), 1.46 (9H, s). LRMS:calcd. para $C_{19}H_{28}Cl_2NO_3$ $(M+H)^+$ 386, encontrado 386.

<u>Síntesis de 6 en el esquema para piperidinas O-enlazadas:</u>

A una solución de 5 (3.19 g, 8.29 mmol) en acetona (80 mL), t-BuOH (20 mL) y agua (20 mL) se agregan, seguido por OsO_4 (2.5% en t-BuOH, 5.2 mL, 0.42 mmol). El contenido se agita a r.t por 5 mins y después NMO (1.94 g, 16.6 mmol) se agrega. Se agita por otras 2 hrs a r.t. La reacción se enfría con $NaHSO_3$ saturado (100 mL), extrae con acetato de etilo, seca sobre sulfato de sodio, filtra y concentra para dar 3.5 g aceite sin color. A una solución del aceite en THF (100 mL), agua (25 mL) se agrega, seguido por $NaIO_4$ (4.44 g, 20.73 mmol). El contenido se agita a r.t por 4 hrs. Agua (100 mL) se agrega. La mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica

se enjuaga con 1:1 agua:salmuera, seca sobre sulfato de sodio, filtra y concentra para dar 2.66 g del producto (83% producción). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:9.66 (1H, s), 7.46-7.43 (2H, m), 7.24-7.22 (2H, m), 4.00 (2H, amplio d, J=10.6 Hz), 3.69 (2H, s), 3.22 (2H, amplio d, J=11.7 Hz), 2.03-2.00 (2H, m), 1.90-1.83 (2H, m), 1.46 (9H, s).

Síntesis de 8a en el esquema para piperidinas O-enlazadas:

A una solución de 6 (0.885g, 2.29 mmol) en THF (10 mL), amina 7a (0.792 g, 3.44 mmol) se agrega. El contenido se agita a r.t. por 5 mins y después $NaBH(OAc)_3$ (1.214 g, 5.73 mmol) se agrega. El contenido se agita a r.t. durante la noche. La reacción se enfría con solución de bicarbonato de sodio saturado, extrae con acetato de etilo, seca sobre sulfato de sodio, filtra y concentra. Purificación de cromatografía con 5% MeOH+0.5% hidróxido de amonio en cloruro de metileno dio 0.62 g del producto como sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:7.89 (1H, s), 7.45-7.39 (2H, m), 7.26 (3H, amplio s), 6.90-6.84 (3H, m), 4.72 (2H, s), 4.09-3.95 (2H, amplio), 3.19 (4H, amplio s), 2.87-2.63 (8H, m), 2.00-1.96 (2H, m), 1.77-1.67 (4H, m), 1.45 (9H, s). LRMS:calcd. para $C_{31}H_{41}Cl_2N_4O_4$ 603, encontrado 603.

Síntesis de 8b en el esquema para piperidinas O-enlazadas:

0.48 g del producto como sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:7.45-7.41 (2H, m), 7.29 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.19-7.17 (1H, amplio), 6.59-6.57 (1H, amplio), 6.43-6.38 (2H, m), 6.25 (1H, s), 4.70 (2H, s), 4.02-3.93 (2H, amplio), 3.78 (3H, s), 3.18 (4H, amplio s), 2.85-2.62 (8H, m), 2.04-1.97 (2H, amplio), 1.78-1.66 (4H,

m), 1.46 (9H, s). LRMS:calcd. para $C_{32}H_{43}Cl_2N_4O_5$ 633, encontrado 633.

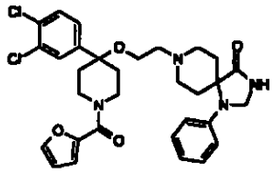
Síntesis de 8c en el esquema para piperidinas O-enlazadas:

0.56 g del producto como sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ[ppm]:7.44 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.36 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.32-7.28 (4H, m), 7.22-7.17 (2H, m), 4.37 (2H, s), 3.96 (2H, amplio s), 3.28 (2H, s), 3.10 (4H, amplio), 2.76 (2H, d, J=11.2 Hz), 2.47 (2H, t, J=5.7 Hz), 2.04-1.91 (4H, m), 1.88-1.74 (4H, m), 1.45 (9H, s). LRMS:calcd. para $C_{32}H_{43}Cl_2N_4O_4$ 617, encontrado 617.

Síntesis paralela utilizando bloque Robins

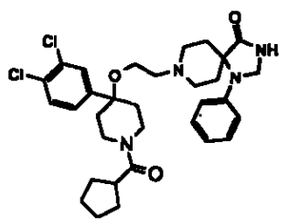
8a-8c se desprotegen con TFA (1 mL) en diclorometano (4 mL) a r.t por 20 min. Solución de bicarbonato de sodio saturado se agrega. La mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, filtra y concentra. El residuo se disuelve en diclorometano (4 mL) y agrega un bloque Robins (1 mL/cada tubo). A cada tubo se agregan PS-DIEA (3 eq) y cloruro ácido (1.5 eq.). El bloque se sella y gira durante la noche. Se enfría en un congelador por 15 mins y se abre. PS-Tresamina (3 eq.) se agrega. El bloque se sella y gira por 4 hrs. El contenido en cada tubo se vierte en un bloque de filtración de 24 cavidades y se drena durante la noche. El solvente se remueve bajo presión reducida y el residuo se purifica por HPLC preparativo para dar el producto deseado.

Ejemplo 752



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 8.47 (1H, s), 7.67 (2H, d, *J*=2.2 Hz), 7.45 (1 H, dd, *J*=8.4 Hz, 2.0 Hz), 7.26 (2H, t, *J*=8.2 Hz), 7.02-6.99 (3H, m), 6.89 (1 H, t, *J*=7.4 Hz), 6.57 (1 H, dd, *J*=3.5 Hz, 1.8 Hz), 4.72 (2H, s), 4.39 (2H, amplio s), 3.75 (2H, td, *J*=12.6 Hz, 2.8 Hz), 3.44-4.29 (6H, m), 3.22 (2H, t, *J*=5.0 Hz), 2.79 (2H, td, *J*=14.5 Hz, 4.8 Hz), 2.24 (2H, d, *J*=13.5 Hz), 2.01-1.94 (4H, m). HRMS calcd. para $C_{31}H_{35}Cl_2N_4O_4$ $(M+H)^+$ 597.2035, encontrado 597.2045.

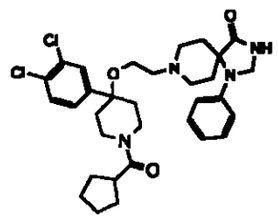
Ejemplo 753



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm] : 8.55 (1 H, s), 7.69 (1H, d, *J*=1.8 Hz), 7.58 (1 H, dd, *J*=5.7 Hz, 1.8 Hz), 7.47 (1 H, d, *J*=8.4 Hz), 7.30 (2H, t, *J*=8.0 Hz), 7.04 (2H, d, *J*=8.2 Hz), 6.92 (1 H, t, *J*=8.2 Hz), 4.74 (2H, s), 4.45 (1 H, amplio d, *J*=12. 2), 3.98 (1H, t, *J*=13. 5 Hz), 3.72 (2H, t, *J*=12. 1 Hz), 3.58 (1H, t, *J*=8.2 Hz), 3.43-4.32 (6H, m), 3.21 (2H, amplio s), 3.16-4.08 (1H, m), 2.81 (2H, amplio t, *J*=10.6 Hz), 2.32-2.15 (3H, m), 2. 03-1.30 (10H, m). ^{1}HRMS calcd. para $C_{32}H_{41}Cl_2N_4O_3$ $(M+H)^+$ 599.2555, encontrado 599.2520.

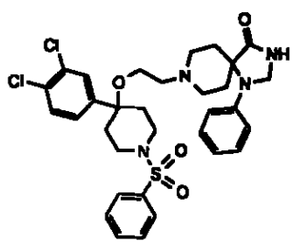
646

Ejemplo 754



^{1}HRMS calcd. para $C_{28}H_{35}Cl_2N_4O_3$ $(M+H)^+$ 545.2084, encontrado 545.2062. Análisis Elemental calcd. para $C_{29}H_{37}Cl_2N_4O_5$ (sal de ácido fórmico) C 58.88%, H 6.13%, N 9.47% ; encontrado C 58.19%, H 6.13%, N 9.27%.

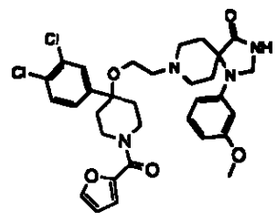
Ejemplo 755



^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm] : 8.48 (1 H, amplio s), 7.86-7.79 (2H, m), 7.62-7.51 (5H, m), 7.41-7.32 (3H, m), 7.06-6.95 (3H, m), 4.76 (2H, s), 3.76 (2H, d, *J*=19. 6 Hz), 3.51-2.99 (8H, m), 2.71 (2H, t, *J*=11. 2 Hz), 2.58 (2H, td, *J*=14. 5 Hz, 0. 6 Hz), 2.20 (2H, t, *J*=13. 5 Hz), 2.02 (2H, td, *J*=12. 6 Hz, 4.1 Hz), 1.75 (2H, d, *J*=14.6 Hz). HRMS calcd. para $C_{32}H_{37}Cl_2N_4O_4S$ $(M+H)^+$ 643.1912, encontrado 643.1926. Análisis Elemental para $C_{33}H_{36}Cl_2N_4O_4S$ (sal de ácido fórmico) calcd. C 57.47%, H 5.55%, N 8.12% ; encontrado C 56.94%, H 5.68%, N 8.04%.

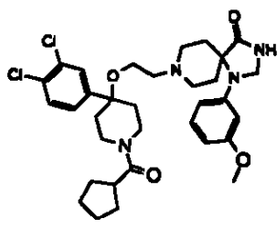
Ejemplo 756

647



^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 8.51 (1 H, amplio s), 7.70 (1 H, s), 7.59 (1 H, d, *J*=8.5 Hz), 7.84 (1 H, dd, *J*=6.5 Hz, 1.8 Hz), 7.21 (1 H, t, *J*=8.1 Hz), 1.05 (1 H, d, *J*=3.5 Hz), 6.68 (2H, dd, 8.3 Hz, 1.4 Hz), 6.61 (1 H, dd, *J*=3.3 Hz, 1.7 Hz), 6.54-6.49 (3H, m), 4.72 (2H, s), 4.43 (2H, amplio d, *J*=11. 8 Hz), 3.85-3.75 (5H, m), 3.46-4.27 (8H, m), 2.85 (2H, td, *J*=14.5 Hz, 3.5 Hz), 2.28 (2h, d, *J*=13. 5 Hz), 2.06-1.95 (4H, m). HRMS calcd. para $C_{32}H_{37}Cl_2N_4O_6$ $(M+H)^+$, 627.2141 encontrado 627.2128. Análisis Elemental para $C_{33}H_{38}Cl_2N_4O_7$ (sal de ácido fórmico) calcd. C 58.84%, H 5. 69%, N 8.32% ; encontrado C 58. 21% H 5.76%, N 8.26%.

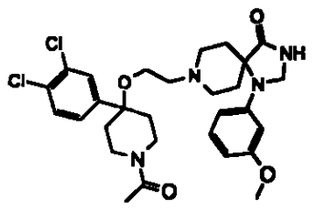
Ejemplo 757



^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 8.51 (1 H, amplio s), 7.69 (1 H, d, *J*=1.8 Hz), 7.58 (1 H, d, *J*=8.4 Hz), 7.47 (1 H, dd, *J*=8.4 Hz, 1.8 Hz), 7.22 (1 H, t, *J*=8.1 Hz), 6.67 (1H, amplio d, *J*=8.1 Hz), 6.55-6.50 (4H, m), 4.73 (2H, s), 4.45 (1 H, d, *J*=12. 8 Hz), 4.00 (1 H,

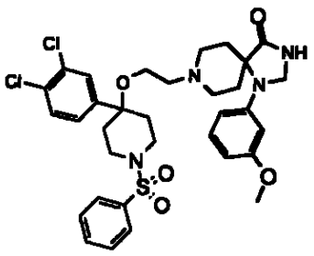
d, *J*=14. 4 Hz), 3.79-4.62 (5H, m), 3.55 (1 H, t, *J*=7.1 Hz), 3.45-4.32 (6H, m), 3.22-4.11 (4H, m), 2.80 (2H, td, *J*=14.3Hz, 3.5 Hz), 2.22 (2H, amplio d, *J*=11. 6 Hz), 1.99-1.62 (10H, m). HRMS calcd. para $C_{33}H_{43}Cl_2N_4O_4$ $(M+H)^+$ 629. 2661, encontrado 629.2664.

Ejemplo 758



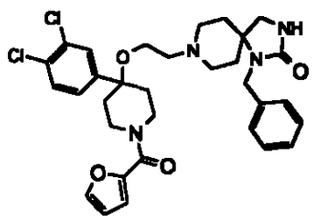
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 8.50 (1H, amplio s), 7.69 (1 H, d, *J*=1. 8 Hz), 7.58 (1 H, d, *J*=8. 5 Hz), 7.47 (1 H, dd, *J*=8. 4 Hz, 1. 8 Hz), 7.22 (1 H, t, *J*=8.1 Hz), 6.68 (1 H, dd, *J*=8.3 Hz, 1.6 Hz), 6.55-6.50 (4H, m), 4.73 (2H, s), 4.43 (1H, d, *J*=13. 1 Hz), 3.86-4.74 (6H, m), 3.59 (1H, t, *J*=10. 9 Hz), 3. 44-4.32 (4H, m), 3.23 (2H, s), 3.12 (1H, t, *J*=9.4 Hz), 2.85-2.77 (2H, m), 2.25-2.25-2.17 (5H, m), 2. 04-1.75 (4H, m). HRMS calcd. para $C_{29}H_{37}Cl_2N_4O_4$ $(M+H)^+$ 575.2192, encontrado 575.2190. Análisis Elemental calcd. para $C_{30}H_{38}Cl_2N_4O_8$ (sal de ácido fórmico) C 57.97%, H 6.16%, N 9.01% ; encontrado C 57.83%, H 6.31%, N 8.94%.

Ejemplo 759



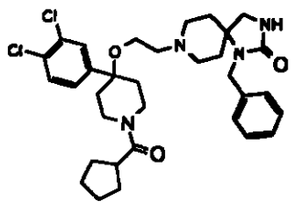
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 8.47 (1H, amplio s), 7.82-7.78 (2H, m), 7.61 (1 H, d, *J*=1.8 Hz), 7.57-7.52 (4H, m), 7.40 (1 H, dd, *J*=8.4 Hz, 1.8 Hz), 7.26 (1 H, t, *J*=8.3 Hz), 6.64 (1 H, dd, *J*=8.3 Hz, 1.8 Hz), 6.58 (1 H, amplio d, *J*=8.2 Hz), 6.50 (1 H, s), 4.74 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.72 (2H, d, *J*=11. 8 Hz), 3.41-4.35 (2H, m), 3.25 (2H, t, *J*=4.7 Hz), 3.04 (2H, amplio d, *J*=11. 0 Hz), 2.91 (2H, amplio s), 2.71 (2H, t, *J*=10.7 Hz), 2.54 (2H, td, *J*=14.3 Hz, 4.8 Hz), 2.22 (2H, d, *J*=13. 4 Hz), 2.00 (2H, td, *J*=12. 7 Hz, 3.1 Hz), 1.73 (2H, d, *J*=14. 3 Hz). HRMS: calcd. para $C_{33}H_{38}Cl_2N_4O_4S$ $(M+H)^+$ 673.2018, encontrado 673.2002.

Ejemplo 760



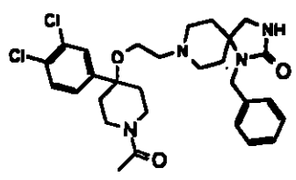
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 8.43 (1H, amplio s), 7.70 (1H, s), 7.65 (1H, d, *J*=1. 6 Hz), 7.55 (1H, d, *J*=14. 7 Hz), 7.41 (1H, dd, *J*=8. 4 Hz, 1.8 Hz), 7.36-7.29 (4H, m), 7.26-7.22 (1 H, m), 7.05 (1 H, d, *J*=3.3 Hz), 6.62-6.59 (1 H, m), 4.45-4.41 (4H, m), 3.40 (2H, s), 3.33-4.27 (4H, m), 3. 05 (2H, d, *J*=12.1 Hz), 2.80 (2H, t, *J*=4.8 Hz), 2.40 (2H, t, *J*=12.5 Hz), 2.22 (2H, d, *J*=13.5 Hz), 2.05-1.94 (4H, m), 1.60 (2H, d, *J*=13.1 Hz). HRMS: calcd. para $C_{32}H_{37}Cl_2N_4O_4$ $(M+H)^+$ 611.2192, encontrado 611.2205. Análisis Elemental: calcd. para $C_{33}H_{38}Cl_2N_4O_8$ (sal de ácido fórmico) C 60.27%, H 5.82%, N 8.52% ; encontrado C 61.08%, H 5. 91 %, N 8. 44%.

Ejemplo 761



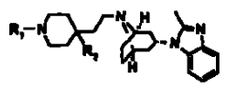
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 7.59 (1H, d, *J*=2. 0 Hz), 7. 46 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.37-7.27 (5H, m), 7.23-7.20 (1 H, m), 4. 44-4.37 (3H, m), 3. 97 (1H, d, *J*=12. 8 Hz), 3.54-4.45 (2H, m), 3.34 (2H, s), 3. 23-4.18 (2H, m), 3. 11-3.00 (1H, m), 2.86 (2H, amplio d, *J*=11. 4 Hz), 2.60 (2H, t, *J*=15. 5 Hz), 2.17-2.11 (4H, m), 1.95-1.49 (14H, m). HRMS: calcd. para $C_{33}H_{43}Cl_2N_4O_3$ $(M+H)^+$ 613.2712, encontrado 613. 2723.

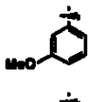
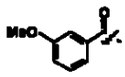
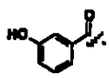
Ejemplo 762

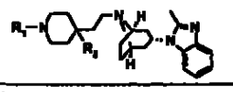


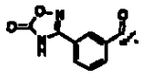
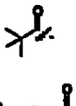
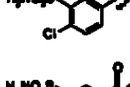
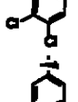
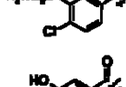
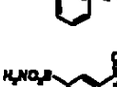
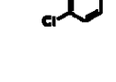
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 8.38 (1H, amplio), 7.63 (1H, d, *J*=1.7 Hz), 7.51 (1 H, d, *J*=8.4 Hz), 7.41-7.25 (6H, m), 4.52-4.41 (3H, m), 3.80 (2H, t, *J*=11. 8 Hz), 3.53 (1H, t, *J*=13. 2 hz), 3.38 (2H, d, *J*=10. 1 Hz), 3.26 (2H, amplio s), 3.09-2.95 (4H, m), 2.83-2.67 (2H, m), 2.45-2.30 (2H, m), 2.17-1.81 (8H, m), 1.58-1.51 (2H, m). HRMS cacld for $C_{29}H_{37}Cl_2N_4O_3$ $(M+H)^+$ 559.2243, encontrado 559.2240.

Los ejemplos 763-774 se sintetizan de manera análoga al ejemplo 16 y 703.



Ejemplo	R^1	R^2	ESI-MS m/z (M+H)
763			649
764			699
765			663
766			627
767			613

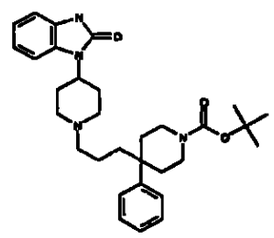


Ejemplo #			
768			617
769			643
770			649
771			719
772			665
773			645
774			681

Los siguientes ejemplos se sintetizan utilizando la química descrita en cualquier parte en esta solicitud.

Ejemplo 775

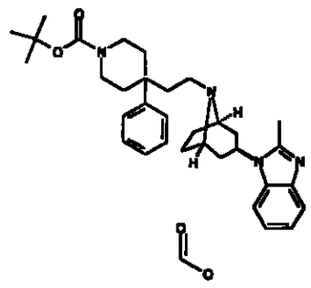
tert-butil 4-{3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)-piperidin-1-il]propil}-4-fenilpiperidina-1-carboxilato



^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.43 (m, 1H), 7.32-6.98 (m, 10H), 4.28 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.18 (m, 4H), 1.95 (m, 1H), 1.70 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.14-1.00 (m, 2H). MS (electrorocío +) 519.27 (M+1).

Ejemplo 776

tert-butil 4-{2-[(1R,5S)-3-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboxilato

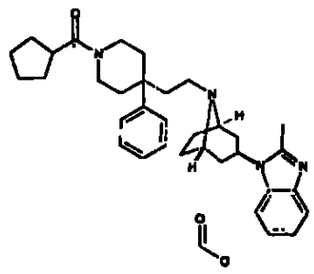


^{1}H NMR (300MHz, metanol-d4) δ 7.76 (m, 1H), 7.59-7.38 (m, 5H), 7.39-7.13 (m, 3H), 4.80-4.63 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.81-4.63

(m, 2H), 3.20-3.09 (m, 2H), 2.80-2.55 (m, 7H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.13-1.92 (m, 8H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.47 (s, 9H). MS (electrorocio +) 529.60 (M+1).

Ejemplo 777

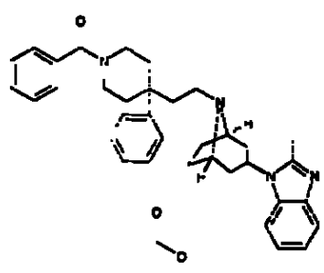
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(ciclopentilcarbonil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (300MHz, metanol-d4) δ 7.65 (m, 1H), 7.48-7.32 (m, 5H), 7.26-7.06 (m, 3H), 4.65 (m, 1H), 4.04-4.71 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 3.09-2.94 (m, 2H), 2.71-2.46 (m, 7H), 2.32-2.16 (m, 2H), 2.10-1.86 (m, 8H), 1.83-1.47 (m, 10H). HR MS (M+H) calc : 525.3593, encontrado 525.3595, delta 0.2mmu.

Ejemplo 778

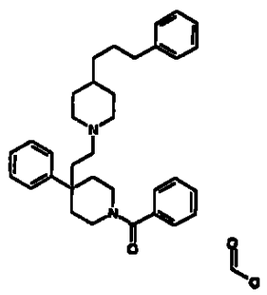
1-{(1R,5S)-8-[2-(1-benzoil-4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (300MHz, metanol-d4) δ 7.80 (m, 1H), 7.62-7.17 (m, 13H), 4.74 (m, 1H), 4.30-4.13 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.71-4.55 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.84-2.71 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.29-1.81 (m, 11H). HRMS (M+H) calc : 533.3280, encontrado 533.3267, delta 1.3 mmu.

Ejemplo 779

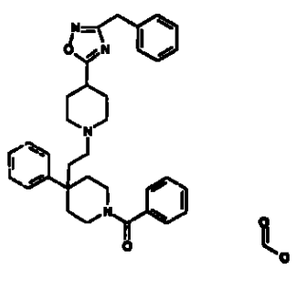
1-benzoil-4-fenil-4-{2-[4-(3-fenilpropil)piperidin-1-il]etil}piperidina



^{1}H NMR (300MHz, metanol-d4) δ 7.45-7.33 (m, 9H), 7.29-7.17 (m, 3H), 7.14-7.05 (m, 3H), 4.15 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.30-4.15 (m, 4H), 2.58-2.33 (m, 7H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.00-1.73 (m, 6H), 1.59 (m, 2H), 1.41 (m, 1H), 1.29-1.15 (m, 4H). HRMS (M+H) calc : 495.3375, encontrado 495.3376, delta 0.1 mmu.

Ejemplo 780

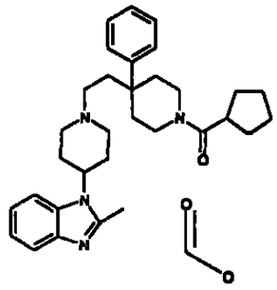
1-benzoil-4-{2-[4-(3-benzil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pipereidin-1-il]etil}-4-fenilpiperidina



^{1}H NMR (300MHz, metanol-d4) δ 7.45-7.39 (m, 9H), 7.29-7.18 (m, 6H), 4.14 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.30-4.16 (m, 3H), 3.02-2.86 (m, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.20 (m, 4H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.91-1.74 (m, 6H). HRMS (M+H) calc : 535.3073, encontrado 535.3098, delta 2.5 mmu.

Ejemplo 781

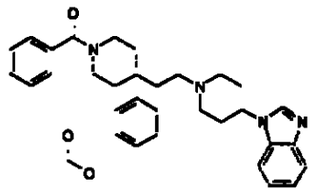
1-{1-{2-[1-(ciclopentilcarbonil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}piperidin-4-il)-2-metil-1 H-benzimidazola



^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 7.65 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.39-7.30 (m, 5H), 7.24-7.14 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.02-4.91 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.62-4.53 (m, 2H), 3.13-4.02 (m, 3H), 3.00-2.73 (m, 8H), 2.26-2.09 (m, 6H), 1.84-1.49 (m, 10H), 1.24-1.13 (m, 1H). HRMS (M+H) calc : 499.3435, encontrado 499.3434, delta 0. 1 mmu.

Ejemplo 782

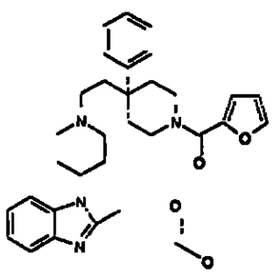
1-{1-[2-(1-benzoil-4-fenilpiperidin-4-il)etil]piperidin-4-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 7.63 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.40-7.32 (m, 6H), 7.24-7.16 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.37-4.24 (m, 3H), 3.10 (m, 3H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 4H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.23-1.18 (m, 1H). HRMS (M+H) calc : 507.3126, encontrado 507.3115, delta 1. 1 mmu.

Ejemplo 783

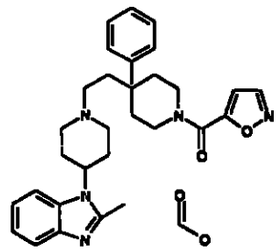
1-(1-{2-[1-(2-furoil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}piperidin-4-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 8.22 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 4H), 7.22 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.89 (m, 1H), 4. 06 (m, 2H), 3.68-4.56 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.00-2.75 (m, 7H), 2.56 (s, 3H), 2.32-2.18 (m, 5H), 1.88 (m, 2H). MS (electroroclo +) 523.42 (M+1).

Ejemplo 784

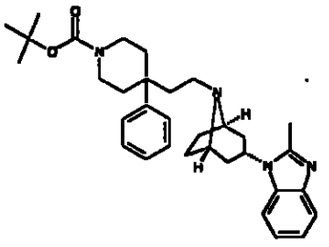
1-(1-{2-[1-(isoxazol-5-ilcarbonil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}piperidin-4-il)-2-metil-1 H-benzimidazola



^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 7.64 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.41-7.27 (m, 7H), 7.24-7.10 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.61-4.49 (m, 1H), 3.20 (s, 2H), 3.11-4.00 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 2H), 2.79-2.71 (m, 4H), 2.30 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 4H), 1.92-1.75 (m, 2H), 1.21 (m, 1H). HRMS (M+H) calc : 498.2869, encontrado 498.2845, delta 2.4 mmu.

Ejemplo 785

tert-butil 4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclof3.2.1] oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidine-1-carboxilato

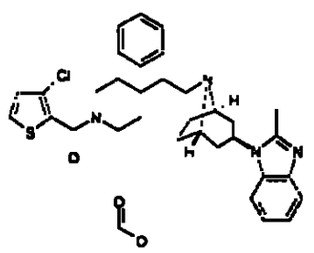


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (m, 1H), 6.91-6.68 (m, 8H), 4.15 (m, 1H), 3.23-4.18 (m, 2H), 2.82-2.67 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.51-1.29 (m, 10H), 1.17-1.13

(m, 2H), 1.00 (s, 9H). MS (electrorocio +) 529. 61 (M+1).

Ejemplo 786

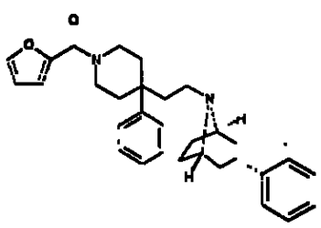
1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(3-clorotien-2-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (m, 1H), 7.56-7.43 (m, 5H), 7.34-7.23 (m, 3H), 7.01 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.41-4.28 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.41-1.94 (m, 12H). HRMS (M+H)$^+$ calc : 573.2455, encontrado 573.2452, delta 0.3 mmu.

Ejemplo 787

(1R,5S)-8-{2-[1-(2-furoil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-3-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octano

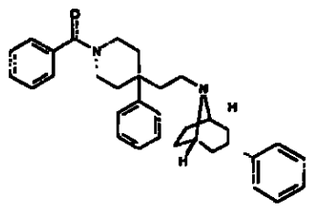


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (s, 1H), 7.31-7.00 (m, 10H), 6.86 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.48-4.27 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.38-2.15 (m, 4H), 1.98 (m, 3H),

1.86-1.76 (m, 4H), 1.60-1.50 (m, 4H), 1.29 (m, 2H). HRMS (M+H) calc : 469.2855, encontrado 469. 2858, delta 0. 3 mmu.

Ejemplo 788

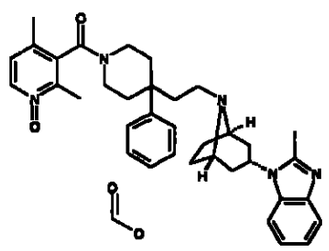
(1R,5S)-8-[2-(1-benzoil-4-fenilpiperidin-4-il)etil]-3-fenil-8-azabiciclo[3.2.1]octano



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.26 (m, 13H), 7.15 (m, 2H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.32-4.16 (m, 3H), 3.01 (m, 1H), 2.41-2.26 (m, 3H), 2.16-1.86 (m, 5H), 1.78-1.63 (m, 5H), 1.38-1.24 (m, 3H). HRMS (M+H) calc : 479.3062, encontrado 479.3057, delta 0.6 mmu.

Ejemplo 789

1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(2,4-dimetil-1-oxidopiridin-3-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola

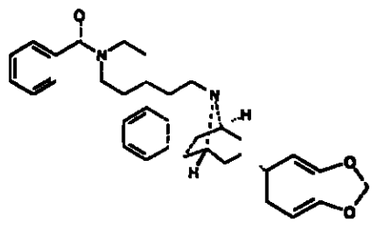


^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (m, 1H), 7.49 (m,

1H), 7.37 (m, 5H), 7.26-7.08 (m, 4H), 4.51 (m, 1H), 4.02-4.89 (m, 2H), 3.60-4.44 (m, 2H), 3.35-4.21 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 2.54-2.38 (m, 4H), 2.38-2.28 (m, 3H), 2.25-2.09 (m, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.87-1.70 (m, 8H), 1.58 (m, 2H). HRMS (M+H) calc: 578.3495, encontrado 578.3519, delta 2. 4 mmu.

Ejemplo 790

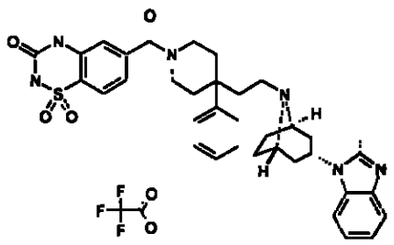
(1 R, 1R,5S)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-8-[2-(1-benzoil-4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.11octano



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 73.7-7.12 (m, 9H), 6.67-6.63 (m, 2H), 5.83 (s, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.61-4.10 (m, 5H), 2.89 (m, 1H), 2.41-2.17 (m, 3H), 2.10-1.82 (m, 6H), 1.71 (m, 1H), 1.64-1.46 (m, 4H), 1.36-1.28 (m, 2H), 1.19 (m, 2H). HRMS (M+H) calc : 523.2961, encontrado 523.2957, delta 0.4 mmu.

Ejemplo 791

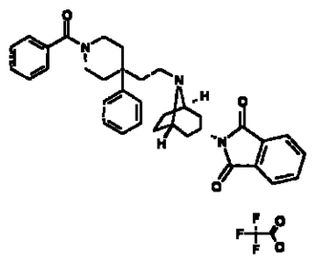
6-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3 (4H)-ona 1,1-dióxido



^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 7.84-7.69 (m, 3H), 7.65-7.56 (m, 1H), 7.51-7.36 (m, 6H), 7.3-7.17 (m, 2H), 5. 15 (m, 1H), 4.34-4.84 (m, 5H), 3.27 (m, 2H), 2.81-2.71 (m, 5H), 2.62 (m, 2H), 2. 54-2.50 (m, 2H), 2. 25-2.11 (m, 8H), 1.86 (m, 2H). MS (electrorocío +) 653.18 (M+1).

Ejemplo 792

2-{(1R,5S)-8-[2-(1-benzoil-4-fenilpipeeridin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona

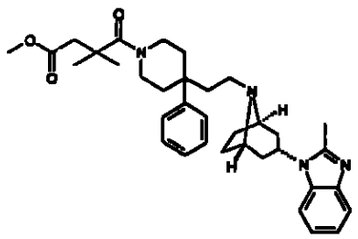


^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 4H), 7.43-7.33 (m, 9H), 7.21 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.13 (m, 3H), 2.50 (s, 2H), 2.18-1.98 (m, 4H), 1.80-1.66 (m, 9H), 1.42-1.36 (m, 2H). HRMS (M+H) calc : 548.2913, encontrado 548.2900, delta 1.3 mmu.

Ejemplo 793

metil 3,3-dimetil-4-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-

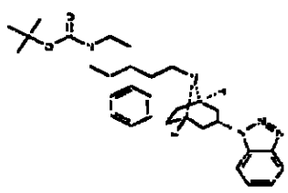
azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpipeeridin-1-il)-4-oxobutanoato



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (m, 1H), 7.32-7.05 (m, 8H), 4.62-4.52 (m, 1H), 4.10-4.99 (m, 1H), 3.89-4.82 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 2.51 (m, 5H), 2.31 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.91-1.70 (m, 9H), 1.54 (m, 2H), 1.18 (m, 6H). HRMS (M+H) calc : 571.3646, encontrado 571.3666, delta 1.8 mmu.

Ejemplo 794

tert-butil 4-{2-[(1R,5S)-3-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.11oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidina-1-carboxilato

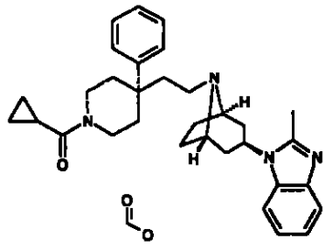


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (m, 1H), 7.43-7.08 (m, 8H), 4.78 (m, 1H), 3.62-4.57 (m, 2H), 3.17-4.08 (m, 4H), 2.46-2.34 (m, 2H), 2.27-2.18 (m, 2H), 2.12-1.92 (m, 4H), 1.81-1.54 (m, 8H), 1.38 (s, 9H). HRMS (M+H) calc : 516.3339, encontrado 516.3336, delta 0.2 mmu.

Ejemplo 795

1-((1R,5S)-8-{2-[1-(ciclopropilcarbonil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-

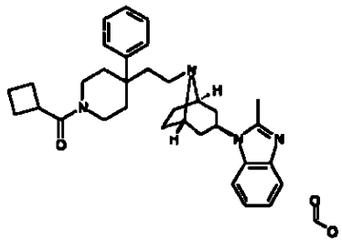
azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1 H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7.92 (m, 1H), 7.55-7.39 (m, 5H), 7.31-7.16 (m, 3H), 4.71 (m, 1H), 4.09-4.95 (m, 4H), 3.52-4.39 (m, 1H), 3.29-3.07 (m, 2H), 2.88-2.74 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.39-1.73 (m, 12H), 0.83-0. 74 (m, 4H). HRMS (M+H) calc : 497.3280, encontrado 497.3286, delta 0.6 mmu.

Ejemplo 796

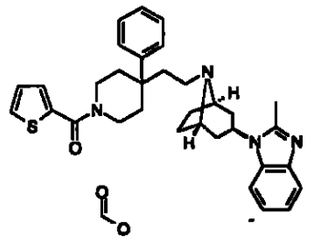
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(ciclobutilcarbonil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il-2-metil-1 H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8.28 (s, 1H), 7.50-7.38 (m, 5H), 7.29-7.13 (m, 3H), 4.69 (m, 1H), 4.10-4.93 (m, 3H), 3.62-4.57 (m, 1H), 3.37-3.04 (m, 4H), 2.86-2.66 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.26-1.89 (m, 14H), 1.77-1.70 (m, 3H). HRMS (M+H) calc : 511.3437, encontrado 511.3434, delta 0.6 mmu.

Ejemplo 797

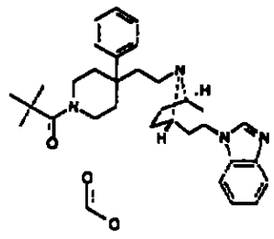
2-metil-1-((1R,5S)-8-{2-[4-fenil-1-(tien-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclof3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7.96 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.52-7.17 (m, 9H), 7.10 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.06 (m, 4H), 3. 49-4.36 (m, 2H), 2. 90-2.73 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.38-1.91 (m, 12H). HRMS (M+H) ca l c : 539.2845, encontrado 539.2854, delta 0.9 mmu.

Ejemplo 798

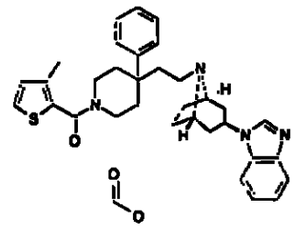
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7.84 (m, 1H), 7.56-7.40 (m, 5H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.03 (m, 3H), 3.30-4.20 (m, 3H), 2.85-2.74 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.32-2.29 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 4H), 2.03 (m, 4H), 1.87-1.82 (m, 3H), 1.27 (s, 9H). HRMS (M+H) calc: 513.3593, encontrado 513.3607, delta 1.3 mmu.

Ejemplo 799

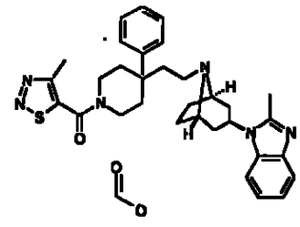
2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(3-metiltien-2-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola



MS (electrorocío +) 553 (M+1).

Ejemplo 800

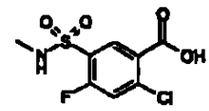
2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct3-il]-1H-benzimidazola



MS (electrorocío +) 555 (M+1).

Ejemplo 802

Preparación de ácido 2-cloro-4-fluoro-5-[(metilamino)sulfonil]benzóico

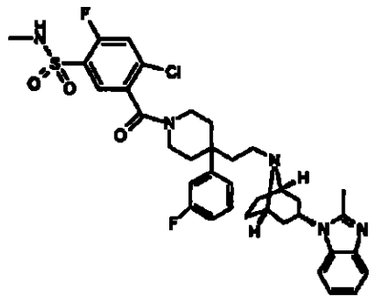


20.02g (73.4 mmol) de ácido 2-cloro-3-clorosulfonil-4-fluorobenzóico se agrega como un sólido a una solución fría de 10.5 mL de metilamina (40% solución acuosa, 293.6mmol) en 400 mL de

666

agua. La reacción se monitorea por LC/MS y se completa después de una hora. La reacción se acidifica a pH=1 con HCl concentrado, y el sólido se precipita. El producto se obtiene por filtración.17.54 g obtenido como un sólido bronceado pálido (89% producción). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ13.83-14.01 (br, 1H), 8.21-8.26 (d, 1H, J=9.11Hz), 7.98-8.03 (q, 1H, J=4.82), 7.88-7.92 (d, 1H, J=9.11Hz), 2.55-2.56 (d, 3 H, J= 4.82 Hz).

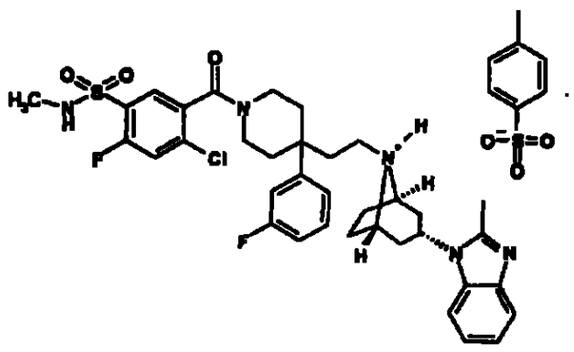
Preparación de 4-cloro-2-fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-metilbencenosulfonamida



5.36g (12.0 mmol) 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola, 3.20 g (12.0 mmol) ácido 2-cloro-4-fluoro-5-[(metilamino)sulfonil]benzóico se combinan siguiendo el procedimiento general en el Ejemplo 5. 3.97 g se recuperan (47.6% producción). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96-8.05 (br, 1H), 7.75-7.94 (m, 2H), 7.38-7.56 (m, 3H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.07-7.18 (m, 3H), 4.48-4.60 (m, 1H), 3.91-4.03 (m, 1H), 3.23-3.49 (m, 6H), 3.04-3.13 (m, 1H), 2.52-2.60 (m, 4H), 2.33-2.44 (m, 2H), 2.12-2.32 (br, 2H), 2.01-2.09 (m, 2H),

1.76-1.95 (m, 8 H), 1.60-1.66 (m, 2H). LC/MS m/z (M+H):696.

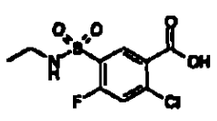
Preparación de (1R,5S)-8-{2-[2-cloro-4-fluoro-5-[(metilamino)sulfonil]benzoil}-4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azoniabiciclo[3.2.1]octano, sal de ácido toluenosulfónico



El envase de reacción se carga con (1R,5S)-8-{2-[1-{2-cloro-4-fluoro-5-[(metilamino)sulfonil]benzoil}-4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azoniabiciclo[3.2.1]octano (5.0 g) y tetrahidrofuran (65 ml, 13 volúmenes). La mezcla se agita y calienta a 50°C. Una solución de monohidrato de ácido toluenosulfónico (1 4 g, 1 M en tetrahidrofuran, 1 equivalente) se agrega a la mezcla caliente. Después de enfriar, el sólido se recolecta por filtración, enjuaga con tetrahidrofuran (2 x 2.5 volúmenes) y seca al vacío. Producción 93%.

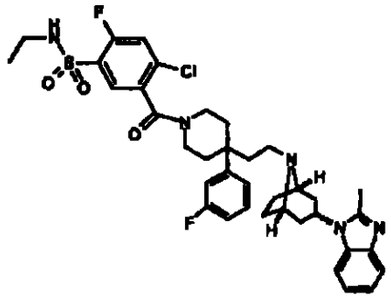
Ejemplo 803

Preparación de ácido 2-cloro-5-[(etilamino)sulfonil]-4-fluorobenzóico



1.023 g (3.6 mmol) de ácido 3-clorosulfonil-4-fluorobenzóico se agregan a 5.49 mL (10.98 mmol)etilamina en THF. TF se evapora en la terminación de la reacción. Se diluye con diclorometano y extrae con 6N NaOH. Las capas acuosas combinadas se acidifican entonces a pH=1 con 6N HCl. El producto se rompe y se recolecta por filtración y enjuaga con agua. Producto crudo se utilizó en la etapa subsecuente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13-8.16 (d, 1H, J=7.96 Hz), 8.07-8.11 (t, 1H, J=9.79 Hz), 7.79-7.82 (d, 1H, J=9.79 Hz), 2.86-2.95 (m, 2H), 0.96-1.01 (t, 3 H, J=7.34 Hz).

Preparación de 4-cloro-N-etil-2-fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct8rl)piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida

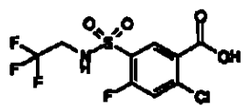


0.103 g (.23 mmol) de 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola y.129 g (.46 mmol) de ácido 2-cloro-5-[(etilamino)sulfonil]-4-fluorobenzóico se combinan siguiendo el procedimiento general HATU en el Ejemplo 5. Este compuesto se purifica por cromatografía instantánea en un 0-100% de gradiente de

1N amoniaco metanólico en acetato de etilo. 0.76 g se obtuvieron (44% producción). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04-8.14 (m, 1H), 7.86-7.89 (d, 1H J=9.83 Hz), 7.72-7.79 (m, 3H), 7.41-7.51 (m, 3H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.09-7.15 (m, 1H), 5.00-5.11 (m, 1H), 4.03-4.14 (m, 2H), 3.87-3.99 (m, 1H), 3.19-3.38 (m, 2H), 2.96-3.05 (m, 1H), 2.85-2.94 (m, 3H), 2.69-2.80 (m, 4H), 2.51-2.64 (m, 2H), 1.93-2.26 (m, 11H), 1.73-1.88 (m, 2H), 0.94-1.12 (m, 3H). LC/MS m/z (M+H):710.

Ejemplo 804

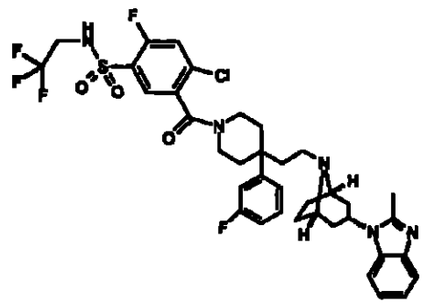
Preparación de ácido 2-cloro-4-fluoro-5-[(2,2,2-trifluoroetil aminolsulfonil}benzóico



4.997 g (18.3 mmol) de ácido 3-clorosulfonil-4-fluorobenzóico, 2.90 g (27.5 mmol) $NaHCO_3$ se disuelven en 50 mL de agua. 1.45 mL (18.3 mmol) de trifluoroetilamina se agregan gota a gota a la solución. La solución se acidifica a pH=1 con HCl concentrado y el producto se extrae en acetato de etilo. Seca sobre $MgSO_4$ y concentra. 5.27 g se recuperan (83% producción). Producto crudo se utilizó en la etapa subsecuente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22-9.37 (dt, 1H, J=6.44, 30.24 Hz), 7.80-7.92 (dd, 1H, J=9.91, 25.78 Hz), 4.04-4.16 (m, 1H), 3.77-3.90 (m, 1H).

Preparación de 4-cloro-2-fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-

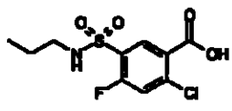
1-il)carbonil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)bencenosulfonamida



8.792 g (19.7mmol) de 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola y 6.59 g (19.7 mmol) de ácido 2-cloro-5-[(2,2,2-trifluoroetilamino)sulfonil]-4-fluorobenzóico se combinan siguiendo el general procedimiento HATU en el Ejemplo 5. Este compuesto se purifica por cromatografía instantánea en un 0-100% de gradiente de 1N amoniaco metanólico en acetato de etilo en. 6.31 g se obtuvieron (42% producción). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18-9.25 (br, 1H), 7.75-7.94 (m, 2H), 7.35-7.52 (m, 3H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.04-7.15 (m, 3H), 4.45-4.56 (m, 1H), 3.80-4.00 (m, 3H), 3.20-3.43 (m, 6H), 2.99-3.07 (m, 1H), 2.48-2.52 (m, 3H), 2.32-2.41 (m, 2H), 1.97-2.29 (br, 2H), 1.74-1.91 (m, 8 H), 1.59-1.64 (m, 2H).

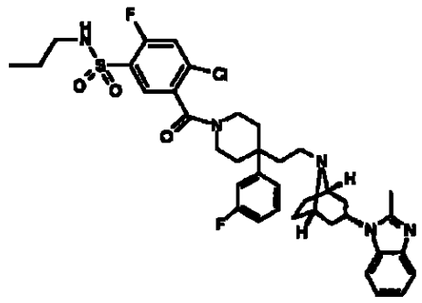
Ejemplo 805

Preparación de ácido 2-cloro-4-fluoro-5-[(propilamino)sulfonil]benzóico



2.512 g (9.2 mmol) ácido 3-clorosulfonil-4-fluorobenzóico se agrega a 2.27 mL (27.6 mmol) de propilamina siguiendo el procedimiento general para ácido 2-cloro-5-[(etilamino)sulfonil]-4-fluorobenzóico. Producto crudo se utilizó en la etapa subsecuente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19-8.22 (d, 1H, J= 7.84 Hz), 8.12-8.16 (t, 1H, J=11.59 Hz), 7.85-7.88 (d, 1H, J=9.90 Hz), 2.80-2.87 (q, 2 H, J=6.82), 1.33-1.45 (m, 2H), 0.77-0.82 (t, 3 H, J=7.51Hz).

Preparación de 4-cloro-2-fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-propilbencenosulfonamida



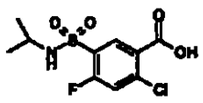
0.366 g (0.82 mmol) de 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola y 0.363 g (1.23 mmol) de ácido 2-cloro-4-fluoro-5-[(propilamino)sulfonil]benzóico se combinan siguiendo el general procedimiento HATU en el Ejemplo 5. Este compuesto se purifica por cromatografía instantánea en un 0-100% de gradiente de 90:5:5 acetonitrilo:hidróxido de amonio:agua en acetonitrilo. 0.24 g se obtuvieron (40% producción). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04-

672

8.15 (br, 1H), 7.69-7.90 (m, 2H), 7.32-7.52 (m, 3H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.01-7.15 (m, 3H), 4.41-4.56 (m, 1H), 3.86-3.98 (m, 1H), 3.19-3.43 (m, 6H), 2.97-3.08 (m, 1H), 2.77-2.88 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28-2.41 (m, 2H), 1.96-2.17 (m, 2H), 1.71-1.92 (m, 9 H), 1.56-1.64 (m, 2H), 1.31-1.42 (m, 2H), 0.73-0.81 (m, 3H).

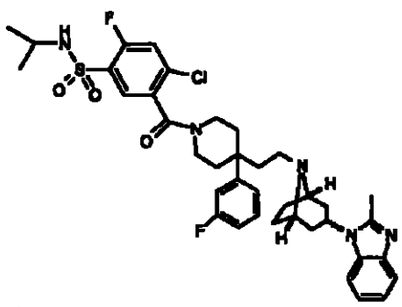
Ejemplo 806

Preparación de ácido 2-cloro-4-fluoro-5-[(isopropilamino)sulfonil]benzóico



1.002 g (3.6 mmol) de ácido 3-clorosulfonil-4-fluorobenzóico se agregan a 0.94 mL (10.9 mmol) de isopropilamina siguiendo el procedimiento general para ácido 2-cloro-5-[(etilamino)sulfonil]-4-fluorobenzóico. Producto crudo se utilizó en la etapa subsecuente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.23 (d, 1H, J=8.28 Hz), 8.12-8.17 (t, 1H, J=7.30 Hz), 7.83-7.87 (d, 1H, J=10.23 Hz), 3.30-3.43 (m, 1H), 0.98-1.01 (d, 6 H, J=6.34 Hz).

Preparación de 4-cloro-2-fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-isopropilbencenosulfonamida

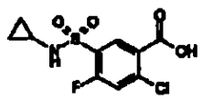


673

0.290 g (0.65 mmol) 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola y 0.288 g (0.975 mmol) de ácido 2-cloro-4-fluoro-5-[(isopropilamino)sulfonil]benzóico se combinan siguiendo el general procedimiento HATU en el Ejemplo 5. Este compuesto se purifica por cromatografía de fase inversa en un 0-100% de gradiente de 0.1 % TFA en agua en acetonitrilo. 0.196 g se obtuvieron (42% producción). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09-8.19 (m, 1H), 7.76-7.99 (m, 2H), 7.38-7.55 (m, 4H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.07-7.20 (m, 3H), 4.52-4.62 (m, 1H), 3.92-4.01 (m, 1H), 3.29-3.43 (m, 6H), 3.01-3.11 (m, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.47-2.51 (m, 2H), 2.36-2.45 (m, 1H), 1.78-2.04 (m, 12H), 1.25-1.32 (m, 3H), 0.99-1.07 (m, 6H).

Ejemplo 807

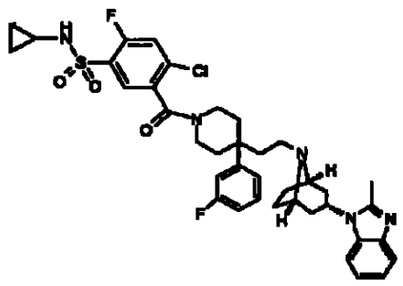
Preparación de ácido 2-cloro-5-[(ciclopropilamino)sulfonil]-4-fluorobenzóico



1.005 g (3.6 mmol) de ácido 3-clorosulfonil-4-fluorobenzóico se agregan a 0.76 mL (10.9 mmol) de ciclopropilamina siguiendo el procedimiento general para ácido 2-cloro-5-[(etilamino)sulfonil]-4-fluorobenzóico. Producto crudo se utilizó en la

etapa subsecuente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46-8.48 (d, 1H, J= 2.83 Hz), 8.22-8.26 (d, 1H, J=7.69 Hz), 7.86-7.90 (d, 1H, J=9.70), 2.23-2.32 (m, 1H), 0.46-0.56 (m, 2H), 0.36-0.44 (m, 2H). 674

Preparación de 4-cloro-N-ciclopropil-2-fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida

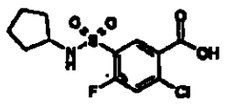


0.335 g (0.75 mmol) de 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola y 0.242 g (0.83 mmol) de ácido 2-cloro-4-fluoro-5-[(ciclopropilamino)sulfonil]benzóico se combinan siguiendo el general procedimiento HATU en el Ejemplo 5. Este compuesto se purifica por cromatografía de fase inversa en un 0-100% de gradiente de 0.1% TFA en agua en acetonitrilo. 0.231 g se obtuvieron (43% producción). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38-8.47 (br, 1H), 7.72-7.92 (m, 2H), 7.33-7.51 (m, 3H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.01-7.16 (m, 3H), 4.45-4.57 (m, 1H), 4.06-4.12 (m, 1H), 3.87-3.98 (m, 1H), 3.21-3.42 (m, 6H), 2.97-3.10 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.23-2.42 (m, 2H), 1.95-2.17 (m, 2H), 1.72-1.92 (m, 8 H), 1.55-1.65 (m, 2H), 0.34-0.53 (m, 4H).

Ejemplo 808

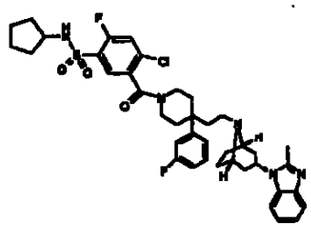
675

Preparación de ácido 2-cloro-5-[(ciclopentilamino)sulfonil]-4-fluorobenzóico



1.01 g (3.7 mmol) de ácido 3-clorosulfonil-4-fluorobenzóico se agrega a 1.08 mL (10.9 mmol) ciclopentilamina siguiendo el procedimiento general para ácido 2-cloro-5-[(etilamino)sulfonil]-4-fluorobenzóico. Producto crudo se utilizó en la etapa subsecuente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21-8.24 (m, 2H), 7.84-7.88 (d, 1H, J=10.14 Hz),.48-3.59 (m, 1H), 1.48-1.70 (m, 4H), 1.28-1.46 (m, 4H).

Preparación de 4-cloro-N-ciclopentil-2-fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida

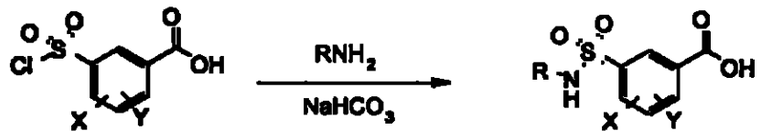


0.103 g (0.23 mmol) de 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola y 0.148 g (0.46 mmol) de ácido 2-cloro-4-fluoro-5-[(ciclopentilamino)sulfonil]benzóico se combinan siguiendo el general

procedimiento HATU en el Ejemplo 5. Este compuesto se purifica por cromatografía de fase inversa en un 0-100% de gradiente de 0.1 % TFA en agua en acetonitrilo. 0.068 g se obtuvieron (40% producción). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32-9.49 (br, 1H), 8.13-8.25 (m, 2H), 7.73-7.91 (m, 3H), 7.39-7.56 (m, 2H), 7.08-7.30 (m, 3H), 5.00-5.15 (m, 1H), 4.03-4.16 (m, 2H), 3.83-4.02 (m, 1H), 3.35-3.58 (m, 2H), 3.19-3.33 (m, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.94-3.08 (m, 2H), 2.67-2.80 (m, 6H), 2.54-2.65 (m, 1H), 2.02-2.26 (m, 8H), 1.72-2.01 (m, 2H), 1.47-1.67 (m, 4H), 1.26-1.44 (m, 4H).

676

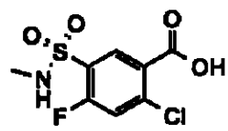
Ácidos (Alquil-o alcoxi-amino)benzóicos listados abajo se preparan utilizando el siguiente esquema:



R=metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, etc.

X, Y = Cl, F,

Preparación de ácido 2-Cloro-4-Fluoro-5-[(Metilamino)sulfonil]benzóico



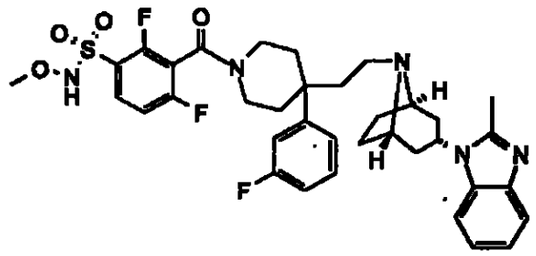
A 0°C, a una suspensión de agua fría agitada (~200 mL) de ácido 2-cloro-5-(clorosulfonil)-4-fluorobenzóico se agregó lentamente un 40% metilamina preenfriada (13 mL). La mezcla de

reacción se agita entonces por 2 horas antes de acidificarse a pH ~2. El producto deseado se precipita y filtra. Después de secàrse durante la noche, el ácido 2-cloro-4-fluoro-5-[(metilamino)sulfonil]benzóico puro se obtiene como sólido blanco (9.8g, 100%).

Los ácidos benzóicos de aminosulfonil substituido utilizados en esta patente se preparan en los métodos similares como se describe arriba.

Ejemplo 809

Preparación de 2,4-Difluoro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-metoxibencenosulfonamida

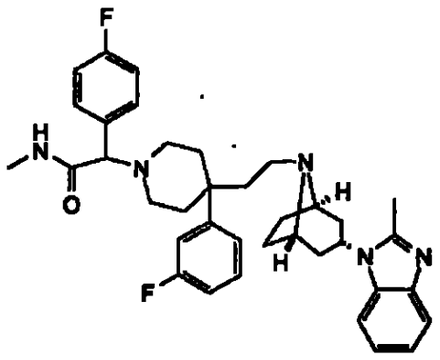


2,4-Difluoro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-metoxibencenosulfonamida (11 mg, 17%) se obtiene como sólido de ácido 3-(clorosulfonil)-2,6-difluorobenzóico (105 mg, 0.4 mmol), 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (52 mg, 0.1 mmol) e hidrocloruro de metoxiamina (33mg, 0.4 mmol) siguiendo el procedimiento de acoplamiento en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (q, J=3.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.53 (d, J=9.6 Hz, 1H),

7.45-7.40 (m, 2H), 7.36-7.16 (m, 4H), 7.01 (t, J=6.8 Hz, 1H), 4.80- 678
4.71 (m, 1H), 4.20-4.19 (br, 1H), 3.74 (d, J=10.1Hz, 3H), 3.57-3.42 (m, 4H), 3.30-3.27 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.51-2.25 (m, 4H), 2.09-1.93 (m, 10 H), 1.75 (d, J=7.6 Hz, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:696.2831, obsd:696.2831.

Ejemplo 810

Preparación de 2-(4-fluorofenil)-2-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-{2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il-N-metilacetamida

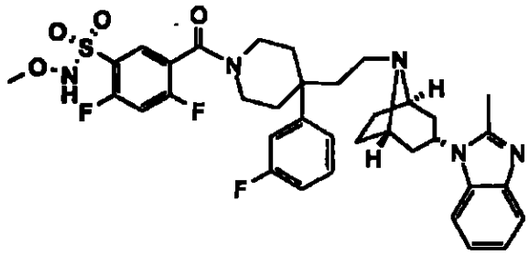


Ácido (4-Fluorofenil)(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)acético, preparado de 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola y ácido 4-fluorofenilborónico siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 412. (19 mg, 0.032 mmol) se acopla con metilamina (16 µL, 2M en THF) bajo promoción de HATU (12 mg, 0.032mmol). El compuesto del título se obtiene como sólido (12mg, 60%) después de la purificación por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 0-10%

metanol en acetato de etilo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, 679
J=7.1Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 4H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.03-6.89 (m, 6H), 4.59 (br, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.22 (br, 2H), 2.84 (d, J=4.9 Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.52-2.47 (m, 1H), 2.40-2.09 (m, 6H), 1.93-1.87 (m, 7 H), 1.78-1.61 (m, 6H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd 612.3514, obsd 612.3530.

Ejemplo 811

Preparación de 2,4-difluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-metoxibencenosulfonamida

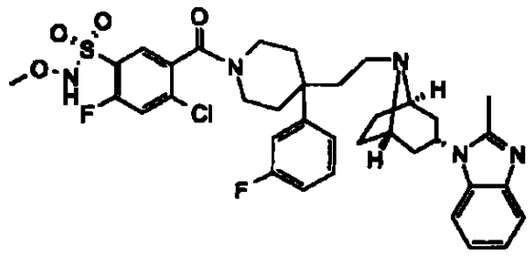


2,4-Difluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-metoxibenceno sulfonamida (119 mg, 43%) se obtiene como sólido de dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (244mg. 0.4 mmol) y ácido 2,4-difluoro-5-[(metoxiamino)sulfonil]benzóico (266mg, 1 mmol) y HATU (152 mg, 0.4 mmol), siguiendo el procedimiento de acoplamiento en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m.1H), 7.0 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.21-7.14 (m, 2H), 7.04-6.96 (m, 5H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.23-4.20 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.34-3.24 (m, 6H),

2.58 (s, 3H), 2.45-2.37 (m, 2H), 2.34-2.14 (m, 2H), 2.07-1.77 (m, 12H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd 696.2831, obsd 696.2812.

Ejemplo 812

Preparación de 4-cloro-2-fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-metoxibencenosulfonamida



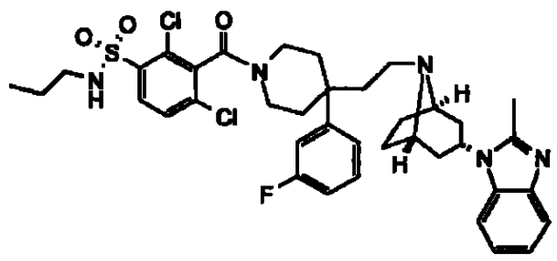
4-Cloro-2-fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-metoxibencenosulfonamida (170 mg, 60%) se obtiene como sólido de dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (244 mg. 0.4 mmol) y ácido 2-cloro-4-fluoro-5-[(metoxiamino)sulfonil]benzóico (283mg, 1 mmol) y HATU (152 mg, 0.4 mmol), siguiendo el procedimientos señalado en el ejemplo 5. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (d, J=7.2 Hz, 1/2 H, rotámero); 7.76 (d, J=7.1Hz, 1/2 H, rotámero), 7.63 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 3H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 4.62-4.57 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.78 (d, J=9.9 Hz, 3H), 3.42-3.10 (m, 6H), 2.55 (s, 3/2 H, rotámero), 2.54 (s, 3/2 H, rotámero), 2.42-2.32 (m, 3H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.94-1.70 (m, 10 H), 1.64-1.63 (m, 2H). HRMS m/z

$(M+H)^+$ calcd 712.2536, obsd 712.2546.

681

Ejemplo 813

Preparación de 2,4-dicloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-propilbencenosulfonamida



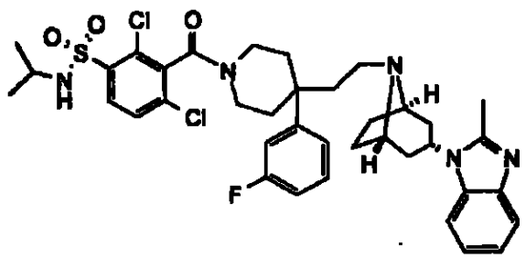
2,4-Dicloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-propilbencenosulfonamida (11 mg, 15%) se obtiene como sólido de ácido 2,6-dicloro-3-(clorosulfonil)benzóico (58 mg, 0.2 mmol), propil amina (20 µL, 0.2mmol) e dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (61 mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.06=8.01 (m, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 7.14-6.96 (m, 2H), 4.68 (br, 1H), 4.23-4.20 (m, 1H), 3.47-3.13 (m, 6H), 2.96-2, 82 (m, 4), 2.53 (s, 3/2H), 2.41 (s, 3/2H), 2.36-2.16 (m, 5 H), 1.98-1.84 (m, 7 h), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 2H), 0.90-0.86 (m, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:740.2604, obsd:740.2589.

Ejemplo 814

Preparación de 2,4-dicloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-

metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-isopropilbencenosulfonamida

682

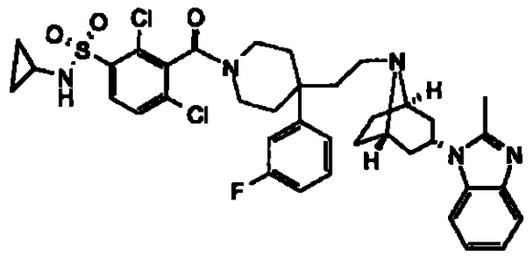


2,4-Dicloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-isopropil benceno sulfonamida (13.5 mg, 18%) se obtiene como sólido de ácido 2,6-dicloro-3-(clorosulfonil)benzóico (58 mg, 0.2 mmol), isopropil amina (20 µL, 0.2 mmol) e dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (61 mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.07 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.21-7.12 (m, 2H), 7.06-6.95 (m, 3H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.47-3.27 (m, 5 H), 3:22-3.14 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.46-2.32 (m, 3H), 2.16 (br, 1H), 1.98-1.83 (m, 11H), 1.68 (d, J=7.7 Hz, 2H), 1.25-1.03 (m, 6H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:740.2604, obsd:740.2590.

Ejemplo 815

Preparación de 2,4-dicloro-N-ciclopropil-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida

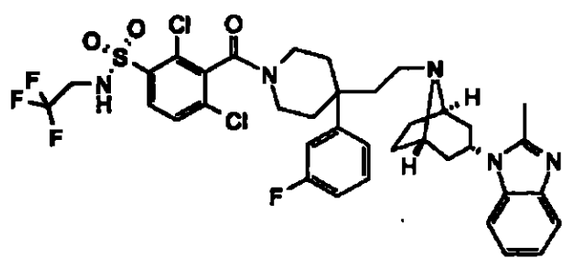
683



2,4-Dicloro-N-ciclopropil-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida (12 mg, 15%) se obtiene como sólido de ácido 2,6-dicloro-3-(clorosulfonil)benzóico (58 mg, 0.2 mmol), ciclopropil amina (17 µL, 0.2 mmol) e dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (61 mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.10 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 3H), 7.07-6.97 (m, 2H), 4.67-4.63 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.49-3.14 (m, 6H), 2.53 (s, 3H), 2.44-2.33 (m, 3H), 2.12 (br, 1H), 1.96-1.85 (m, 11H), 1.67-1.65 (m, 2H), 0.74-0.67 (m, 1H), 0.61-0.51 (m, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:738.2448, obsd:738.2433.

Ejemplo 816

Preparación de 2,4-dicloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-(2,2,2-trifluoroetil) bencenosulfonamida

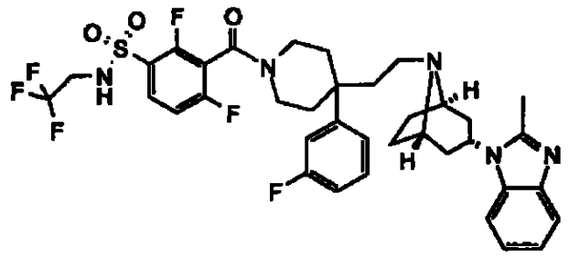


684

2,4-Dicloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-(2,2,2-trifluoroetil) bencenosulfonamida (220 mg, 56%) se obtiene como sólido de ácido 2,6-dicloro- 3-(clorosulfonil)benzóico (290 mg, 1 mmol), 2,2,2-trifluroetilamina (160 µL, 2 mmol) e dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (305 mg, 0.5 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.03 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.562-7.47 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 3H), 7.06-6.96 (m, 2H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 3.79-3.69 (m, 2H), 3.48-3.45 (m, 1H), 3.27-3.12 (m, 3H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.43-2.30 (m, 3H), 2.19-2.16 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 10 H), 1.66-1.62 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:780.2165, obsd:780.2164.

Ejemplo 817

Preparación de 2,4-difluoro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil-N-(2,2,2-trifluoroetil)bencenosulfonamida

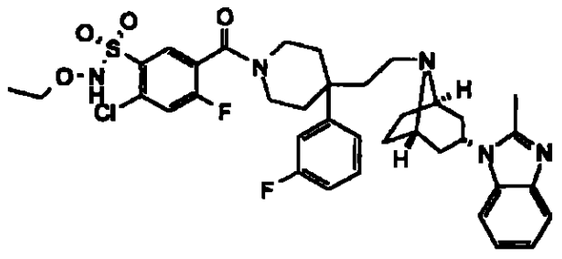


685

2,4-Difluoro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-(2,2,2-trifluoroetil) bencenosulfonamida (260 mg, 70 %) se obtiene como sólido de ácido 2,6-difluro-3-(clorosulfonil)benzóico (260 mg, 1 mmol), 2,2,2-trifluroetilamina (160 µL, 2 mmol) e dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (305 mg, 0.5 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.98-7.92 (m, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.16-6.98 (m, 4H), 4.69-4.67 (m, 1H), 4.18 (br, 1H), 3.80-3.62 (m, 1HO, 3.45-3.39 (m, 3H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.402.42 (m, 2H), 2.42-2.40 (m, 1H), 2.32-1.83 (m, 212H), 1.73-1.38 (m, 2H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:748.2756, obsd:748.2759.

Ejemplo 818

Preparación de 2-cloro-N-etoxi-4-fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida



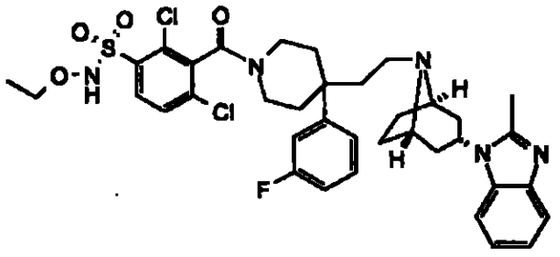
2-Cloro-N-etoxi-4-fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida (60 mg, 16%) se

obtiene como sólido de dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (305 mg. 0.5mmol) y ácido 2-fluoro-4-cloro-5-[(etoxiamino)sulfonil]benzóico (297mg, 1 mmol) y HATU (190 mg, 0.5 mmol), siguiendo el procedimientos señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.15 (br, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.16-7.12 (m, 3H), 7.07-6.97 (m, 2H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.15-4.01 (m, 4H), 3.42-3.19 (m, 5 H), 2.53 (s, 3H), 2.43-2.32 (m, 3H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 10 H), 1.66-1.64 (m, 2H), 1.17 (t, J=6.9 Hz, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd 726.2692, obsd 726.2704.

686

Ejemplo 819

Preparación de 2,4-dicloro-N-etoxi-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida

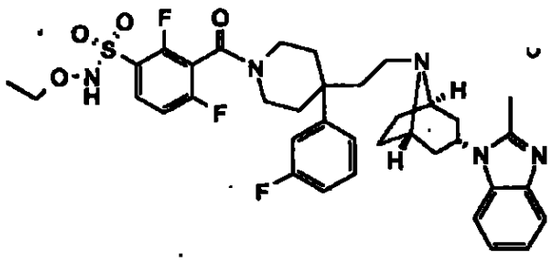


2,4-Dicloro-N-etoxi-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida (22.5 mg, 6%) se obtiene como sólido

de ácido 2,6-dicloro-3-(clorosulfonil)benzóico (290 mg, 1 mmol), 687
hidrocloruro de etoxiamina (195 mg, 2 mmol) e dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (305 mg, 0.5 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.10-8.08 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 3H), 7.07-6.96 (m, 2H), 4.65-4.60 (m, 2H), 4.23-4.20 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.3403.12 (m, 6H), 2.54-2.53 (m, 2H), 2.44-2.44 (m, 4H), 2.20-2.03 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 12H), 1.65 (d, J=7.9 Hz, 2H), 1.18-1.14 (m, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:742.2397, obsd:742.2424.

Ejemplo 820

Preparación de N-etoxi-2,4-difluoro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida



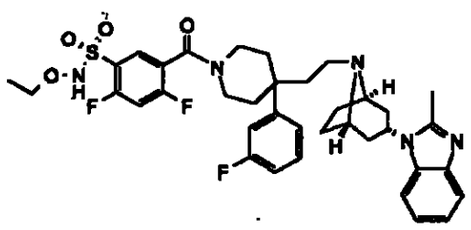
N-etoxi-2,4-difluoro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida (27.9mg, 8%) se obtiene como

sólido de ácido 2,6-difluoro-3-(clorosulfonil)benzóico (260 mg, 1 mmol), hidrocloruro de etoxiamina (195 mg, 2 mmol) e dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (305 mg, 0.5 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.00-7.95 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 4H), 7.06-6.97 (m, 2H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.21-4.00 (m, 3H), 3.43-3.19 (m, 5 H), 2.53 (s, 3H), 2.44-2.32 (m, 4H), 2.17-2.15 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 10 H), 1.65 (d, J=7.8 Hz, 2H), 1.18-1.11 (m, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:710.2988, obsd:710.2975.

688

Ejemplo 821

Preparación de N-etoxi-2,4-difluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida



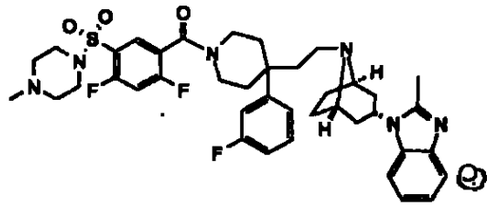
N-etoxi-2,4-difluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]benceno sulfonamida (25mg, 7%) se obtiene como sólido de ácido 2,4-difluoro-3-(clorosulfonil)benzóico (260 mg, 1 mmol),

689

hidrocloruro de etoxiamina (195 mg, 2 mmol) e dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (305 mg, 0.5 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 473. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.96 (br, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 3H), 7.08-6.96 (m, 3H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.14-4.03 (m, 3H), 3.42-3.17 (m, 5 H), 2.52 (s, 3H), 2.43-2.31 (m, 4), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.98-1.80 (m, 10 H), 1.65 (d, J=7.8 Hz, 2H), 1.18 (t, J=7.0 Hz, 3H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:710.2988, obsd:710.2975.

Ejemplo 822

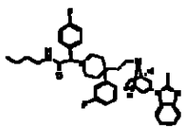
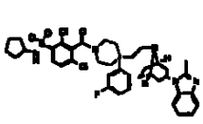
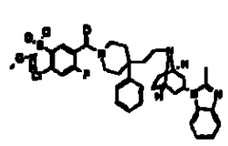
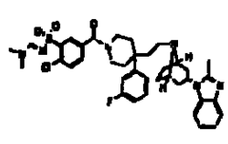
Preparación de 1-((1R,5S)-8-{2-[1-{2,4-difluoro-5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]benzoil}-4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



1-((1R,5S)-8-{2-[1-{2,4-difluoro-5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]benzoil}-4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (170mg, 44%) se obtiene como sólido de ácido 2-cloro-4-fluoro-5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]benzóico (170 mg, 0.5 mmol), HATU (190 mg, 0.5 mmol) e dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (305 mg, 0.5 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d_6) δ 7.93-7.88 (m, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.23-7.21 (m, 3H), 7.12-7.04 (m, 3H), 4.50-4.46 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.30 (br, 4H), 3.16-3.04 (m, 5 H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (br, 6H), 2.13-2.12 (m, 4H), 1.98-1.57 (m, 13H). HRMS m/z $(M+H)^+$ calcd:765.3149, obsd:765.3165.

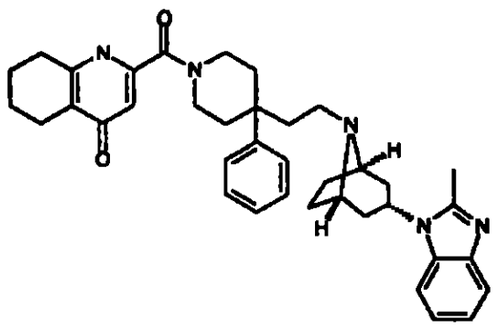
690

Ejemplo #	Estructura	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)	HRMS m/z $(M+H)^+$
823		δ 7.66 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.33-7.24 (m, 4 H), 7.19-7.12 (m, 2 H), 7.04-6.69 (m, 6H), 4.59 (br, 1 H), 3.73 (s, 1 H), 3.29-3.22 (m, 4 H), 2.55 (s, 3 H), 2.52-2.48 (m, 1 H), 2.40-2.10 (m, 6 H), 1.93-1.87 (m, 8 H), 1.79-1.61 (m, 6 H), 1.53-1.46 (m, 2, H), 1.43-1.30 (m, 2 H), 0.92 (t, J=7.3 Hz, 3 H)	Calcd 654.3983, obsd 654.3998.
824		δ 8.06 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.57-7.50 (m, 2 H), 7.42-7.35 (m, 2 H), 7.20-7.12 (m, 3 H), 7.06-6.96 (m, 2 H), 470-4.65 (m, 1 H), 4.22-4.18 (m, 1 H), 3.58-3.12 (m, 6 H), 2.52 (s, 3 H), 2.46-2.36 (m, 3 H), 2.18 (br, 2 H), 1.96-1.83 (m, 11 H), 1.79-1.61 (m, 6 H), 1.47-1.38 (m, 4 H).	calcd: 766.2781, obsd: 766.2776
825		δ 8.18 (br, 1 H), 7.59-7.57 (m, 1 H), 7.43-7.33 (m, 6 H), 7.29-7.25 (m, 1 H), 7.20-7.16 (m, 2 H), 4.67-4.62 (m, 1 H), 4.18-4.15 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.40-3.31 (m, 4 H), 3.18-3.15 (m, 1H), 2.54 (s, 3 H), 2.46-2.34 (m, 3 H), 2.18-2.02 (m, 1 H)1.99-1.84 (m, 11 H), 1.68-1.67 (2 H).	calcd 694.2630, obsd 694.2623.
826		δ 8.21 (d, J=10 Hz, 2 H), 7.66 (d, J=10 Hz, 1 H), 7.50 (s, 2 H), 7.35-7.29 (m, 2 H), 7.20-7.13 (m, 2 H), 7.10-6.90 (m, 3 H), 4.60 (br, 1 H), 4.20 (br, 1 H), 3.55 (br, 1 H), 3.40-3.25 (m, 4 H), 3.18 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 2.45-2.35 (m, 2 H), 2.30-2.21 (m, 2 H), 1.95-1.89 (m, 12 H), 1.65-1.63 (m, 2 H).	calcd: 765.3149, obsd: 765.3165.

691

Ejemplo 827

Preparación de 2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro-4(1H)-quinolinona

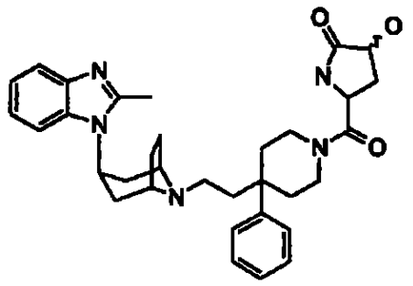


2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro-4(1H)-quinolinona (5.2 mg; 17% producción) se obtiene como un sólido de ácido 4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-2-quinolinacarboxílico (9.66 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola hidrocloruro (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M-H):602.36.

Ejemplo 828

692

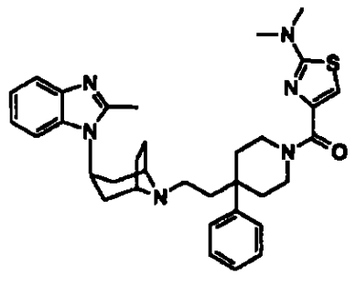
3-hidroxi-5-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-pirrolidinona



3-hidroxi-5-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-pirrolidinona (12.05 mg; 43% producción) se obtiene como un sólido de 4-hidroxi-5-oxoprolina (7.25 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):556.22.

Ejemplo 829

N,N-dimetil-4-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-1,3-tiazol-2-amina

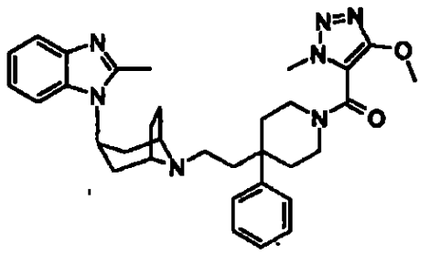


693

N,N-dimetil-4-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-1,3-tiazol-2-amina (14.49 mg; 50% producción) se obtiene como un sólido de hidrobromuro 2-(dimetilamino)-1,3-tiazola-4-carboxílico (12.65 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):583.23.

Ejemplo 830

2-metil-1-{8-[2-(1-{[1-metil-4-(metiloxi)-1H-1,2,3-triazol-5-il]carbonil}-4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola

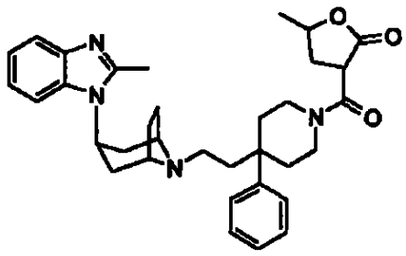


2-metil-1-{8-[2-(1-{[1-metil-4-(metiloxi)-1H-1,2, 3-triazol-5-il]carbonil}-4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola (2.99 mg; 11 % producción) se obtiene como un sólido de ácido 1-metil-4-(metiloxi)-1H-1,2,3-triazola-5-carboxílico (8.95 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4- piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):568.20.

Ejemplo 831

694

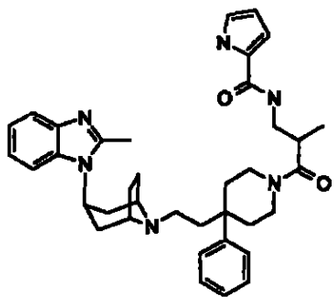
5-metil-3-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]dihidro-2(3H)-furanona



5-metil-3-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]dihidro-2(3H)-furanona (10.39 mg; 36% producción) se obtiene como un sólido de ácido 5-metil-2-oxotetrahidro-3-furancarboxílico (7.90 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):569.25

Ejemplo 832

N-[2-metil-3-(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-3-oxopropil]-1H-pirrola-2-carboxamida

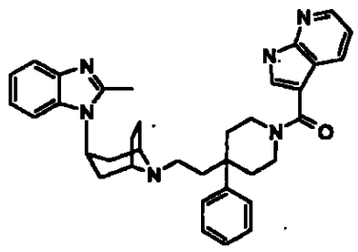


695

N-[2-metil-3-(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-3-oxopropil]-1H-pirrola-2-carboxamida (13.35 mg; 44% producción) se obtiene como un sólido de ácido 2-metil-3-[(1H-pirrol-2-ilcarbonil)amino]propanóico (7.90 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):607.26

Ejemplo 833

2-metil-1-(8-{2-[4-fenil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbonil)-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola

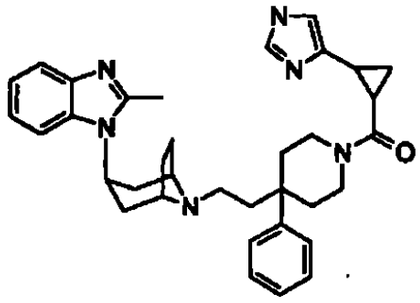


2-metil-1-(8-{2-[4-fenil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbonil)-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola (9.29 mg; 32% producción) se obtiene como un sólido de ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (8.10 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):573.21

696

Ejemplo 834

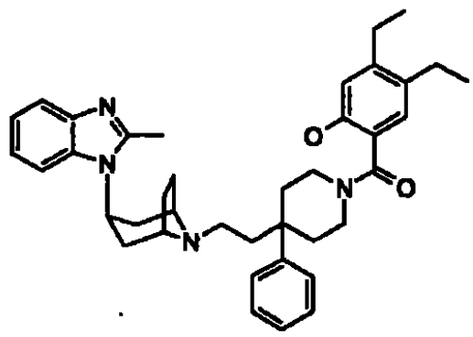
1-{8-[2-(1-{[2-(1H-imidazol-4-il)ciclopropil]carbonil}-4-fenil-4-piperidinil etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-1H-benzimidazola



2-metil-1-(8-{2-[4-fenil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbonil)-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola (12.60 mg; 45% producción) se obtiene como un sólido de hidrocloruro de ácido 2-(1H-imidazol-4-il)ciclopropanecarboxílico (9.43 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0:05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):563.24

Ejemplo 835

4,5-dietil-2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]fenol

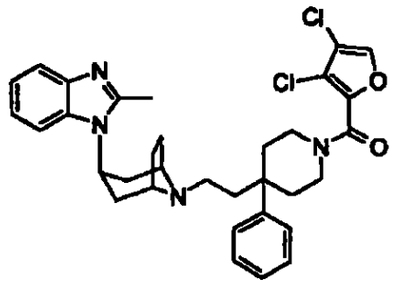


697

4,5-dietil-2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]fenol (6.39 mg; 21% producción) se obtiene como un sólido de ácido 4,5-dietil-2-hidroxibenzóico (9.71 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):605.27.

Ejemplo 836

1-[8-(2-{1-[(3,4-dicloro-2-furanil)carbonil]-4-fenil-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola

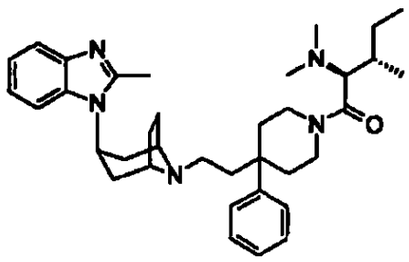


1-[8-(2-{1-[(3,4-dicloro-2-furanil)carbonil]-4-fenil-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola (12.19 mg; 41% producción) se obtiene como un sólido de ácido 3,4-dicloro-2-furancarboxílico (9.04 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):591.12.

Ejemplo 837

(2S,3S)-N,N,3-trimetil-1-(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-1-oxo-2-pentanamina

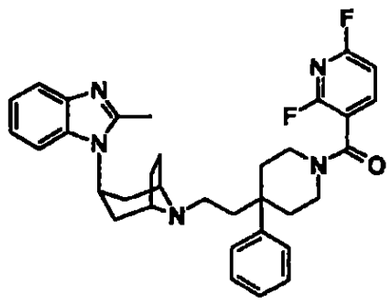
698



(2S,3S)-N,N,3-trimetil-1-(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-1-oxo-2-pentanamina (10.05 mg; 35% producción) se obtiene como un sólido de N,N-dimetil-L-isoleucina (7.96 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):570.15.

Ejemplo 838

1-[8-(2-{1-[(2,6-difluoro-3-piridinil)carbonil]-4-fenil-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola

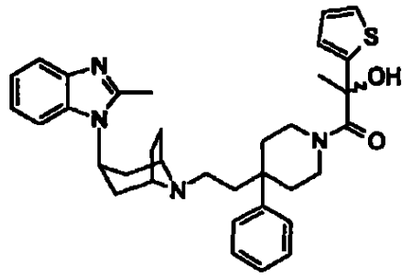


699

1-[8-(2-{1-[(2,6-difluoro-3-piridinil)carbonil]-4-fenil-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola (8.35 mg; 29% producción) se obtiene como un sólido de ácido 2,6-difluoro-3-piridinacarboxílico (7.95 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):570.19.

Ejemplo 839

1-(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-1-oxo-2-(2-tienil)-2-propanol

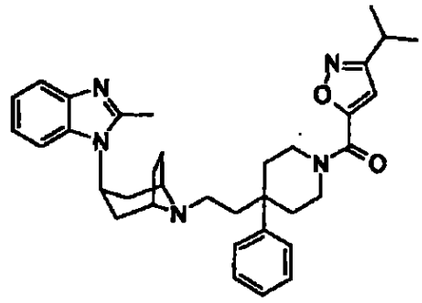


1-(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-1-oxo-2-(2-tienil)-2-propanol (4.95 mg; 17% producción) se obtiene como un sólido de ácido 2-hidroxi-2-(2-tienil)propanóico (8.60mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):583.17.

Ejemplo 840

700

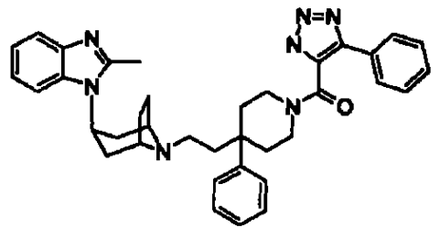
2-metil-1-{8-[2-(1-{[3-(1-metiletil)-5-isoxazolil]carbonil}-4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola



2-metil-1-{8-[2-(1-{[3-(1-metiletil)-5-isoxazolil]carbonil}-4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (11.29 mg; 40% producción) se obtiene como un sólido de hidrocloruro 3-(1-metiletil)-5-isoxazolacarboxílico (8.86mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):566.27.

Ejemplo 841

2-metil-1-[8-(2-{4-fenil-1-[(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)carbonil]-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola



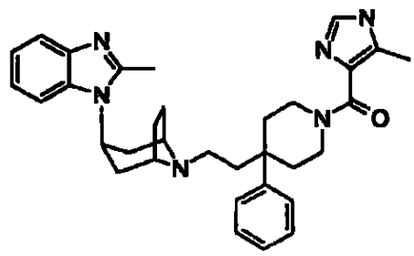
2-metil-1-[8-(2-{4-fenil-1-[(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-

il)carbonil]-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola (10.29 mg; 34% producción) se obtiene como un sólido de hidrocloruro 4-fenil-1H-1,2,3-triazola-5-carboxílico (9.45 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):600.20.

701

Ejemplo 842

2-metil-1-[8-(2-{1-[(4-metil-1H-imidazol-5-il)carbonil]-4-fenil-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola

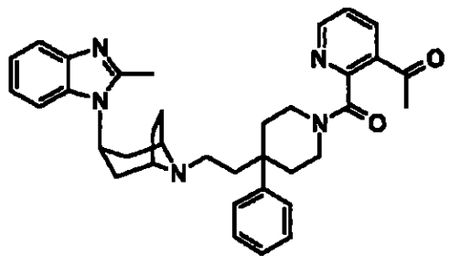


2-metil-1-[8-(2-{1-[(4-metil-1H-imidazol-5-il)carbonil]-4-fenil-4-piperidinil)etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola (9.10 mg; 34% producción) se obtiene como un sólido de ácido 4-metil-1H-imidazola-5-carboxílico (6.30 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M-H):535.52.

Ejemplo 843

1-{2-[(4-{2-[2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-

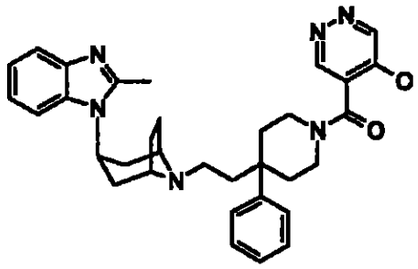
il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-3-piridinil}etanona 702



1-{2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-3-piridinil}etanona (12.60 mg; 44% producción) se obtiene como un sólido de ácido 3-acetil-2-piridinacarboxílico (9.35 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):576.24.

Ejemplo 844

5-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil} 4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-4-piridazinol



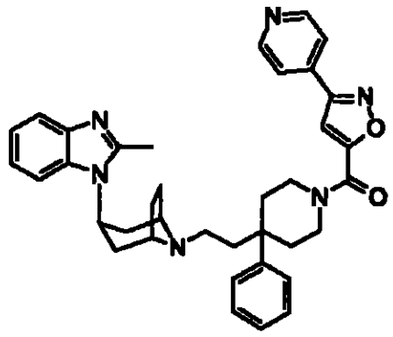
5-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-4-piridazinol (9.75mg; 35% producción) se obtiene como un sólido de ácido 5-

703

hidroxi-4-piridazinacarboxílico (7.00 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):551.24.

Ejemplo 845

2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-1-{[3-(4-piridinil)-5-isoxazolil]carbonil}-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola

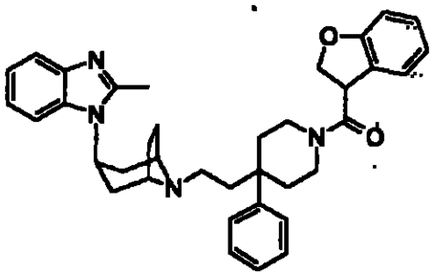


2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-1-{[3-(4-piridinil)-5-isoxazolil]carbonil}-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (15.39mg; 51 % producción) se obtiene como un sólido de ácido 3-(4-piridinil)-5-isoxazolacarboxílico (9.51 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):601.16.

Ejemplo 846

1-(8-{2-[1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ilcarbonil)-4-fenil-4-

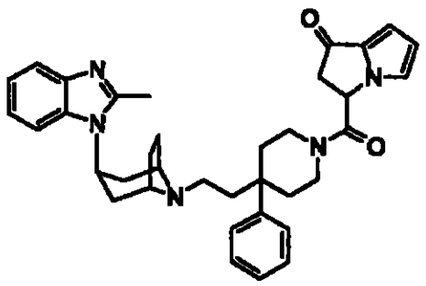
piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola 704



1-(8-{2-[1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ilcarbonil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (17.9 mg; 62% producción) se obtiene como un sólido de ácido 2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxílico (8.20 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):575.2.

Elemplo 847

3-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-ona



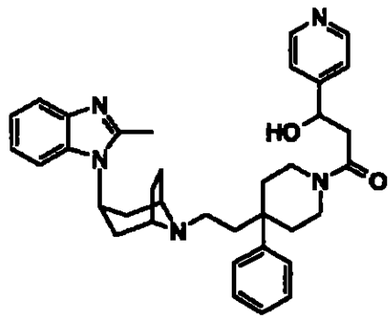
3-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-

azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-ona (11.5 mg; 40% producción) se obtiene como un sólido de ácido 1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirrola-3-carboxílico (9.35 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):576.22.

705

Ejemplo 848

3-(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-3-oxo-1-(4-piridinil)-1-propanol

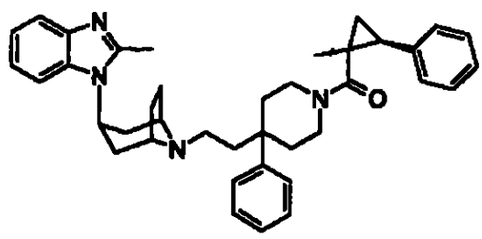


3-(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-3-oxo-1-(4-piridinil)-1-propanol (18.59mg; 64% producción) se obtiene como un sólido de ácido 3-hidroxi-3-(4-piridinil)propanóico (8.35 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):578.22.

Ejemplo 849

706

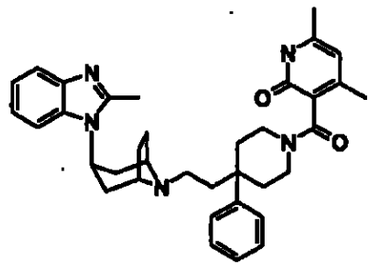
2-metil-1-{8-[2-(1-{[(2S)-1-metil-2-fenilciclopropil]carbonil}-4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola



2-metil-1-{8-[2-(1-{[(2S)-1-metil-2-fenilciclopropil]carbonil}-4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (18.91 mg; 64% producción) se obtiene como un sólido de ácido (2S)-1-metil-2-fenilciclopropanocarboxílico (8.81 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):587.26.

Ejemplo 850

4,6-dimetil-3-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2(1H-piridinona

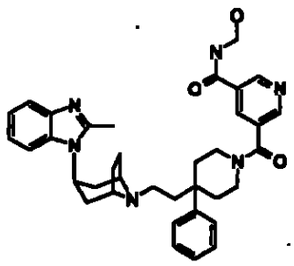


707

4,6-dimetil-3-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2(1H)-piridinona (17.84 mg; 62% producción) se obtiene como un sólido de ácido 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxílico (8.35 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):578.23.

Ejemplo 851

N-(hidroximetil)-5-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-3-piridinacarboxamida

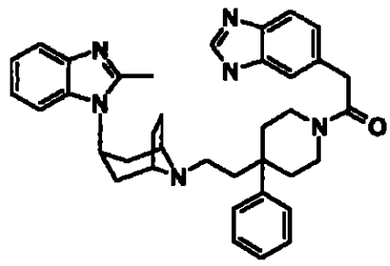


N-(hidroximetil)-5-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-3-piridinacarboxamida (5.55 mg; 18% producción) se obtiene como un sólido de ácido 5-{[(hidroximetil)amino]carbonil}-3-piridinacarboxílico (10.90 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):601.2.

708

Ejemplo 852

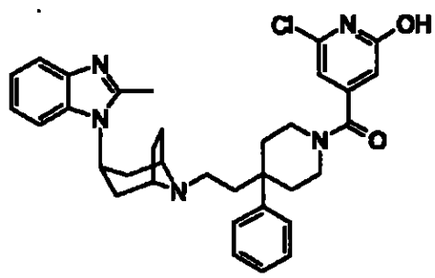
1-(8-{2-[1-(1H-benzimidazol-5-ilacetil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-1H-benzimidazola



1-(8-{2-[1-(1H-benzimidazol-5-ilacetil)-4-fenil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (15.20 mg; 52% producción) se obtiene como un sólido de ácido 1H-benzimidazol-5-ilacético (10.63 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):587.18.

Ejemplo 853

6-cloro-4-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2(1H)-piridinona

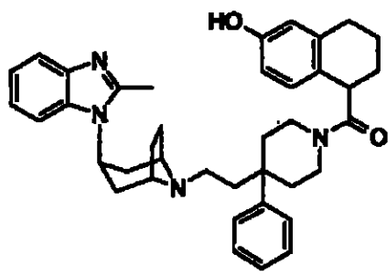


709

6-cloro-4-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2(1H)-piridinona (7.69 mg; 26% producción) se obtiene como un sólido de ácido 6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinacarboxílico (8.67 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):584.16.

Ejemplo 854

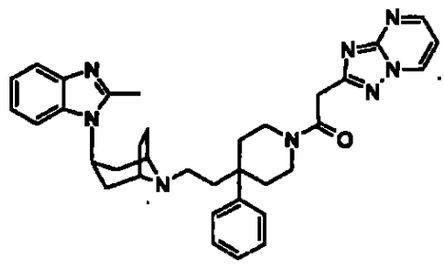
5-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenol



5-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenol (18.15 mg; 60% producción) se obtiene como un sólido de ácido 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenocarboxílico (9.61 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):603.24.

Ejemplo 855

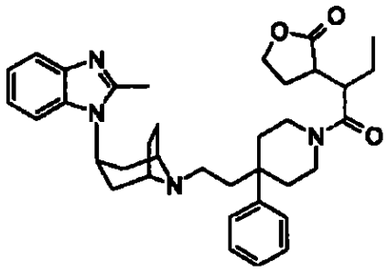
2-[2-(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-2-oxoetil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina 710



2-[2-(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-2-oxoetil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (10.54 mg; 36% producción) se obtiene como un sólido de ácido [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilacético (8.90 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):589.22.

Ejemplo 856

3-{1-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]propil}dihidro-2(3H)-furanona



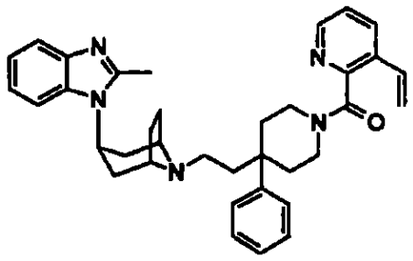
3-{1-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]propil}-

dihidro-2(3H)-furanona (15.24 mg; 52% producción) se obtiene como un sólido de ácido 2-(2-oxotetrahidro-3-furanil)butanóico (8.60 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):583.26.

711

Ejemplo 857

1-[8-(2-{1-[(3-etenil-2-piridinil)carbonil]-4-fenil-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola

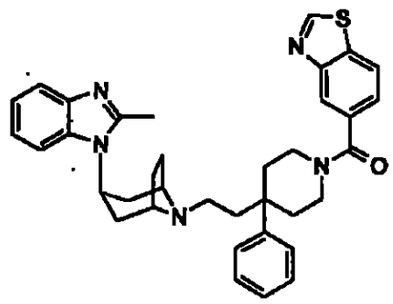


1-[8-(2-{1-[(3-etenil-2-piridinil)carbonil]-4-fenil-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola (5.05 mg; 18% producción) se obtiene como un sólido de ácido 3-etenil-2-piridinacarboxílico (7.54 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):560.22.

Ejemplo 858

5-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-1,3-benzotiazola

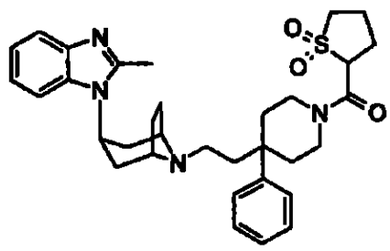
712



5-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-1,3-benzotiazola (7.95 mg; 27% producción) se obtiene como un sólido de ácido 1,3-benzotiazola-5-carboxílico (8.95 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):590.17.

Ejemplo 859

1-[8-(2-{1-[(1,1-dioxidotetrahidro-2-tienil)carbonil]-4-fenil-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



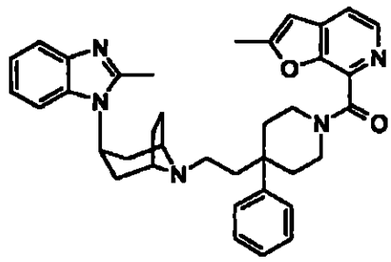
1-[8-(2-{1-[(1,1-dioxidotetrahidro-2-tienil)carbonil]-4-fenil-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola (8.89 mg; 31 % producción) se obtiene como un sólido de ácido

713

tetrahidro-2-tiofenocarboxílico 1,1-dióxido (8.20 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):575.16.

Ejemplo 860

2-metil-7-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]furo[2,3-c]piridina

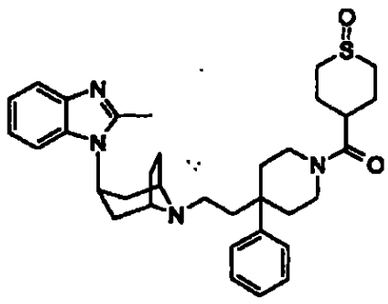


2-metil-7-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]furo[2,3-c]piridina (10.35 mg; 35% producción) se obtiene como un sólido de ácido 2-metilfuro[2,3-c]piridina-7-carboxílico (8.85 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):588.22.

Ejemplo 861

2-metil-1-[8-(2-{1-[(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)carbonil]-4-fenil-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il1-1H-benzimidazola

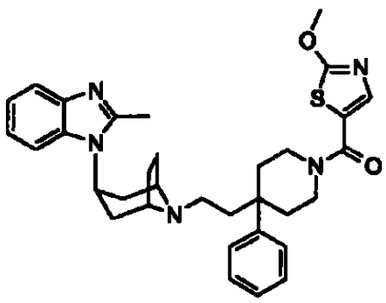
714



2-metil-1-[8-(2-{1-[(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)carbonil]-4-fenil-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola(15.85 mg; 55% producción) se obtiene como un sólido de ácido tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxílico 1-óxido (8.11 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):573.24.

Ejemplo 862

2-metil-1-{8-[2-(1-{[2-(metiloxi)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola



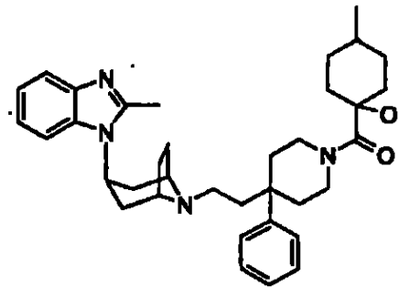
2-metil-1-{8-[2-(1-{[2-(metiloxi)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola

715

(10.75 mg; 38% producción) se obtiene como un sólido de ácido 2-(metiloxi)-1,3-tiazola-5-carboxílico (7.95 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):570.21.

Ejemplo 863

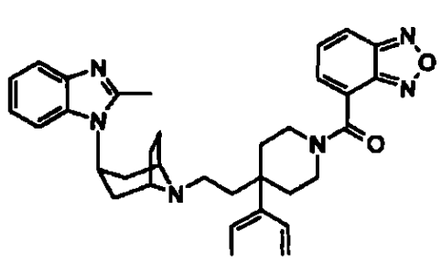
4-metil-1-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]ciclohexanol



4-metil-1-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]ciclohexanol (11.20 mg; 40% producción) se obtiene como un sólido de ácido 1-hidroxi-4-metilciclohexanocarboxílico (7.90 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):569.27.

Ejemplo 864

4-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-



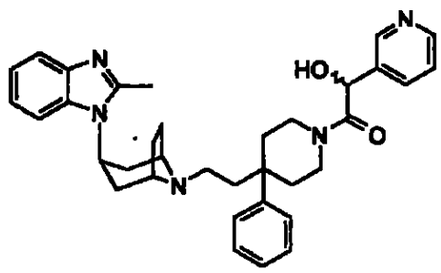
716

azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2,1,3-benzoxadiazola

4-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2,1,3-benzoxadiazola (19.39 mg; 67% producción) se obtiene como un sólido de ácido 2,1,3-benzoxadiazola-4-carboxílico (8.20 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):575.22.

Ejemplo 865

2-(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-2-oxo-1-(3-piridinil)etanol

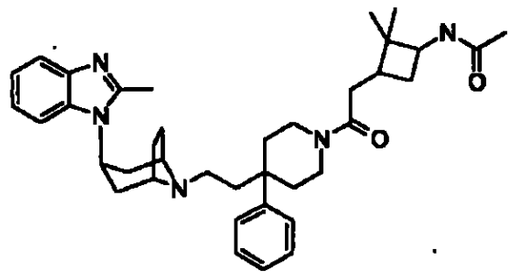


2-(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-

azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-2-oxo-1-(3-piridinil) etanol. (15.04 mg; 54% producción.) se obtiene como un sólido de ácido hidroxi(3-piridinil)acético (7.65 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):564.16.

Ejemplo 866

N-{2,2-dimetil-3-[2-(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-2-oxoetil]ciclobutil}acetamida

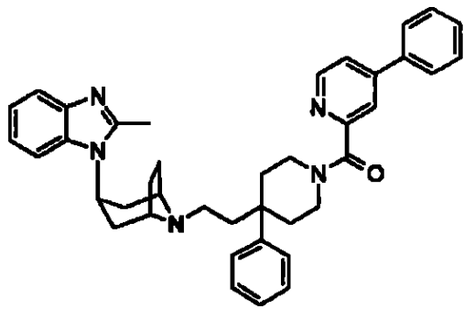


N-{2,2-dimetil-3-[2-(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-2-oxoetil]ciclobutil} acetamida (15.85 mg; 52% producción) se obtiene como un sólido de ácido [3-(acetilamino)-2,2-dimetilciclobutil]acético (9.96 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):610.30.

Ejemplo 867

718

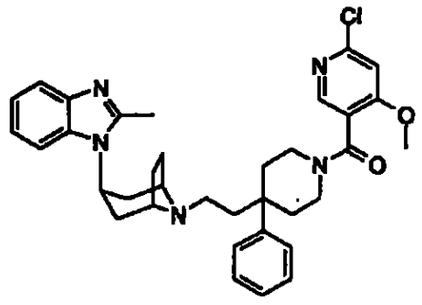
2-metil-1-[8-(2-{4-fenil-1-[(4-fenil-2-piridinil)carbonil]-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola



2-metil-1-[8-(2-{4-fenil-1-[(4-fenil-2-piridinil)carbonil]-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola (14.94 mg; 49% producción) se obtiene como un sólido de ácido 4-fenil-2-piridinacarboxílico (9.96 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):610.20.

Ejemplo 868

1-{8-[2-(1-{[6-cloro-4-(metiloxi)-3-piridinil]carbonil}-4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola

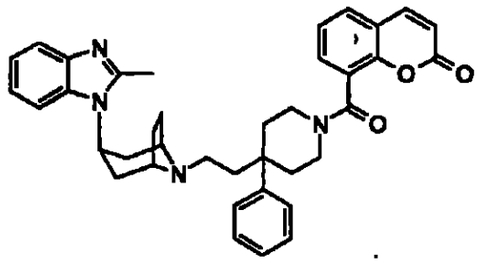


719

1-{8-[2-(1-{[6-cloro-4-(metiloxi)-3-piridinil]carbonil}-4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-1H-benzimidazola (17.05 mg; 57% producción) se obtiene como un sólido de ácido 6-cloro-4-(metiloxi)-3-piridinacarboxílico (9.37 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):598.19.

Ejemplo 869

8-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2H-cromen-2-ona

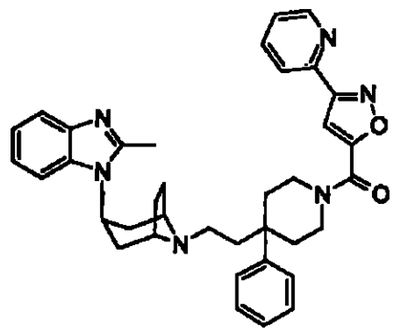


8-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2H-cromen-2-ona (20.64 mg; 68% producción) se obtiene como un sólido de ácido 2-oxo-2H-cromeno-8-carboxílico (9.50 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):601.19.

720

Ejemplo 870

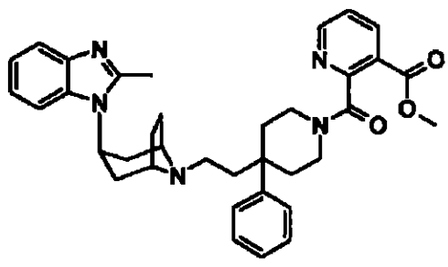
2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-1-{[3-(2-piridinil)-5-isoxazolil]carbonil}-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola



2-metil-1-8-[2-(4-fenil-1-{[3-(2-piridinil)-5-isoxazolil]carbonil}-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (13.15 mg; 44% producción) se obtiene como un sólido de ácido 3-(2-piridinil)-5-isoxazolacarboxílico (9.50 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):601.22.

Ejemplo 871

metil 2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-3-piridinacarboxilato

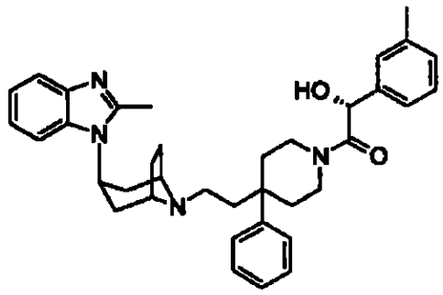


Metil 2-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-3-piridinacarboxilato (8.45 mg; 28% producción) se obtiene como un sólido de ácido 3-[(metiloxi))carbonil]-2-piridinacarboxílico (9.05 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):592.21.

721

Ejemplo 872

(1R)-2-(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-1-(3-metilfenil)-2-oxoetanol

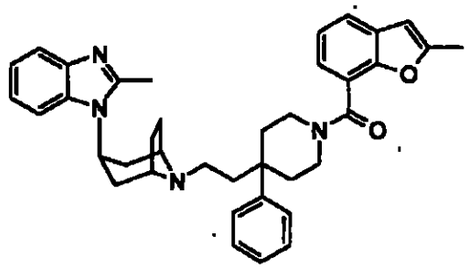


(1R)-2-(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)-1-(3-metilfenil)-2-oxoetanol (11.85 mg; 41 % producción) se obtiene como un sólido de ácido (2R)-hidroxi (3-metilfenil)etanóico (8.30 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):577.24.

Ejemplo 873

722

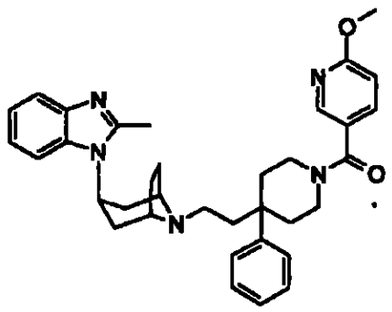
2-metil-1-[8-(2-{1-[(2-metil-1-benzofuran-7-il)carbonil]-4-fenil-4-piperidiniletil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola



2-metil-1-[8-(2-{1-[(2-metil-1-benzofuran-7-il)carbonil]-4-fenil-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola (12.30 mg; 42% producción) se obtiene como un sólido de ácido 2-metil-1-benzofuran-7-carboxílico (8.80 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):587.22.

Ejemplo 874

2-metil-1-{8-[2-(1-{[6-(metiloxi)-3-piridinil]carbonil}-4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola

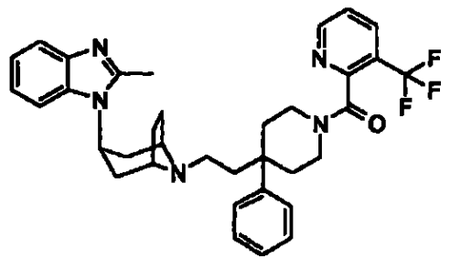


2-metil-1-{8-[2-(1-{[6-(metiloxi)-3-piridinil]carbonil}-4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (13.0 mg; 43% producción) se obtiene como un sólido de ácido 6-(metiloxi)-3-piridinacarboxílico (9.37 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):598.18.

723

Ejemplo 875

2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-1-{[3-(trifluorometil)-2-piridinil]carbonil}-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola

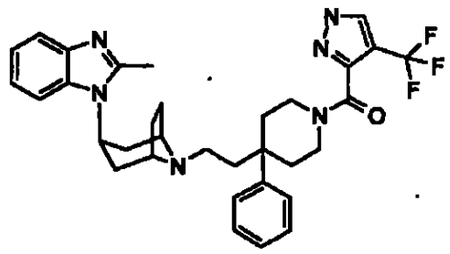


2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-1-{[3-(trifluorometil)-2-piridinil]carbonil}-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1 benzimidazola (11.89 mg; 39% producción) se obtiene como un sólido de ácido 3-(trifluorometil)-2-piridinacarboxílico (9.56 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):602.19.

Ejemplo 876

724

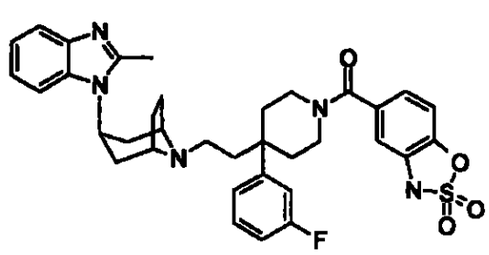
2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-1-{[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]carbonil}-4-piperidinil etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola



2-metil-1-8-[2-(4-fenil-1-{[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]carbonil}-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (3.94 mg; 13% producción) se obtiene como un sólido de ácido 4-(trifluorometil)-1H-pirazola-3-carboxilico (9.00 mg, 0.05 mmol), hidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenil-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):591.19.

Ejemplo 877

5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-3H-1,2,3-benzoxatiazola 2,2-dióxido



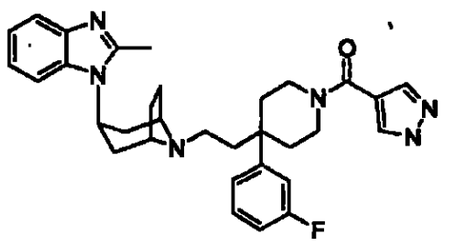
5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-

725

8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-3H-1,2,3-benzoxatiazola 2,2-dióxido (18 mg; 27% producción) se obtiene como un sólido de ácido 3H-1,2,3-benzoxatiazola-5-carboxílico 2,2-dióxido (22 mg, 0.1 mmol), hidrocloruro 1-(8-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (50 mg, 0.1 mmol) y HATU (38 mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):644.29.

Ejemplo 878

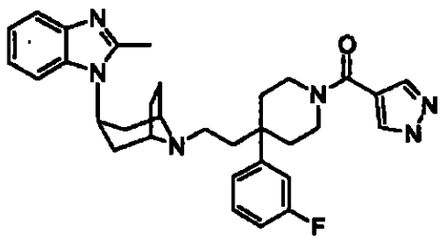
1-(8-{2-[4-(3-fluorofenil)-1-(1H-pirazol-4-ilcarbonil)-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



Ejemplo 879

1-{8-[2-[4-(3-fluorofenil)-1-{[3-(metiloxi)-1H-pirazol-4-il]carbonil}-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-1H-benzimidazola

726



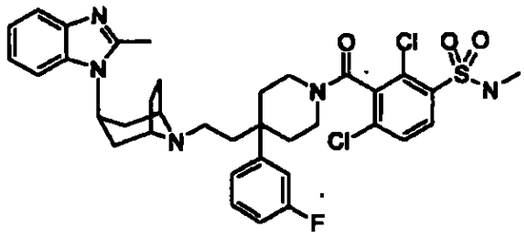
1-{8-[2-(4-(3-fluorofenil)-1-{[3-(metiloxi)-1-(fenilmetil)-1H-pirazol-4-il]carbonil)-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-1H-benzimidazola se obtiene como una mezcla cruda de ácido 3-(metiloxi)-1-(fenilmetil)-1H-pirazola-4-carboxílico (23 mg, 0.1 mmol), hidrocloruro 1-(8-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (50 mg, 0.1 mmol) y HATU (38 mg, 0.1 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z (M+H):661.46.

La mezcla cruda se trata entonces con $PdCl_2$ (25 mg) bajo 50 psi H_2 para proporcionar 1-{8-[2-(4-(3-fluorofenil)-1-{[3-(metiloxi)-1H-pirazol-4-il]carbonil}-4-piperidinil)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-1H-benzimidazola como sólido (30,52%). ES-LCMS m/z (M+H):571.24

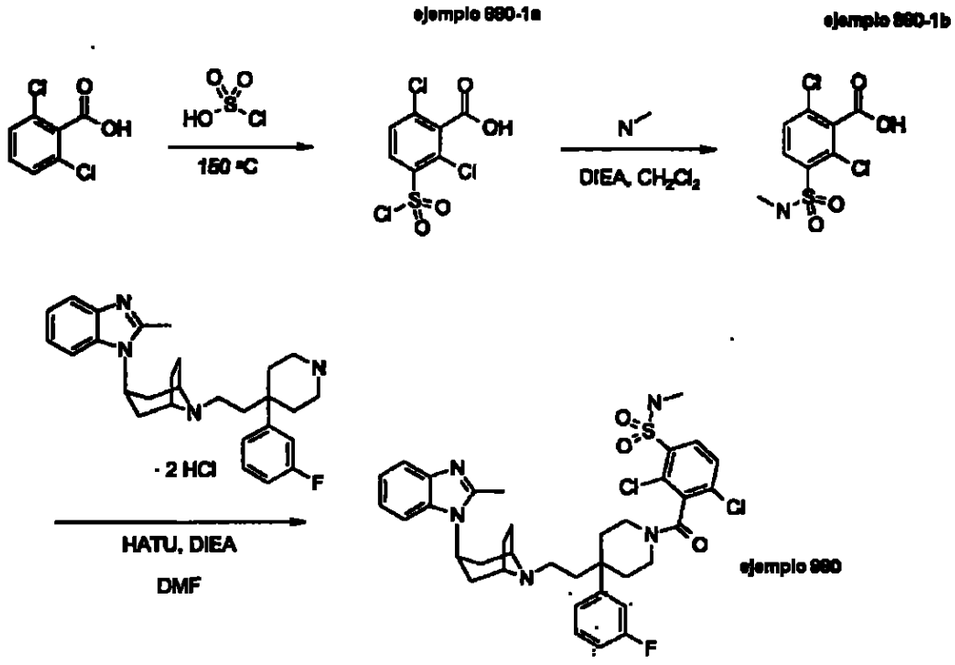
Ejemplo 680

2,4-dicloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-N-metilbencenosulfonamida

727



Ejemplo 880 se prepara de acuerdo a la figura de abajo.



Síntesis de 880-1a

ácido 2,6-dicloro-3-(clorosulfonil)benzóico

Ácido clorosulfónico se agrega lentamente a ácido 2,6-diclorobenzóico a RT bajo N_2. La reacción se calienta a 150°C por 3 h, después lentamente se vierte sobre hielo y el producto extrae en Et_2O. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, filtra y concentra para dar ácido 2,6-dicloro-3-(clorosulfonil)benzóico 880-1a como un sólido

café (12.9 g, 85% producción). 978

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.42 (amplio, s, 1H), 7.88 (d, J=8.Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.4 Hz, 1H).

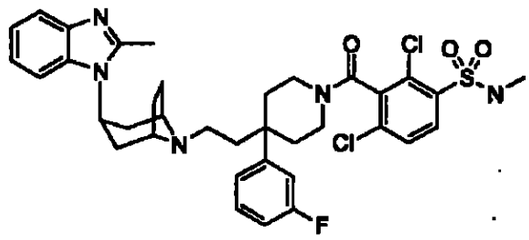
Síntesis de 880-1b

Ácido 2,6-dicloro-3-[(metilamino)sulfonil]benzóico

Una mezcla de ácido 2,6-dicloro-3-(clorosulfonil)benzóico 880-1a (200 mg, 0.69 mmol, 1 equiv) y 4 mL CH_2Cl_2 se trata con diisopropilamina (248 µL, 1.38 mmol, 2 equiv) y 2M metil amina (415 µL, 0.83 mmol, 1.2 equiv). La reacción se agita a RT durante la noche, en donde la mezcla cruda contiene ácido 2,6-dicloro-3-[(metilamino)sulfonil]benzóico 880-1b. La mezcla se lleva directamente en la siguiente reacción. ES-LCMS m/z 284.0 (M-H)

Síntesis de 880

2,4-dicloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-N-metilbencenosulfonamida



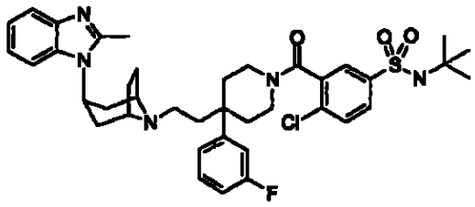
A una solución de dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (100 mg, 0.16 mmol, 1 equiv) y N,N-diisopropiletil

729

amina (117 µL, 0.66 mmol, 4 equiv) en dimetilformamida (2 mL) se agrega la mezcla de ácido 2,6-dicloro-3-[(metilamino)sulfonil]benzóico 880-1b. Después de agitar a RT por varios min, O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N N,N', N'-tetrametiluroniohexafluorofosfato (62 mg, 0.16 mmol, 1 equiv) se agrega y la reacción se agita por 18 h. La mezcla se divide entre diclorometano y $NaHCO_3$ sat. ac. La capa orgánica se seca y concentra y el residuo se purifica por SiO_2 cromatografía de columna instantánea (100% EtOAc-10% 2M NH_3 en MeOH en EtOAC) para proporcionar 2,4-dicloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-N-metilbencenosulfonamida (ejemplo 880) como un sólido blanco (25 mg, 22% producción). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.39-7.29 (m, 3H), 7.19-6.95 (m, 5H), 5.34 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.48-3.12 (m, 6H), 2.66 (m, 3H), 2.56 (m, 3H), 2.42-2.27 (m, 3H), 2.22-1.76 (m, 7H), 1.64 (m, 2H), 1.42 (m, 2H). ES-LCMS m/z 712.2 (M+H).

Ejemplo 881

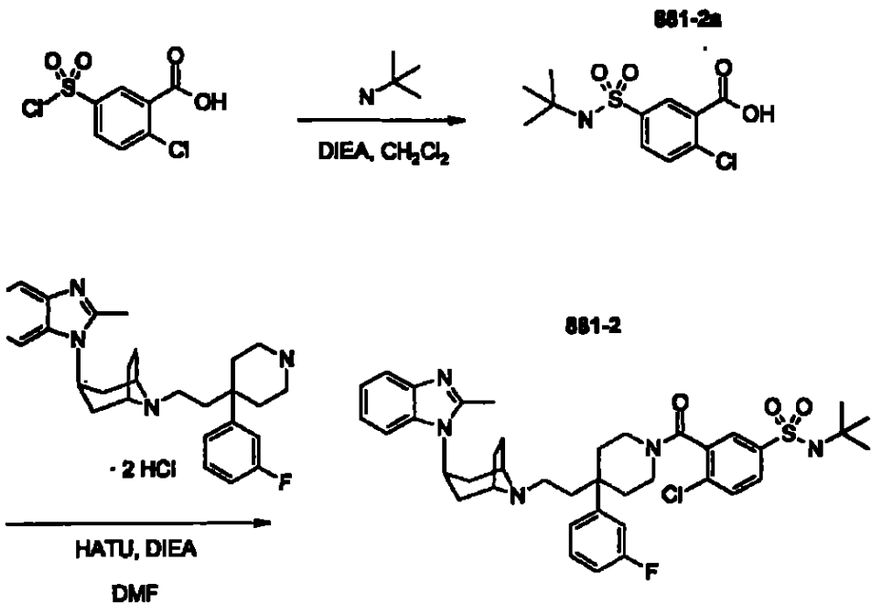
4-cloro-N-(1,1-dimetiletil)-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]bencenosulfonamida



25

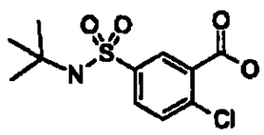
730

Ejemplo 881 se prepara de acuerdo a la figura de abajo.



Síntesis de 881-2a

Ácido 2-cloro-5-{[(1,1-dimetiletil) amino]sulfonil} benzóico



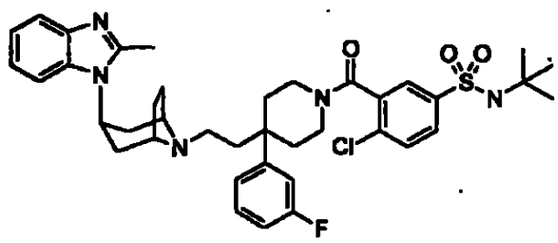
Se prepara de una mezcla de ácido 2-cloro-5-(clorosulfonil)benzóico (200 mg, 0.78 mmol, 1 equiv) tert-butil amina (98 µL, 0.94 mmol, 1.2 equiv) y DIEA (248 p, L, 1.38 mmol, 2 equiv) siguiendo el procedimiento general para ácido 2,6-dicloro-3-[(metilamino)sulfonil]benzóico 881-1b. La mezcla de reacción cruda se lleva sin purificación adicional. ES-LCMS m/z 315.2 (M+Na)

Síntesis de 881

4-cloro-N-(1,1-dimetiletil)-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-

731

benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]bencenosulfonamida

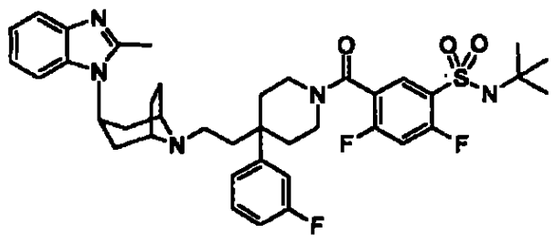


Se prepara de una mezcla de ácido 2-cloro-5-{[(1,1-dimetiletil)amino]sulfonil} benzóico 2b, 1-(8-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (100 mg, 0.16 mmol, 1 equiv), DIEA (117 µL, 0.66 mmol, 4 equiv) y HATU (62 mg, 0.16 mmol, 1 equiv) siguiendo el procedimiento general para 2,4-dicloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-N-metilbencenosulfonamida ejemplo 880. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con 10% 2M NH_3 en metanol en acetato de etilo para proporcionar 4-cloro-N-(1,1-dimetiletil)-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]bencenosulfonamida como un sólido blanco (40.3 mg, 35% producción). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89-7.80 (m, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.38-7.26 (m, 3H), 7.19-6.94 (m, 6H), 4.92-4.54 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.47-3.04 (m, 6H), 2.56 (m, 3H), 2.54-1.34 (m, 14H), 1.24 (m, 9H). ES- LCMS m/z 720.2 (M+H).

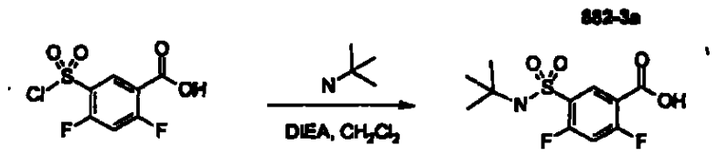
Ejemplo 882

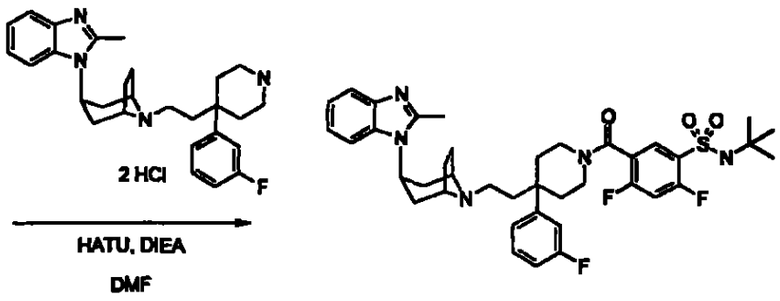
732

N-(1,1-dimetiletil)-2,4-difluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil piperidinil)carbonil]bencenosulfonamida



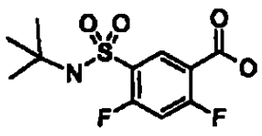
Se prepara de acuerdo a la figura de abajo.





Síntesis de 882-3a

Ácido 5-{[(1,1-dimetiletil)amino]sulfonil}-2,4-difluorobenzóico



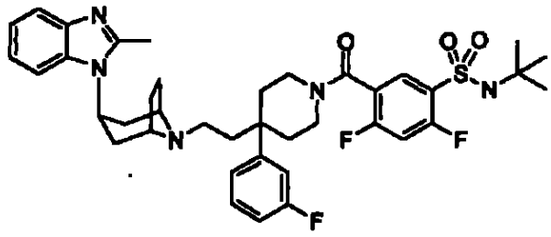
Se prepara de una mezcla de ácido 5-(clorosulfonil)-2,4-

233

difluorobenzóico (200 mg, 0.78 mmol, 1 equiv), tert-butil amina (98 µL, 0.94 mmol, 1.2 equiv) y DIEA (280 gel, 1.56 mmol, 2 equiv) siguiendo el procedimiento general para 2,6-dicloro-3-[(metilamino)sulfonil]benzóico 880-1b. La mezcla de reacción cruda se lleva sin purificación adicional. ES-LCMS m/z 292.3 (M-H)

Síntesis de 882

N-(1,1-dimetiletil)-2,4-difluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}—1-piperidinil)carbonil]bencenosulfonamida



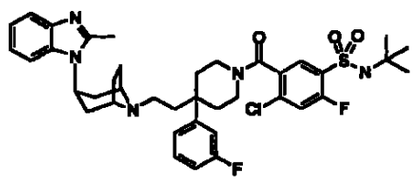
Se repara de una mezcla de 5-{[(1,1-dimetiletil)amino]sulfonil}-2,4-difluorobenzóico 882-3b 1-(8-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (100mg, 0.16 mmol, 1 equiv), DIEA (117 µL, 0.66 mmol, 4 equiv) y HATU (62 mg, 0.16 mmol, 1 equiv) siguiendo el procedimiento general para 2,4-dicloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-N-metilbencenosulfonamida 1. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con 10% 2M NH_3 en metanol en acetato de etilo para proporcionar N-(1,1-dimetiletil)-2,4-difluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-

734

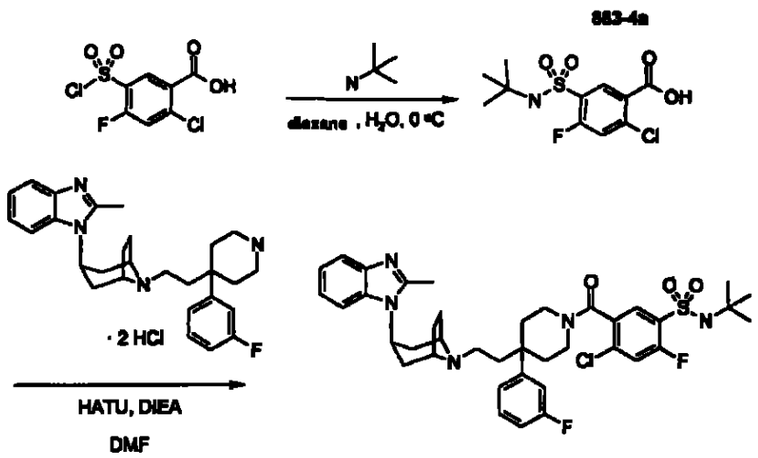
benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]bencenosulfonamida (ejemplo 882) como un sólido blanco (46 mg, 40% producción). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.93-6.95 (m, 9H), 4.86 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.44-3.14 (m, 5H), 2.92 (m, 3H), 2.58-1.60 (m, 14H), 1.25 (m, 9H). HRMS m/z (M+H):Calcd por $C_{39}H_{46}F_3N_5O_3S$, 722.34; encontrado 722.3352.

Ejemplo 883

4-cloro-N-(1,1-dimetiletil)-2-fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1 l-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]oct-8-il)etil}-1-piperidinil)carbonil]bencenosulfonamida



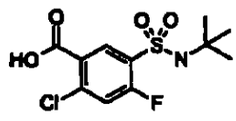
Se repara de acuerdo a la figura de abajo



Síntesis de 883-4a

735

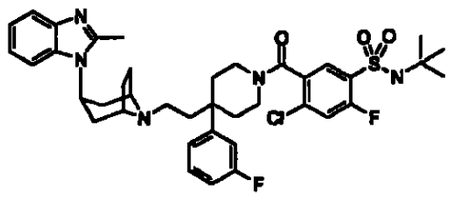
Ácido 2-cloro-5-{[(1,1-dimetiletil)amino]sulfonil}-4-fluorobenzóico



tert-Butil amina (77 mL, 0.7 mol, 10 equiv) se agrega a 300 mL dioxano a 0°C. Pedazos de hielo se agregan al matraz por varios minutos antes de la adición de ácido 2-cloro-5-(clorosulfonil)-4-fluorobenzóico (20 g, 73.24 mmol, 1 equiv). Tanto la temperatura interna como externa de la reacción se mantiene a o debajo de 0°C por 2 h. La reacción se concentra entonces a la mitad y se acidifica a pH 2 con 1N HCl. El producto se extrae en EtOAc. Las capas orgánicas se secan sobre Na_2SO_4, filtra y concentra para dar ácido 2-cloro-5-{[(1,1-dimetiletil)amino]sulfonil}-4-fluorobenzóico 883-4a como un sólido café (21 g; 92% producción). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.23 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.06 (amplio s, 1H), 7.82 (d, J=9.8 Hz, 1H). ES-LCMS m/z 308.2 (M-H)

Síntesis de 883

4-cloro-N-(1,1-dimetiletil)-2-fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]bencenosulfonamida



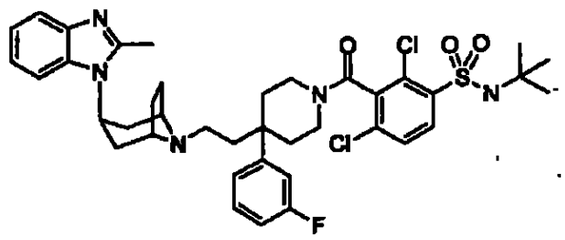
736

A una solución de 1-(8-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (32.0 g, 61.6 mmol, 1 equiv) en dimetilformamida (300 mL) se agrega ácido 2-cloro-5-{[(1,1-dimetiletil)amino]sulfonil}-4-fluorobenzóico 883-4b (21 g, 67.8 mmol, 1.1 equiv) y N,N-diisopropiletil amina (44 mL, 0.25 mol, 4 equiv). Después de agitar a RT por varios min, O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N N, N,N-tetrametiluroniohexafluorofosfato (23.4 g, 61.6 mmol, 1 equiv) se agrega y la reacción se agita por 2 h. La mezcla se divide entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se enjuaga con $NaHCO_3$ sat. ac., H_2O y NaCl sat. ac., después se seca sobre Na_2SO_4, filtra y concentra. El residuo se toma en 200 mL MeOH y agita con intercambiador de ión básico Amberjet 4400 OH (60 g) por 1H. La mezcla se filtra y concentra y el residuo se purifica por sílice gel cromatografía de columna instantánea en 20% 2M NH_3 en MeOH en EtOAc para proporcionar 4-cloro- N-(1,1-dimetiletil)-2-fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]bencenosulfonamida (ejemplo 883) como un sólido blanco (21g; 46% producción). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (m, 1H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.15-7.04 (m, 3H), 4.55-4.45 (m, 1H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.45 (m, 3H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.23-1.99 (m, 2H), 1.92-1.72 (m, 11H), 1.60 (m, 2H), 1.12 (m, 9H). HRMS m/z (M+H)Calcd por $C_{39}H_{48}ClF_2N_5O_3S$, 738.30; Encontrado, 738.30.

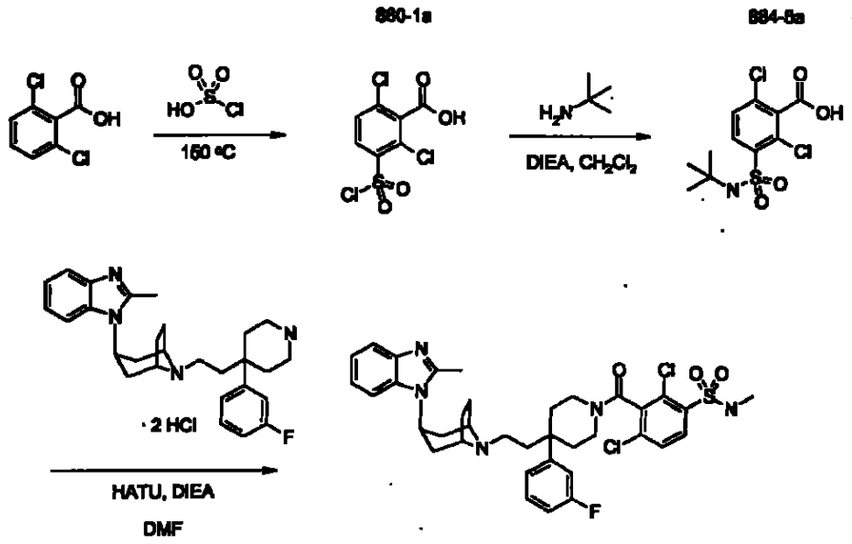
737

Ejemplo 884

2,4-dicloro-N-(1,1-dimetiletil)-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]bencenosulfonamida

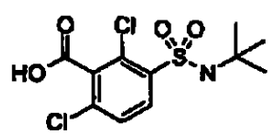


Ejemplo 884 se prepara de acuerdo a la figura de abajo.



Síntesis de 884-5a

Ácido 2,6-dicloro-3-{[(1,1-dimetiletil)amino]sulfonil} benzóico

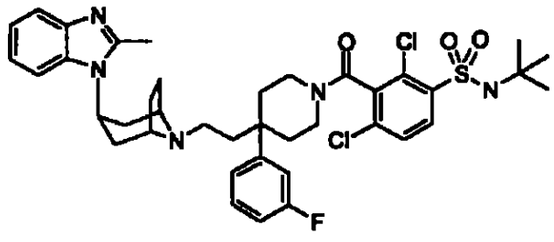


738

Se prepara de una mezcla de ácido 2,6-dicloro-3-{[(1,1-dimetiletil)amino]sulfonil} benzóico 884-5a (200mg, 0.69 mmol, 1 equiv), tert-butil amina y DIEA (248 µL, 1.38 mmol, equiv) siguiendo el procedimiento general para ácido 2,6-dicloro-3-[(metilamino)sulfonil]benzóico 880-1 b. La mezcla de reacción cruda se lleva sin purificación adicional. ES-LCMS m/z 327.4 (M+H)

Síntesis de 884

2,4-dicloro-N-(1,1-dimetiletil)-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]bencenosulfonamida



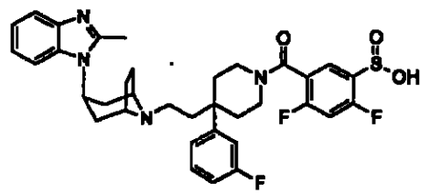
Se prepara de una mezcla de ácido 2,6-dicloro-3-{[(1,1-dimetiletil)amino]sulfonil} benzóico 884-5a, 1-(8-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (100 mg, 0.16 mmol, 1equiv), DIEA (117 µL, 0.66 mmol, 4 equiv) y HATU (62 mg, 0.16 mmol, 1 equiv) siguiendo el procedimiento general para 2,4-dicloro- 3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-N-metilbencenosulfonamida (ejemplo 880). El producto crudo se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con 10% 2M NH_3 en metanol en acetato de etilo para proporcionar 2,4-dicloro-N-

739

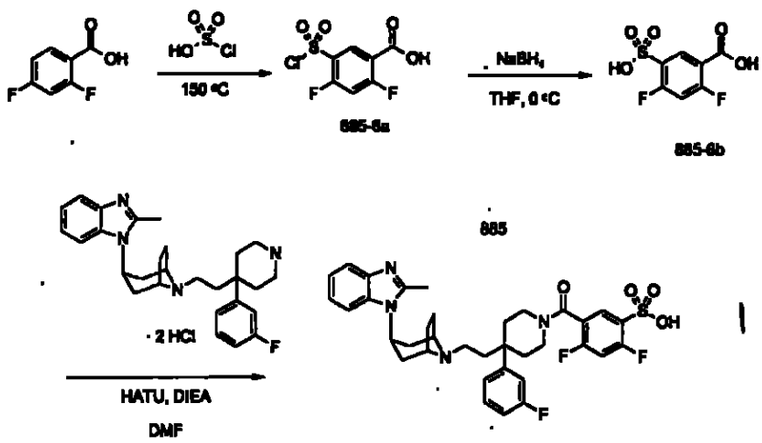
(1,1-dimetiletil)-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]bencenosulfonamida 5 como un sólido blanco (21 mg, 17% producción). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.39-7.26 (m, 3H), 7.20-6.95 (m, 5H), 4.98 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.51-3.07 (m, 7H), 2.57 (m, 3H), 2.47-1.37 (m, 11H), 1.23 (m, 9H). HRMS m/z (M+H)Calcd por $C_{39}H_{49}Cl_2FN_5O_3S$, 754.2761:Encontrado, 754.2761.

Ejemplo 885

Ácido 2,4-difluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]bencensulfónico



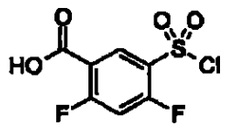
Ejemplo se prepara de acuerdo a la figura abajo.



740

Síntesis de 885-6a

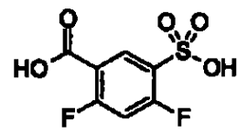
Ácido 5-(clorosulfonil)-2,4-difluorobenzóico



Una mezcla de ácido clorosulfónico (200 mL) y ácido 2,4-difluorobenzóico (40 g, 253 mmol, 1 equiv) se calienta a 155°C por 3 h. La reacción se enfría a RT y vierte lentamente sobre hielo. El producto se extrae en éter y los orgánicos se secan sobre $MgSO_4$, filtran y concentran para dar ácido 5-(clorosulfonil)-2,4-difluorobenzóico 6a como sólido café (61 g, 94% producción). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (amplio s, 1H), 8.72 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J=9.5 Hz, 1H). ES-LCMS m/z 255.3 (M-H)

Síntesis de 885-6b

Ácido 2,4-difluoro-5-sulfobenzóico



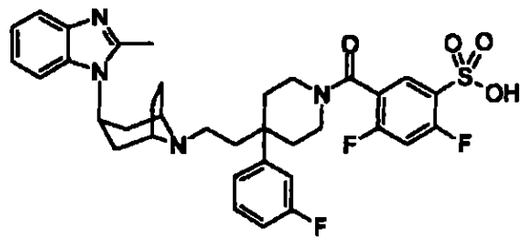
Borohidruro de sodio (0.59 g, 15.6 mmol, 8 equiv) se agrega por porción a una solución de ácido 5-(clorosulfonil)-2,4-difluorobenzóico 885-6a (0.5 g, 1.9 mmol, 1 equiv) en 10 mL TF a 0°C. La reacción se agita a esta temperatura por 1H y después se concentra y el residuo se acidifica a pH 2 con 5N HCl. El precipitado se remueve por filtración y el líquido se concentra para proporcionar

741

ácido 2,4-difluoro-5-sulfobenzóico 885-6b como un sólido blanco (433 mg, 100% producción). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.18 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.52 (t, J=10.2 Hz, 1H).

Síntesis del ejemplo 885

Ácido 2,4-difluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]bencenosulfónico



Se prepara de una mezcla de ácido 2,4-difluoro-5-sulfobenzóico 885-6b (580 mg, 0.58 mmol, 2 equiv), 1-(8-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (150 mg, 0.29 mmol, 1 equiv), DIEA (260, µL, 1.45 mmol, 5 equiv) y HATU (110 mg, 0.29 mmol, 1 equiv) siguiendo el procedimiento general para 2,4-dicloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-N-metilbencenosulfonamida, ejemplo 880. El producto crudo se purifica por prep HPLC (HPLC Método C) para proporcionar ácido 2,4-difluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]bencenosulfónico (ejemplo 885) como un sólido blanco (40 mg, 22% producción). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64

742

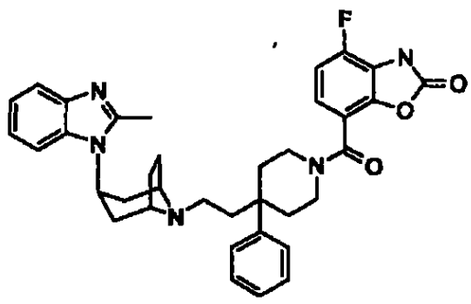
(m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.27-7.03 (m, 6H), 4.88 (m, 1H), 3.88-3.05 (m, 4H), 2.64-2.34 (m, 14H, 2.22-1.80 (m, 8H). ES-LCMS m/z 651.3 (M+H).

Método C HPLC

Los datos de cromatografía de líquido a alta presión preparativa se adquieren utilizando un sistema Waters LC-UV. El sistema opera utilizando un Protector de Simetría Waters RP 18 3.9x150 mm, columna de 5µm a 35 mL/minuto. La fase móvil consiste de Agua (0.1% NH_4OH) y MeOH. El gradiente utilizado inicia a 0% MeOH:90% Agua (0.1% NH_4OH) y se mueve a 90% MeOH:10% Agua (0.1% NH40H) durante 7 minutos. Existe un minuto de lavado de la columna utilizando 100% MeOH por un minuto, hasta ocho minutos y las condiciones originales regresan a 8.1 minutos a 8.5.

Ejemplo 886

4-fluoro-7-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona



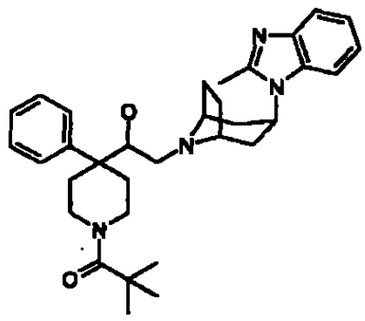
Se prepara de una mezcla de ácido 4-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazola-7-carboxílico (9.8 mg, 0.05 mmol, 1 equiv),

743

endo dihidrocloruro 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola (25 mg, 0.05 mmol, 1 equiv), DIEA (36 µL, 0.2 mmol, 4 equiv) y HATU (19 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) siguiendo el procedimiento general para 2,4-dicloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-N-metilbencenosulfonamida (ejemplo 880). El producto crudo se purifica por prep HPLC (HPLC Método C) para proporcionar 4-fluoro-7-[(4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenil-1- piperidinil)carbonil]-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona como un sólido blanco (5 mg, 17% producción). NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51-7.34 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.16-7.07 (m, 4H), 4.53 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.5-3.1 (m, 6H), 2.54-2.05 (m, 12H), 1.96-1.59 (m, 6H). ES-LCMS m/z 608.17 (M+H).

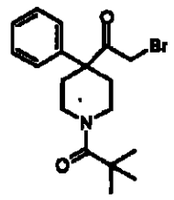
Ejemplo 887

1-{1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-fenilpiperidin-4-il]-2-[3-(2-metil-1H-benzimidaol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etanol



Síntesis de 2-bromo-1-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-fenilpiperidin-4-il]etanona

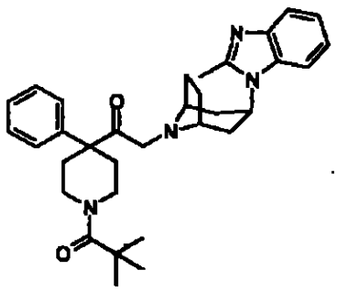
744



A una suspensión de hidrocloruro 4-acetil-4-fenil piperidina (20.8mmol) en DCM (200ml) se agrega TEA (541.1 mmol) y la mezcla se agita bajo una atmósfera inerte por 10 minutos. Cloruro de pivaloil (22.8mmol) se agrega y la mezcla se agita hasta que el análisis HPLC indicó que la reacción se completa. Agua y EtOAc se agregan. La capa de acetato de etilo se separa y enjuaga con $NaHCO_3$ sat, agua, salmuera y seca (Na_2SO_4). El retiro de solvente al vacío dio la acetona intermedia, que se utilizó directamente en la siguiente etapa. ^1H NMR (400 MHz, DMSO d-$_6$) 7.21-7.40 (m, 5H), 3.77-3.82 (dt, 2H), 3.14-3.21 (t, 2H), 2.45-2.51 (m, 2H), 2.31-2.41 (d, 2H), 1.20 (s, 2H), 1.14 (s, 9H). LCMS m/z (M+H)Calcd:287.48 obsd:288.44. A una solución de 1-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-fenilpiperidin-4-il]etanona en MeOH (125ml) a 0°C. Br_2 se agrega (24.5mmol) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla se agita 12 hrs. a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. H_2O (20ml) se agrega y la mezcla resultante se agita por un adicional 0.5 hr. Et_2O y agua (250ml 1:1) se agregan, la capa orgánica se enjuaga con agua, solución de K_2CO_3 sat., seca (Na_2SO_4) y el solvente se remueve al vacío para dar 2 como un polvo de color claro (7g, 92%). HPLC:rt=5.26 min. Este compuesto se utilizó directamente en la siguiente etapa.

745

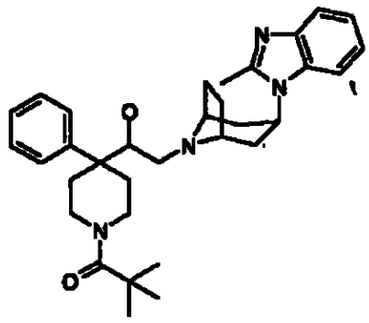
La síntesis de 1-1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-fenilpiperidin-4-il]-2-[3-(2-metil-1H-benzimidaol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etanona



A la amina IV en el esquema III (3mmol) en Et_2O se agrega TEA (17.9mmol) y la mezcla de reacción se agita bajo atmósfera inerte por 1hr. Después, 2-bromo-1-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-fenilpiperidin-4-il]etanona (2.7mmol) en Et_2O (20mol) se agrega y la mezcla resultante se agita durante la noche. Benzeno (50ml) y TEA (14.3mmol) se agregan a la reacción y la totalidad se calienta a 90° C durante la noche. La reacción se enfría a temperatura ambiente y concentra al vacío. El material crudo en DCM se enjuaga con salmuera, y agua y después se seca (Na_2SO_4). La concentración al vacío dio 1-1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-fenilpiperidin-4-il]-2-[3-(2-metil-1H-benzimidaol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etanona, que se purifica por cromatografía de gel de sílice (DCM:MeOH; 9.5:0.5) para dar (400mg, 30%) como un polvo blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), 7.67 (d, 1H), 7.29-7.42 (m, 6H), 7.08-7.22 (m, 2H), 4.63-4.78 (m, 1H), 4.08-4.18 (m, 3H), 3.28-3.39 (m, 2H), 3.12-3.23 (m, 2H), 3.08-3.10 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.39-2.40 (m, 2H), 2.10 (s, 2H), 1.84-1.90 (m, 2H), 1.61 (s,

3H), 1.28 (s, 9H). LCMS m/z (M+H)Calcd:526.72, obsd:527.45 746

La síntesis de 1-{1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-fenilpiperidin-4-il]-2-[3-(2-metil-1H-benzimidaol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etanol

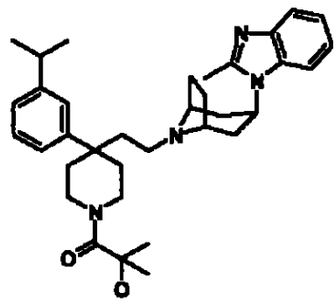


A una solución de 1-{1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-fenilpiperidin-4-il]-2-[3-(2-metil-1H-benzimidaol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etanona (30mg) en MeOH (5ml) se agrega $NaBH_4$ (0.9mmol) y la mezcla de reacción se agita durante la noche. $NaHCO_3$ sat. se agrega y el producto se extrae con DCM (3x). Los orgánicos se secan (Na_2SO_4). El retiro de solvente bajo vacío dio el producto deseado 4 como un sólido blanco. ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.64-7.70 (m, 1H), 7.35-7.41 (m, 4H), 7.29-7.30 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 4.49-4.62 (m, 1H), 4.22-4.30 (s, 2H), 3.50-3.60 (dd, 1H), 3.34 (t, 1H), 3.15 (t, 1H), 2.90-2.77 (q, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.34-2.44 (m, 3H), 2.22 (d, 1H), 2.1 (dd, 1H), 1.94 (m, 4H), 1.90 (m, 1H), 1.71-1.80 (m, 3H), 1.25 (s, 9H). HPLC (3.483 min, 100%)
HPLC:ZORBAX (2.1x50mm; 3.5micron), T=40°C; ACN/agua+0.05% TFA; 0 a 95% durante 8min.

Ejemplo 888

747

3-(4-(3-isopropilfenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazola-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)2,2-dimetil-3-oxopropan-1-ol



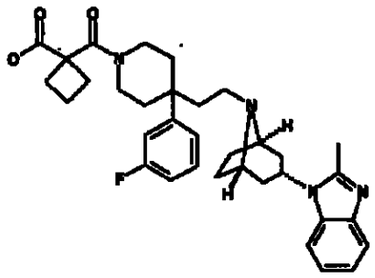
Este compuesto se prepara de bromuro 3-isopropil fenilmagnesio y 16a de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 16. A una solución de ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanóico (0.14mmol), DIEA (1.7mmol) y HATU (0.14mmol) en DMF se agrega hidrocloruro 1-(8-{2-[4(-3-isopropilfenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (0.13mmol) en el mismo solvente y la agitación se continúa durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, y enjuaga con $NaHCO_3$, agua, y salmuera sat. y se seca (Na_2SO_4). El solvente se remueve al vacío y el materiaí crudo se purifica por HPLC a 1 como una película clara. H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 9.72 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.04-7.36 (m, 8H), 4.74 (t, 1H), 3.19-3.32 (m, 4H), 2.88-2.97 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.43-2.47 (d, 4H), 2.37 (s, 2H), 1.86-2.33 (m, 10H), 1.77 (d, 2H), 1.26-1.28 (d, 6H). LCMS m/z (M+H)Calc:556.79, obsd:557.79.

Ejemplo 889

Preparación de ácido 1-(4-(3-Fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-

748

benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-ciclobutanocarboxílico



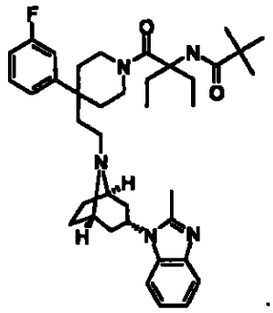
Ácido 1-(4-(3-Fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-ciclobutanocarboxílico se obtiene de una solución de ácido 1-(etoxicarbonil) ciclobutanocarboxílico (0.031 g, 0.18 mmol), dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(3-Fluoro-fenil)-piperidin-4-il]-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzoimidazola (0.075 g, 0.18 mmol), y HATU (0.067 g, 0.18 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5 a produce ácido 1-(4-(3-Fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-ciclobutanocarboxílico etil ester. El éster (0.100 g, 0.167 mmol), 5N NaOH (10 ml) y etanol (4 ml) se agita a 90°C por 3 hrs. La reacción se evapora hasta secarse y el residuo se suspende en agua (10 ml) y neutraliza con 1N HCl. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica se seca utilizando sulfato de magnesio y concentra para formar el compuesto del título como un sólido blanco (0.078 g, 81 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), 7.70 (m, 1H), 7.32-7.16 (m, 4H), 7.04 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.24-3.99 (m, 4H), 3.44-3.40 (m, 1H), 3.30 (br, 2H), 3.19 (m,

749

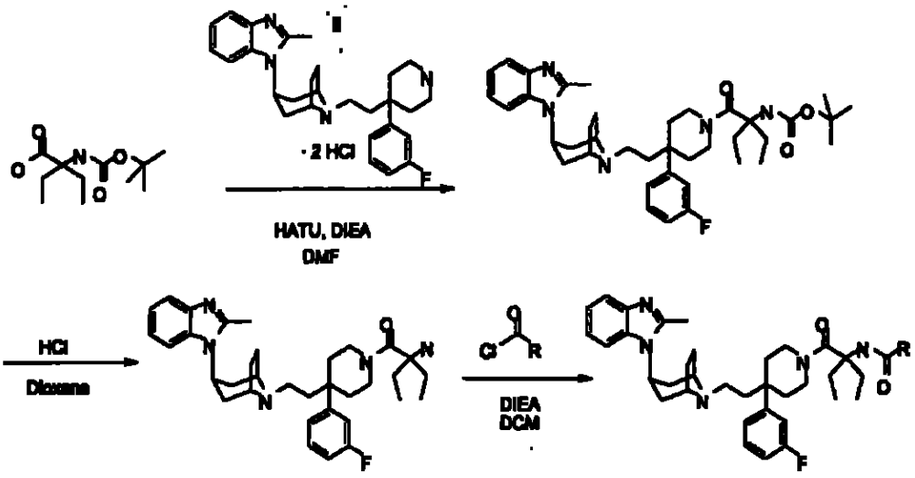
1H), 3.10 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.44-2.28 (br, 4H)2.10-2.00 (m, 4H), 1.91-1.78 (m, 8H), 1.66 (m, 2H). ES-LCMS m/z 573 (M+1).

Ejemplo 890

Preparación de N-[1-Etil-1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-propil]-2,2-dimetil-propionamida



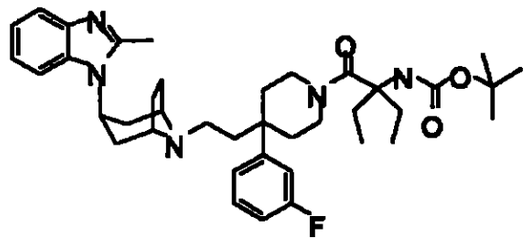
Se prepara como es señalado abajo.



Ejemplo 890: R=t-butil
Ejemplo 891: R=metil

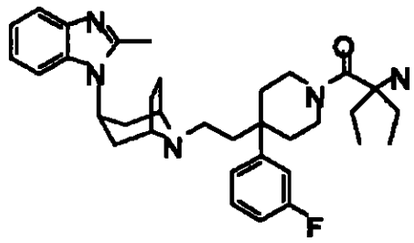
750

Preparación de ácido [1-Etil-1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-propil]-carbámico tert-butil éster



Una mezcla de ácido 2-tert-Butoxicarbonilamino-2-etil-butírico (0.291 g, 1.35 mmol), dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(3-Fluoro-fenil)-piperidin-4-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-enzoimidazola (0.700 g, 1.35 mmol), y HATU (0.514 g, 1.35 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. Se obtienen 0.712 g (80%) de un aceite. ES-LCMS m/z 660 (M+1).

Preparación de 2-Amino-2-etil-1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)-butan-1-ona



Ácido [1-Etil-1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(Z-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-propil]-carbámico tert-butil éster se trata con 4N HCl (20ml)

751

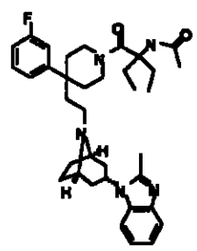
en dioxano y después el solvente se remueve al vacío. El residuo se disuelve en agua neutralizada y extrae con EtOAcX3 para producir 0.600 g (99%) del producto de amina desprotegida como un aceite. ES-LCMS m/z 560 (M+1).

Preparación del ejemplo del título 890:

Una solución de 2-Amino-2-etil-1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)-butan-1-ona (0.100 g, 0.178 mmol), cloruro 2,2-Dimetil-propionil (0.021 g, 0.178 mmol) y DIEA (0.069 g, 0.534 mmol) se agita a temperatura ambiente en DCE (3 ml) por 2 horas. El solvente se remueve y el compuesto se purifica por RP-HPLC para producir 0.065 g (57%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.82 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.07 (br, 2H), 3.32-3.23 (m, 4H), 2.79 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.92 (m, 6H), 1.80 (m, 4H), 1.65 (m, 6H), 1.23 (s, 9H) 0.76 (br, 5H). ES-LCMS m/z 644 (M+1).

Ejemplo 891

Preparación de N-[1-Etil-1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etilpiperidina-1-carbonil)-propil]-acetamida

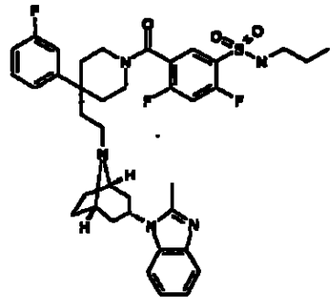


752

Una solución de 2-Amino-2-etil-1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)-butan-1-ona (0.100 g, 0.178 mmol), cloruro de acetil (0.014 g, 0.178 mmol) y DIEA (0.069 g, 0.534 mmol) se agita a temperatura ambiente en DCM (3 ml) por 2 horas. El solvente se remueve y el compuesto se purifica por RP-HPLC para producir 0.072 g (67%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.67 (m, 1H), 7.40-7.29 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 4.60 (m, 1H) 4.04 (br, 2H), 3.32-3.23 (m, 4H), 2.74 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.92 (m, 6H), 1.82-1.63 9 (m, 10H), 0.78 (br, 5H). ES-LCMS m/z 602 (M+1).

Ejemplo 892

Preparación de 2,4-Difluoro-5-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-N-propil-bencenosulfonamida



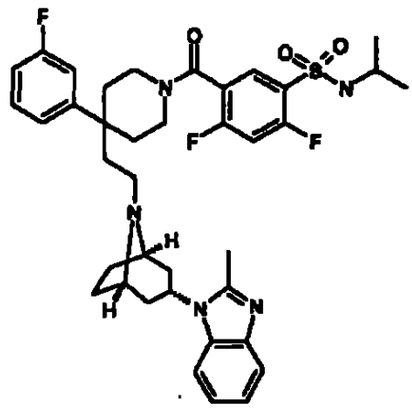
2,4-Difluoro-5-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-N-propil-bencenosulfonamida (0.068 g, 53%) se obtiene de una solución de ácido 2,4-difluoro-5-propilsulfamoil-benzóico (ÁCIDO

753

34)(0.050 g, 0.18 mmol), dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(3-Fluoro-fenil)-piperidin-4-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzoimidazola (0.075 g, 0.18 mmol), y HATU (0.067 g, 0.18 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 7.63 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.96 (m, 3H), 4.60 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.23 (m, 3H), 2.98 (m, 2H)2.56 (s, 3H), 2.38 (m, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 11H), 1.62 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 0.89 (m, 3H). ES-LCMS m/z 708 (M+1).

Ejemplo 893

Preparación de 2,4-Difluoro-5-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-N-isopropil-bencenosulfonamida



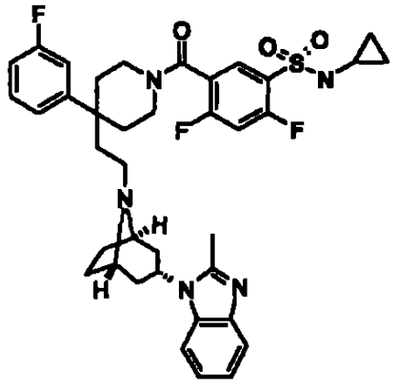
2,4-Difluoro-5-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-N-isopropil-bencenosulfonamida (0.071 g, 55%) se obtiene de una solución de ácido 2,4-difluoro-5-isopropilsulfamoil-benzóico

754

(ÁCIDO 35)(0.050 g, 0.18 mmol), dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(3-Fluoro-fenil)-piperidin-4-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-enzoimidazola (0.075 g, 0.18 mmol), y HATU (0.067 g, 0.18 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 7.96 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.98 (m, 3H), 4.91 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.41-2.28 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.96-1.74 (m, 10H), 1.63 (m, 2H), 1.12 (m, 6H). ES-LCMS m/z 708 (M+1).

Ejemplo 894

Preparación de N-Ciclopropil-2,4-difluoro-5-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-bencenosulfonamida



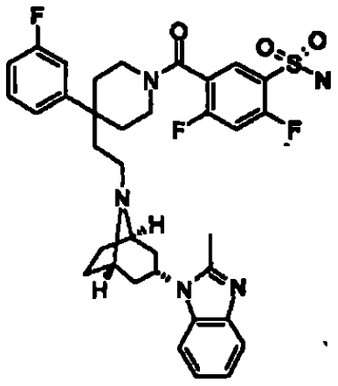
N-Ciclopropil-2,4-difluoro-5-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-bencenosulfonamida (0.081 g, 64%) se obtiene de una solución de ácido 5-Ciclopropilsulfamoil-2,4-difluoro-benzóico (ÁCIDO 36)(0.050 g, 0.18 mmol), dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(3-Fluoro-fenil)-

piperidin-4-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-enzoimidazola (0.075 g, 0.18 mmol), y HATU (0.067 g, 0.18 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 8.01 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.08-6.90 (m, 4H), 5.47 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.27-3.17 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.42-2.29 (m, 4H), 2.13 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 10 H), 1.65 (m, 2H), 0.65 (m, 4H). ES-LCMS m/z 706 (M+1).

755

Ejemplo 895

Preparación de 2,4-Difluoro-5-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-bencenosulfonamida

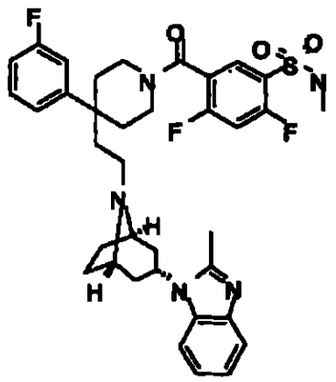


2,4-Difluoro-5-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-bencenosulfonamida (0.059 g, 49%) se obtiene de una solución de ácido 2,4-Difluoro-5-sulfamoil-benzóico (ÁCIDO 31)(0.043 g, 0.18 mmol), 1-(8-{2-[4-(3-Fluoro-fenil)-piperidin-4-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-enzoimidazola dihidrocloruro (0.075

g, 0.18 mmol), y HATU (0.067 g, 0.18 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 7.98 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.18-6.97 (m, 6H), 5.35 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.25 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.44-2.27 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.96-1.79 (m, 10 H), 1.66 (m, 2H). ES-LCMS m/z 666 (M+1). 756

Ejemplo 896

Preparación de 2,4-Difluoro-5-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-N-metil-bencenosulfonamida



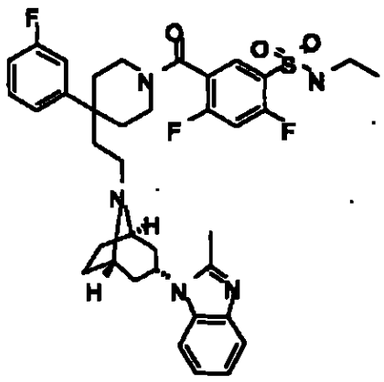
2,4-Difluoro-5-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-N-metil-bencenosulfonamida (0.063 g, 51 %) se obtiene de una solución de ácido 2,4-difluoro-5-metilsulfamoil-benzóico (ÁCIDO 32)(0.045 g, 0.18 mmol), dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(3-Fluoro-fenil)-piperidin-4-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzoimidazola (0.075 g, 0.18 mmol), y HATU (0.067 g, 0.18 mmol)

757

siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 7.98 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.99 (m, 3H), 4.82 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.98-1.71 (m, 10H), 1.67 (m, 2H). ES-LCMS m/z 680 (M+1).

Ejemplo 897

Preparación de N-Etil-2,4-difluoro-5-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-bencenosulfonamida



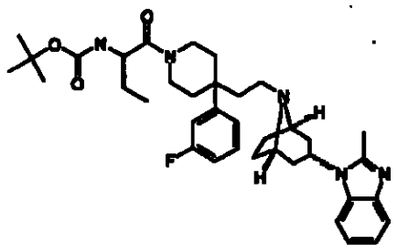
Preparación de N-Etil-2,4-difluoro-5-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-bencenosulfonamida (0.067 g, 54%) se obtiene de una solución de ácido 5-Etilsulfamoil-2,4-difluoro-benzóico (ÁCIDO 33)(0.047 g, 0.18 mmol), dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(3-Fluoro-fenil)-piperidin-4-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzoimidazola (0.075 g, 0.18 mmol), y HATU (0.067 g, 0.18 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ^{1}H NMR

758

(400MHz, $CDCl_3$) 7.98 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.98 (m, 3H), 4.81 (br, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.38 (m, 4H), 3.21 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.44 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.02-1.61 (m, 12H), 1.16 (m, 3H). ES-LCMS m/z 694 (M+1).

Ejemplo 898

Preparación de ácido [1-4-(3-Fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil-propil]-tert-butil éster



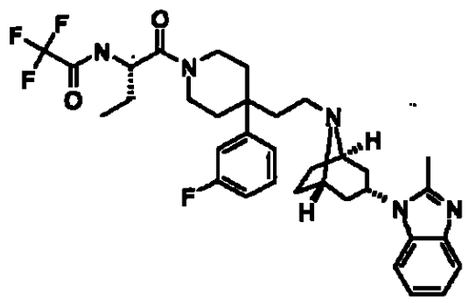
Ácido [1-(4-(3-Fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-propil]- carbámico tert-butil éster (0.580 g, 66%) se obtiene como un aceite de ácido 2-tert-Butoxicarbonilamino-butírico (0.298 g, 1.40 mmol), dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(3-Fluoro-fenil)-piperidin-4-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzoimidazola (0.725 g, 1.40 mmol) y HATU (0.590 g, 1.50 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z 632 (M+1).

Ejemplo 899

Preparación de 2,2,2-Trifluoro-N-[1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-

759

carbonil)-propil]-acetamida

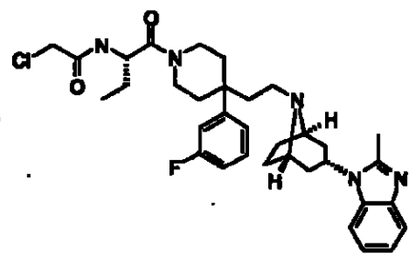


2,2,2-Trifluoro-N-[1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-propil]-acetamida se obtiene de tratar ácido [1-(4-(3-Fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-propil]-carbámico tert-butil éster (0.580 g, 0.92 mmol) con HCl como señalado en el procedimiento por ejemplo 890 para formar 2-Amino-1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)-butan-1-ona (0.488 g, 99%). 2-Amino-1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)- butan-1-ona (0.049 g, 0.09 mmol, trifluoroacetilcanhidruro (0.019 g, 0.09 mmol) y DIEA (0.034 g, 0.534 mmol) se reacciona siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 890 para dar el compuesto del título, 2,2,2-Trifluoro-N-[1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-propil]-acetamida (0.034 g, 60%) como un aceite. ES-LCMS m/z 628 (M+1).

Ejemplo 900

760

Preparación de 2-Cloro-N-[1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-piperidina-1-carbonil)-propil]-acetamida

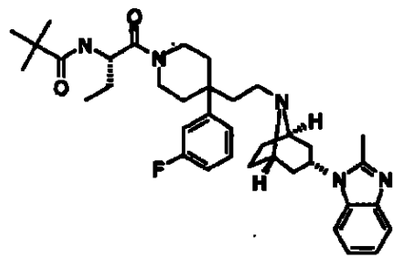


2-Cloro-N-[1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-propil]-acetamida se obtiene de tratar ácido [1-(4-(3-Fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-propil]- carbámico tert-butil éster (0.580 g, 0.92 mmol) con HCl como es señalado en el procedimiento por ejemplo 890 para formar 2-Amino-1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)-butan-1-ona (0.488 g, 99%). 2-Amino-1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)- butan-1-ona (0.049 g, 0.09 mmol, cloruro de cloro-acetil (0.010 g, 0.09 mmol) y DIEA (0.034 g, 0.534 mmol) se reacciona siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 890 para dar el compuesto del título, 2-Cloro-N-[1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-propil]-acetamida (0.024 g, 44%) como un aceite. ES- LCMS m/z 608 (M+1).

Ejemplo 901

761

Preparación de N-[1-(4-(3-Fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-propil]-2,2-dimetil-propionamida

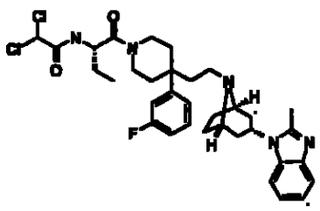


N-[1-(4-(3-Fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-propil]-2,2-dimetil-propionamida se obtiene de tratar ácido [1-(4-(3-Fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil)-piperidina-1-)carbonil)-propil]-carbámico tert-butil éster (0.580 g, 0.92 mmol) con HCl como señalado en el procedimiento por ejemplo 890 para formar 2-Amino-1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)-butan-1-ona (0.488 g, 99%). 2-Amino-1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)-butan-1-ona (0.049 g, 0.09 mmol, 2,2-Dimetil-cloruro de propionil (0.011 g, 0.09 mmol) y DIEA (0.034 g, 0.534 mmol) se reacciona siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 890 para dar el compuesto del título, N-[1-(4-(3-Fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-propil]-2,2-dimetil-propionamida (0.030 g, 54%) como un aceite. ES-LCMS m/z 616 (M+1).

762

Ejemplo 892

Preparación de 2,2-Dicloro-N-[1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-propil]-acetamida

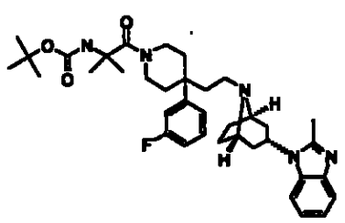


2,2-Dicloro-N-[1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-propil]-acetamida se obtiene de tratar ácido [1-(4-(3-Fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)- propil]-carbámico tert-butil éster (0.580 g, 0.92 mmol) con HCl como señalado en el procedimiento por ejemplo 890 para formar 2-Amino-1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)-butan-1-ona (0.488 g, 99%). 2-Amino-1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)- butan-1-ona (0.049 g, 0.09 mmol, cloruro de Dicloro-acetil (0.013 g, 0.09 mmol) y DIEA (0.034 g, 0.534 mmol) se reacciona siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 890 para dar el compuesto del título, 2,2-Dicloro-N-[1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidina-1-carbonil)-propil]-acetamida (0.039 g, 67%) como un aceite. ES-LCMS m/z 642 (M+1).

763

Ejemplo 893

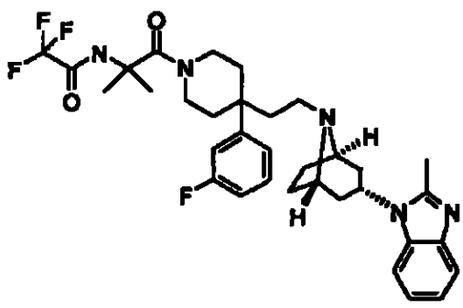
Preparación de ácido [2-(4-(3-Fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil)-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]-carbámico tert-butil éster



Ácido 2-(4-(3-Fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]-carbámico tert-butil éster (0.610 g, 69%) se obtiene como un aceite de ácido 2-tert-Butoxicarbonilamino-2-metil-propiónico (0.284 g, 1.40 mmol), dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(3-Fluoro-fenil)-piperidin-4-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-enzoimidazola (0.725 g, 1.40 mmol) y HATU (0.590 g, 1.50 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z 632 (M+1).

Ejemplo 904

Preparación de 2,2,2-Trifluoro-N-[2-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-kenzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etil1-acetamida



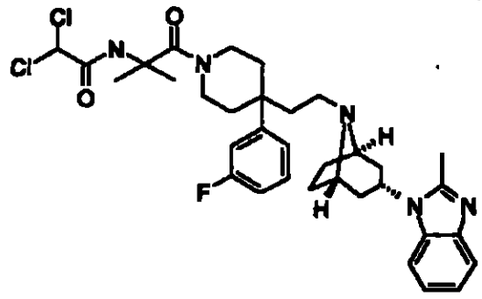
764

2,2,2-Trifluoro-N-[2-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]-acetamida se obtiene de tratar ácido 2-(4-(3-Fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]-carbámico tert-butil éster (0.610 g, 0.97 mmol) con HCl como es señalado en el procedimiento en el ejemplo 890 para formar 2-Amino-1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona (0.510 g, 99%). 2-Amino-1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona (0.050 g, 0.09 mmol, trifluoroaceticanhidruro (0.019 g, 0.09 mmol) y DIEA (0.034 g, 0.534 mmol) se reacciona siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 890 para dar el compuesto del título, 2,2,2-Trifluoro-N-[2-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]-acetamida (0.024 g, 42%) como un aceite. ES-LCMS m/z 628 (M+1).

Ejemplo 905

Preparación de 2,2-Dicloro-N-[2-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]-acetamida

765



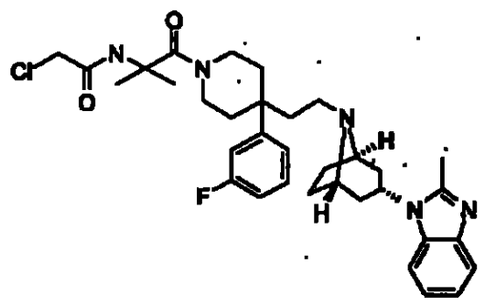
2,2-Dicloro-N-[2-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]-acetamida se obtiene de tratar ácido 2-(4-(3-Fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]- carbámico tert-butil éster (0.610 g, 0.97 mmol) con HCl como es señalado en el procedimiento por ejemplo 890 para formar 2-Amino-1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona (0.510 g, 99%). 2-Amino-1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona (0.050 g, 0.09 mmol), cloruro de Dicloro-acetil (0.013 g, 0.09 mmol) y DIEA (0.034 g, 0.534 mmol) se reacciona siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 890 para dar el compuesto del título, 2,2-Dicloro-N-[2-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]-acetamida (0.028 g, 48%) como un aceite. ES-LCMS m/z 642 (M+1).

Ejemplo 906

Preparación de 2-Cloro-N-[2-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-

766

benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]etil)-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]-acetamida

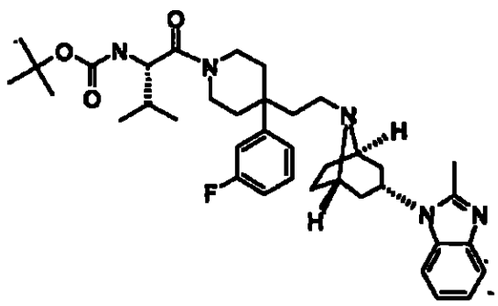


2-Cloro-N-[2-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]-acetamida se obtiene de tratar ácido 2-(4-(3-Fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]-carbámico tert-butil éster (0.610 g, 0.97 mmol) con HCl como es señalado en el procedimiento por ejemplo 890 para formar 2-Amino-1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona (0.510 g, 99%). 2-Amino-1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona (0.050 g, 0.09 mmol, cloruro de cloro-acetil (0.010 g, 0.09 mmol) y DIEA (0.034 g, 0.534 mmol) se reacciona siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 890 para dar el compuesto del título, 2-Cloro-N-[2-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]-acetamida (0.027 g, 49%) como un aceite. ES-LCMS m/z 608 (M+1).

767

Ejemplo 907

Preparación de 1,1-dimetiletil {(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2-metilpropil} carbamato

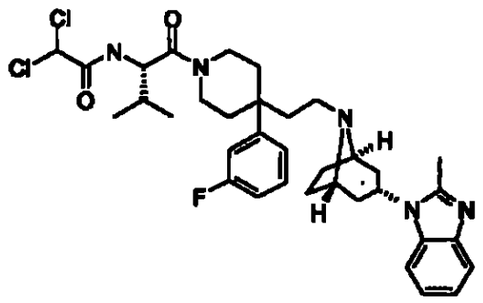


1,1-dimetiletil {(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2-metilpropil) carbamato (0.614 g, 68%) se obtiene como un aceite de N-{[(1,1-dimetiletil) oxi]carbonil}-L-valina (0.303 g, 1.40 mmol), dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(3-Fluoro-fenil)-piperidin-4-il]-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzoimidazola (0.725 g, 1.40 mmol) y HATU (0.590 g, 1.50 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z 648 (M+1).

Ejemplo 908A

Preparación de 2,2-dicloro-N-{(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2-metilpropil}acetamida

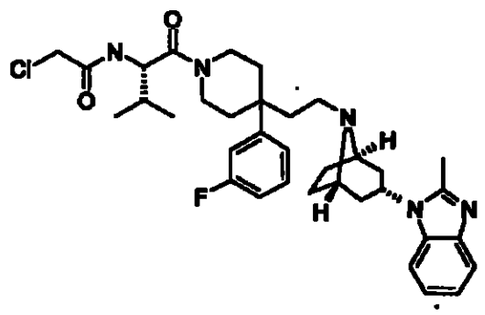
768



2,2-dicloro-N-{(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2-metilpropil} acetamida se obtiene de tratar 1,1-dimetiletil {(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2-metilpropil} carbamato (0.614 g, 0.95 mmol) con HCl como es señalado en el procedimiento por ejemplo 890 para formar {(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2-metilpropil} amina (0.512 g, 99%). {(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2-metilpropil} amina (0.050 g, 0.09 mmol), cloruro de cloro-acetil (0.013 g, 0.09 mmol) y DIEA (0.034 g, 0.534 mmol) se reacciona siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 890 para dar el compuesto del título, 2,2-dicloro-N-{(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2-metilpropil} acetamida (0.031 g, 53%) como un aceite. ES-LCMS m/z 656 (M+1).

Ejemplo 908B

Preparación de 2-cloro-N-{(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2-metilpropil}acetamida. 769



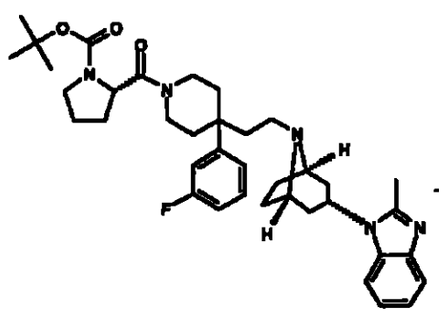
2-cloro-N-{(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2-metilpropil} acetamida se obtiene de tratar 1,1-dimetiletil {(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2-metilpropil}carbamato (0.614 g, 0.95 mmol) con HCl como es señalado en el procedimiento por ejemplo 890 para formar {(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2-metilpropil}amina (0.512 g, 99%). {(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2-metilpropil}amina (0.050 g, 0.09 mmol), cloruro de cloro-acetil (0.011 g, 0.09 mmol) y DIEA (0.034 g, 0.534 mmol) se reacciona siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 890 para dar el compuesto del título, 2-cloro-

N-{(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2-metilpropil}acetamida (0.037 g, 66%) como un aceite. ES-LCMS m/z 622 (M+1).

770

Ejemplo 909

Preparación de 1,1-dimetiletil (2S)-2-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-1-pirrolidinacarboxilato



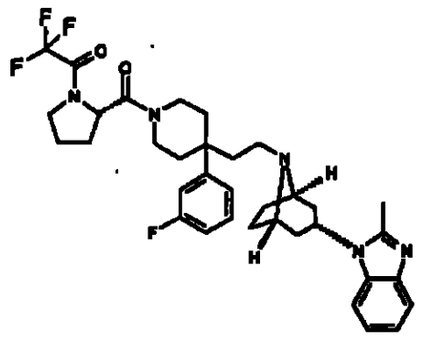
1,1-dimetiletil (2S)-2-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-1-pirrolidinacarboxilato (0.645 g, 72%) se obtiene como un aceite de 1-{[(1,1-dimetiletil) oxi]carbonil}-L-prolina (0.301 g, 1.4 mmol), dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(3-Fluoro-fenil)-piperidin-4-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-enzoimidazola (0.725 g, 1.40 mmol) y HATU (0.590 g, 1.50 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z 644 (M+1).

Ejemplo 910

Preparación de 1-[(1R,5S)-8-(2-{4-(3-fluorofenil)-1-[1-(trifluoroacetil)-L-prolil]-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-

771

benzimidazola

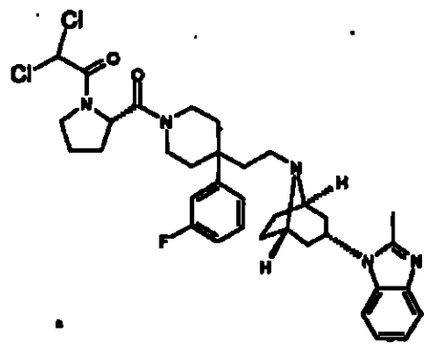


1-[(1R,5S)-8-(2-{4-(3-fluorofenil)-1-[1-(trifluoroacetil)-L-prolil]-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola se obtiene de tratar 1,1-dimetiletil (2S)-2-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-1-pirrolidinacarboxilato (0.645 g, 1.01 mmol) con HCl como es señalado en el procedimiento por ejemplo 890 para formar 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)-1-L-prolil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (0.545 g, 99%). 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)-1-L-prolil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (0.050 g, 0.09 mmol), trifluoroaceticanhidruro (0.019 g, 0.09 mmol) y DIEA (0.034 g, 0.534 mmol) se reacciona siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 890 para dar el compuesto del título, 1-[(1R,5S)-8-(2-{4-(3-fluorofenil)-1-[1-(trifluoroacetil)-L-prolil]-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola (0.021 g, 36%) como un aceite. ES-LCMS m/z 640 (M+1).

Ejemplo 911

772

Preparación de 1-((1R,5S)-8-{2-[1-[1-(dicloroacetil)-L-prolil]-4-(3-fluorofenil)-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



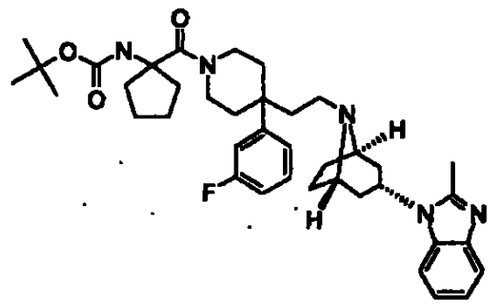
1-((1R,5S)-8-{2-[1-[1-(dicloroacetil)-L-prolil]-4-(3-fluorofenil)-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola se obtiene de tratar 1,1-dimetiletil (2S)-2-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-1-pirrolidinacarboxilato (0.645 g, 1.01 mmol) con HCl como es señalado en el procedimiento por ejemplo 890 para formar 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)-1-L-prolil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (0.545 g, 99%).1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)-1-L-prolil-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (0.050 g, 0.09 mmol), cloruro de dicloro-acetil (0.013 g, 0.09 mmol) y DIEA (0.034 g, 0.534 mmol) se reacciona siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 890 para dar el compuesto del título, 1-((1R,5S)-8-{2-[1-[1-(dicloroacetil)-L-prolil]-4-(3-fluorofenil)-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (0.029 g, 49%) como un aceite. ES-LCMS m/z 654

(M+1).

773

Ejemplo 912

Preparación de 1,1-dimetiletil {1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]ciclopentil}carbamato

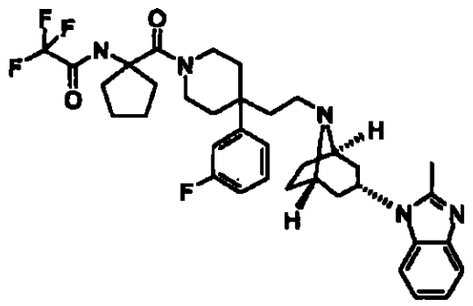


1,1-dimetiletil {1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]ciclopentil} carbamato (0.627 g, 68%) se obtiene como un aceite de 1-({[(1,1 dimetiletil)oxi]carbonil}amino)ciclopentanocarboxílico (0.320 g, 1.4 mmol), dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(3-Fluoro-fenil)-piperidin-4-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-enzoimidazola (0.725 g, 1.40 mmol) y HATU (0.590 g, 1.50 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES-LCMS m/z 658 (M+1).

Ejemplo 913

Preparación de 2,2,2-trifluoro-N-{2-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]ciclopentil}acetamida

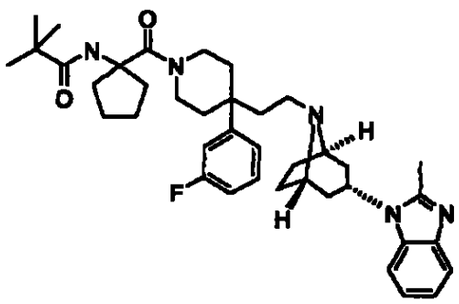
774



2,2,2-trifluoro-N-{1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]ciclopentil} acetamida se obtiene de tratar 1,1-dimetiletil{1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]ciclopentil} carbamato (0.627 g, 0.95 mmol) con HCl como es señalado en el procedimiento por ejemplo 890 para formar 1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]ciclopentanamina (0.528 g, 99%). 1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]ciclopentanamina (0.050 g, 0.09 mmol), anhídrido trifluoroacético (0.019 g, 0.09 mmol) y DIEA (0.034 g, 0.534 mmol) se reacciona siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 890 para dar el compuesto del título, 2,2,2-trifluoro-N-{1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]ciclopentil}acetamida (0.027 g, 46%) como un aceite. ES- LCMS m/z 654 (M+1).

Ejemplo 914

Preparación de N-{1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]ciclopentil}-2,2-dimetilpropanamida 775



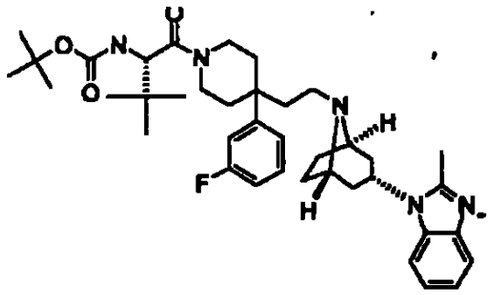
N-{1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]ciclopentil}-2,2-dimetilpropanamida se obtiene de tratar 1,1-dimetiletil {1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]ciclopentil} carbamato (0.627 g, 0.95 mmol) con HCl como es señalado en el procedimiento por ejemplo 890 para formar 1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]ciclopentanamina (0.528 g, 99%). 1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]ciclopentanamina (0.050 g, 0.09 mmol), cloruro 2,2-Dimetil-propionil (0.011 g, 0.09 mmol) y DIEA (0.034 g, 0.534 mmol) se reacciona siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 890 para dar el compuesto del

título, N-{1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]ciclopentil}-2,2-dimetilpropanamida (0.031 g, 54%) como un aceite. ES-LCMS m/z 642 (M+1).

776

Ejemplo 915

Preparación de 1,1-dimetiletil {(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2,2-dimetilpropil}carbamato



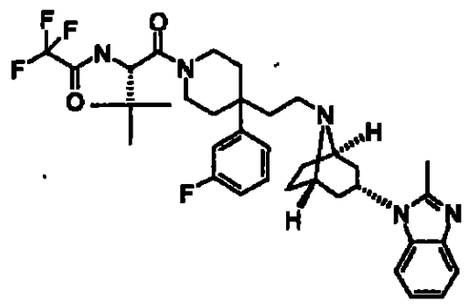
1,1-dimetiletil {(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2,2-dimetilpropil} carbamato (0.591 g, 64%) se obtiene como un aceite de N-{[(1,1-dimetiletil) oxi]carbonil}-3-metil-L-valina (0.320 g, 1.4 mmol), dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(3-Fluoro-fenil)-piperidin-4-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-enzoimidazola (0.725 g, 1.40 mmol) y HATU (0.590 g, 1.50 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 5. ES- LCMS m/z 660 (M+1).

Ejemplo 916

Preparación de 2,2,2-trifluoro-N-{(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-

il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2,2-dimetilpropil}acetamida

777

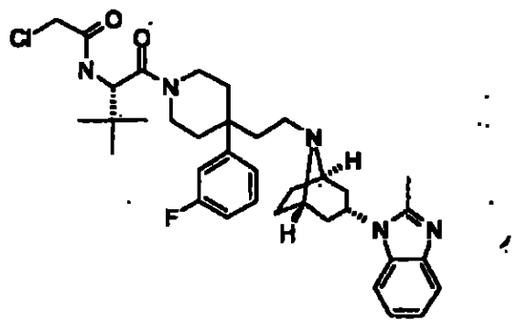


2,2,2-trifluoro-N-{(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2,2-dimetilpropil} acetamida se obtiene de tratar 1,1-dimetiletil {(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2,2-dimetilpropil} carbamato (0.591 g, 0.90 mmol) con HCl como es señalado en el procedimiento por ejemplo 890 para formar (2S)-1-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)-3,3-dimetil-1-oxo-2-butanamina (0.500 g, 99%). 2S)-1-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)-3, 3-dimetil-1-oxo-2-butanamina (0.050 g, 0.09 mmol), trifluoroaceticanhidruro (0.019 g, 0.09 mmol) y DIEA (0.034 g, 0.534 mmol) se reacciona siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 890 para dar el compuesto del título, 2,2,2-trifluoro-N-{(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2,2-dimetilpropil} acetamida (0.033 g, 56%) como un aceite. ES-LCMS m/z 656 (M+1).

Ejemplo 917

778

Preparación de 2-cloro-N-{(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2,2-dimetilpropil}acetamida

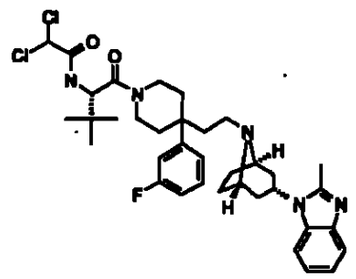


2-cloro-N-{(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2,2-dimetilpropil} acetamida se obtiene de tratar 1,1-dimetiletil {(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2,2-dimetilpropil} carbamato (0.591 g, 0.90 mmol) con HCl como es señalado en el procedimiento por ejemplo 890 para formar (2S)-1-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)-3, 3-dimetil-1-oxo-2-butanamina (0.500 g, 99%). 2S)-1-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)-3, 3-dimetil-1-oxo-2-butanamina (0.050 g, 0.09 mmol), cloruro de Cloro-acetil (0.011 g, 0.09 mmol) y DIEA (0.034 g, 0.534 mmol) se reacciona siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 890 para dar el compuesto del título, 2-cloro-N-{(1S)-1-[(4-(3-

fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2,2-dimetilpropil} acetamida (0.038 g, 66%) como un aceite. ES-LCMS m/z 636 (M+1). 779

Ejemplo 918

Preparación de 2,2-dicloro-N-{(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2,2-dimetilpropil} acetamida



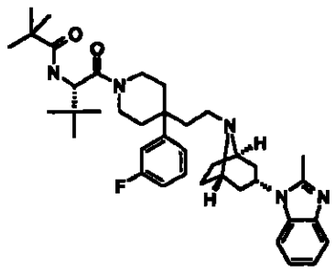
2,2-dicloro-N-{(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2,2-dimetilpropil} acetamida se obtiene de tratar 1,1-dimetiletil {(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2,2-dimetilpropil} carbamato, ejemplo 915, (0.591 g, 0.90 mmol) con HCl como es señalado en el procedimiento por ejemplo 890 para formar (2S)-1-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)-3, 3-dimetil-1-oxo-2-butanamina (0.500 g, 99%). 2S)-1-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)-3, 3-dimetil-1-oxo-2-butanamina (0.050 g, 0.09 mmol), cloruro de dicloro-acetil (0.013 g,

0.09 mmol) y DIEA (0.034 g, 0.534 mmol) se reacciona siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 890 para dar el compuesto del título, 2,2-dicloro-N-{(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2,2-dimetilpropil} acetamida (0.036 g, 60%) como un aceite. ES-LCMS m/z 670 (M+1).

780

Ejemplo 919

Preparación de N-{(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil}-2,2-dimetilpropil}-2,2-dimetilpropanamida



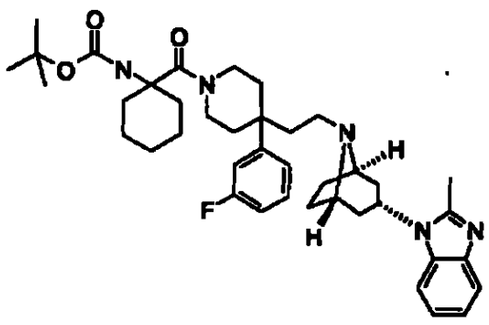
N-{(1S)-1-{(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2,2-dimetilpropil}-2,2-dimetilpropanamida se obtuvo de tratar carbamato 1,1-dimetiletil {(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2,2-dimetilpropil}, Ejemplo 915, (0.591 g, 0.90 mmol) con HCl como señalado en el procedimiento por Ejemplo 890 para formar (2S)-1-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)-3,3-

781

dimetil-1-oxo-2-butanamina (0.500 g, 99%). 2S)-1-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)-3,3-dimetil-1-oxo-2-butanamina (0.050 g, 0.09 mmol), 2,2-Dimetil-cloruro de propionil (0.011 g, 0.09 mmol) y DIEA (0.034 g, 0.534 mmol) se reaccionaron siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 890 para dar el compuesto del título, N-{(1S)-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2,2-dimetilpropil}-2,2-dimetilpropanamida (0.032 g, 55%) como un aceite. ES-LCMS m/z 644 (M+1).

Ejemplo 920

Preparación de 1,1-dimetiletil {1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)ciclohexil}carbamato



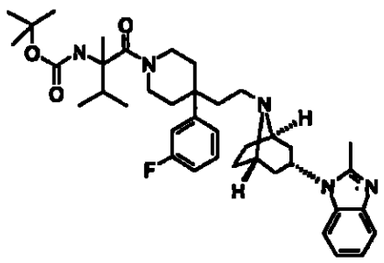
1,1-dimetiletil {1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]ciclohexil}carbamato (0.598 g, 64%) se obtuvo como un aceite de dihidrocloruro 1-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino) ciclohexanocarboxílico (0.320 g, 1.4

782

mmol), 1-(8-{2-[4-(3-Fluoro-fenil)-piperidin-4-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzoimidazola (0.725 g, 1.40 mmol) y HATU (0.590 g, 1.50 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ES-LCMS m/z 672 (M+1).

Ejemplo 921

Preparación de 1,1-dimetiletil {1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-1,2-dimetilpropil}carbamato



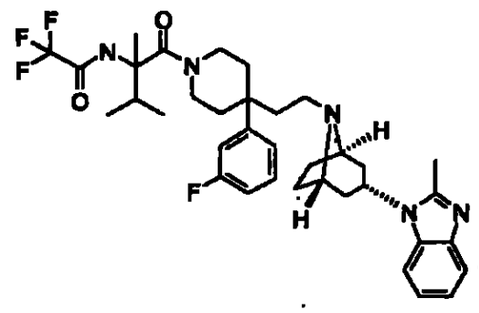
1,1-dimetiletil {1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-1,2-dimetilpropil}carbamato (0.623 g, 67%) se obtuvo como un aceite de dihidrocloruro N-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-3-metilisovalina (0.320 g, 1.4 mmol), 1-(8-{2-[4-(3-Fluoro-fenil)piperidin-4-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-enzoimidazola (0.725 g, 1.40 mmol) y HATU (0.590 g, 1.50 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ES-LCMS m/z 660 (M+1).

Ejemplo 922

Preparación de 2, 2,2-trifluoro-N-{1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-

piperidinil)carbonil]-1,2-dimetilpropil}acetamida

783



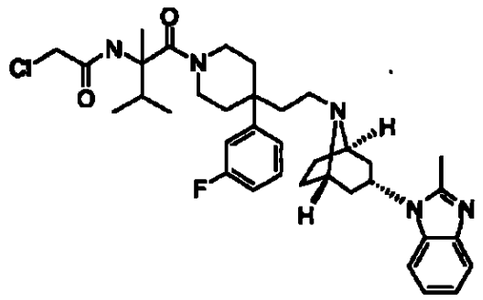
2,2,2-trifluoro-N-{1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-1,2-dimetilpropil}acetamida se obtuvo de tratar 1,1-dimetiletil {1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-1,2-dimetilpropil}carbamato, Ejemplo 915, (0.623 g, 0.94 mmol) con HCl como señalado en el procedimiento por Ejemplo 890 para formar 1-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil)-1-piperidinil)-2,3-dimetil-1-oxo-2-butanamina (0.524 g, 99%).1-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)-2,3-dimetil-1-oxo-2-butanamina (0.050 g, 0.09 mmol), trifluoroaceticanhidruro (0.019 g, 0.09 mmol) y DIEA (0.034 g, 0.534 mmol) se reaccionaron siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 890 para dar el compuesto del título, 2,2,2-trifluoro-N-{1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-1,2-dimetilpropil}acetamida (0.036 g, 61 %) como un aceite. ES-LCMS

m/z 656 (M+1).

Ejemplo 923A

784

Preparación de 2-cloro-N-{1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-1,2-dimetilpropil}acetamida

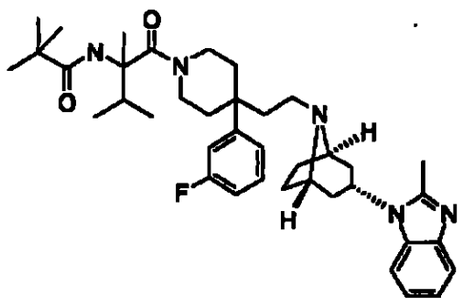


2-cloro-N-{1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-1,2-dimetilpropil}acetamida se obtuvo de tratar 1,1-dimetiletil {1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-1,2-dimetilpropil}carbamato, Ejemplo 915, (0.623 g, 0.94 mmol) con HCl como señalado en el procedimiento por Ejemplo 890 para formar 1-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)-2,3-dimetil-1-oxo-2-butanamina (0.524 g, 99%). 1-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)-2,3-dimetil-1-oxo-2-butanamina (0.050 g, 0.09 mmol), cloruro cloro-acetil (0.011 g, 0.09 mmol) y DIEA (0.034 g, 0.534 mmol) se reaccionaron siguiendo el procedimiento señalado en

el Ejemplo 890 para dar el compuesto del título, 2-cloro-N-{1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-1,2-dimetilpropil} acetamida (0.030 g, 52%) como un aceite. ES-LCMS m/z 636 (M+1). 785

Ejemplo 923B

Preparación de N-{1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-1, 2-dimetilpropil}-2,2-dimetilpropanamida



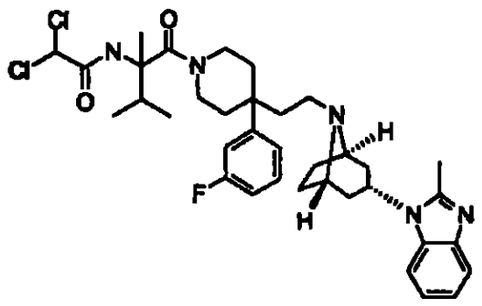
N-{1-[(4-(3-fluorofenil)-4-(2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-1,2-dimetilpropil}-2,2-dimetilpropanamida se obtuvo de tratar 1,1-dimetiletil {1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-1,2-dimetilpropil}carbamato, Ejemplo 915, (0.623 g, 0.94 mmol) con HCl como señalado en el procedimiento por Ejemplo 890 para formar 1-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)-2, 3-dimetil-1-oxo-2-butanamina (0.524 g, 99%). 1-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-

il]etil}-1-piperidinil)-2,3-dimetil-1-oxo-2-butanamina (0.050 g, 0.09 mmol), 2,2-Dimetil-cloruro de propionil (0.011 g, 0.09 mmol) y DIEA (0.034 g, 0.534 mmol) se reaccionaron siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 890 para dar el compuesto del título, N-{1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-1,2-dimetilpropil}-2,2-dimetilpropanamida (0.039 g, 67%) como un aceite. ES-LCMS m/z 643 (M+1).

786

Ejemplo 924

Preparación de 2,2-dicloro-N-{1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-1,2-dimetilpropil}acetamida



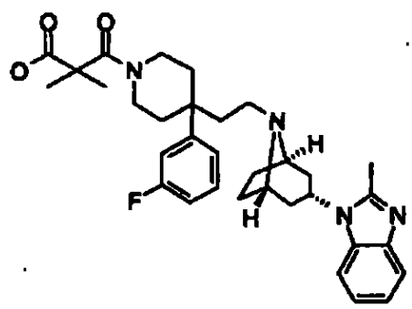
2,2-dicloro-N-{1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-1,2-dimetilpropil)acetamida se obtuvo de tratar 1,1-dimetiletil {1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-1,2-dimetilpropil}carbamato, Ejemplo 915, (0.623 g, 0.94 mmol) con HCl como señalado en el procedimiento por

787

Ejemplo 890 para formar 1-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)-2,3-dimetil-1-oxo-2-butanamina (0.524 g, 99%). 1-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)-2,3-dimetil-1-oxo-2-butanamina (0.050 g, 0.09 mmol), Dicloro-acetil cloruro (0.013 g, 0.09 mmol) y DIEA (0.034 g, 0.534 mmol) se reaccionaron siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 890 para dar el compuesto del título, 2,2-dicloro-N-{1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2,1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-1,2-dimetilpropil} acetamida (0.042 g, 69%) como un aceite. ES-LCMS m/z 643 (M+1).

Ejemplo 925

Preparación de ácido 3-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)-2,2-dimetil-3-oxopropanóico



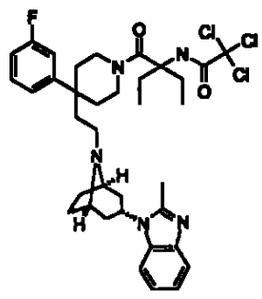
Ácido 3-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)-2,2-dimetil-3-oxopropanóico se obtuvo de ácido 3-Etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropanóico, Ejemplo 628, (0.029 g, 0.18 mmol), dihidrocloruro 1-

788

(8-{2-[4-(3-Fluoro-fenil)-piperidin-4-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-enzoimidazola (0.075 g, 0.18 mmol), y HATU (0.067 g, 0.18 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5 para producir etil 3-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)-2,2-dimetil-3-oxopropanoato. Etil 3-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)-2,2-dimetil-3-oxopropanoato (0.100 g, 0.170 mmol), 5 N NaOH (10 ml) y etanol (4 ml) se agitó a 90°C por 3Hrs. La reacción se evaporó hasta secarse y el residuo se suspendió en agua (10 ml) y se neutralizó con 1 N HCl. La capa acuosa se extrajo con un acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó utilizando sulfato de magnesio y se concentró para formar el compuesto del título como un sólido blanco (0.081 g, 85%). ES-LCMS m/z 561 (M+1).

Ejemplo 926

Preparación de 2,2,2-tricloro-N-{1-etil-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]propil}acetamida



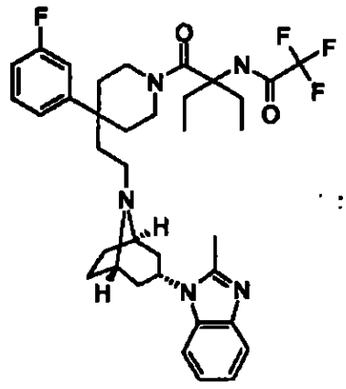
2-Amino-2-etil-1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-

789

benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)-butan-1-ona (0.100 g, 0.178 mmol), cloruro tricloroacetil (0.032 g, 0.178 mmol) y DIEA (0.069 g, 0.534 mmol) como señalado en procedimiento por procedimiento por Ejemplo 890 para dar el compuesto del título, 2,2,2-tricloro-N-{1-etil-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]propil} acetamida (0.068 g, 54%). ES-LCMS m/z 706 (M+1).

Ejemplo 927

Preparación de N-{1-etil-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il}-1-piperidinil)carbonil]propil}-2,2,2-trifluoroacetamida



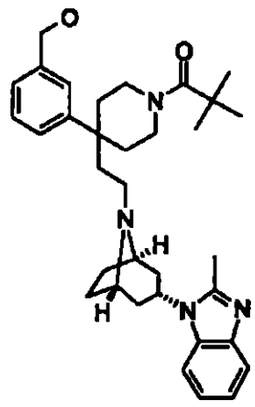
2-Amino-2-etil-1-(4-(3-fluoro-fenil)-4-{2-[3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etil}-piperidin-1-il)-butan-1-ona Ejemplo 890 (0.100 g, 0.178 mmol), anhídrido trifluoroacético (0.038 g, 0.178 mmol) y DIEA (0.069 g, 0.534 mmol) como señalado en procedimiento por procedimiento por Ejemplo 890 para dar el compuesto del título, _N-{1-etil-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-

790

[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]propil}-2,2,2-trifluoroacetamida (0.061 g, 52%). ES-LCMS m/z 656 (M+1).

Ejemplo 928

Preparación de [3-(1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-piperidinil)fenil]metanol



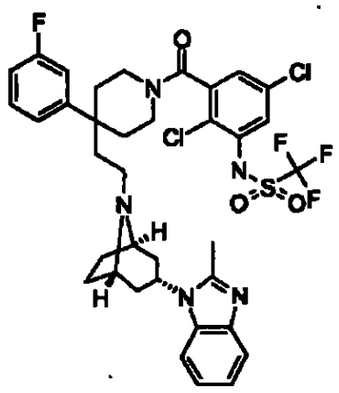
Dihidrocloruro [3-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-piperidinil)fenil]metanol (0.100 g, 0.188 mmol), Dimetil-cloruro de propionil (0.024 g, 0.188 mmol) y DIEA (0.069 g, 0.534 mmol) se agitaron a temperatura ambiente en DCM (3 ml) por 2 horas. El solvente se removió y el compuesto se purificó por RP-HPLC para dar el compuesto del título,[3-(1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-piperidinil)fenil]metanol (0.069 g, 71%). ES-LCMS m/z 543 (M+1).

Ejemplo 929

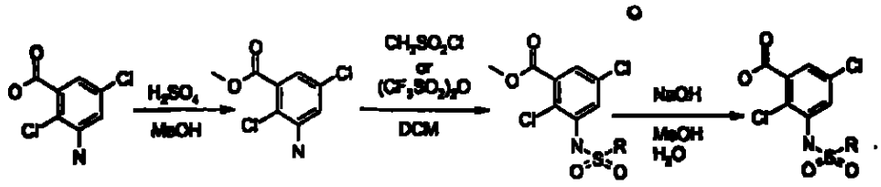
Preparación de N-(2,5-dicloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-<

791

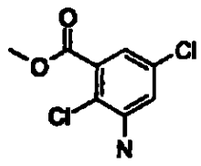
metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida



N-{2,5-dicloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida se obtuvo a través del procedimiento señalado en el esquema.



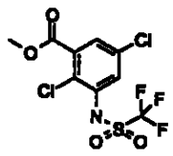
Preparación de metil 3-amino-2,5-diclorobenzoato



Ácido 3-amino-2,5-diclorobenzóico (5.00 g, 24.27 mmol) se agitó en metanol (30 ml) a temperatura ambiente. Ácido Sulfúrico (5 ml) se agregó gota a gota. La reacción se agitó por 3Horas y se

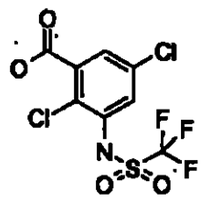
diluyó entonces con agua (30 ml) y se basificó utilizando hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo con un acetato de et[illegible] x 3. El solvente se removió para proporcionar metil 3-amino-2,5-diclorobenzoato (4.20 g, 79%) como un sólido. 792

Preparación de metil 2,5-dicloro-3-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzoato



metil 3-amino-2,5-diclorobenzoato (2.10 g, 9.55 mmol), DIEA (3.0 ml) se agitaron en DCM (40 ml) a 0°C. El anhídrido trílico (3.90 g, 14.31 mmol) se agregó gota a gota mientras que se agitó a 0°C. Después de 2hrs a 0°C, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitó durante la noche. Se enfrió rápidamente rxn con saturado NH4Cl y se enjuagó con salmuera. La capa orgánica con seca para producir metil 2,5-dicloro-3-{[(trifluorometil)sulfonil]amino} benzoato (4.0 g) crudo, lo cual se llevará a cabo.

Preparación de hidrocloruro de ácido 2,5-dicloro-3-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzoico



Metil 2,5-dicloro-3-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzoato

793

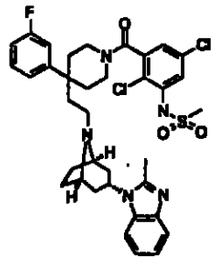
(4.0 g) se disolvió en metanol (30 ml) y 4N NaOH (30 ml) se agregó mientras se agitó a temperatura ambiente por 18Hrs. Se removió el solvente y se agregó 4N HCl (10 ml). Se agitó a temperatura ambiente por 4Horas. Se filtró el sólido para dar hidrocloruro de ácido 2,5-dicloro-3-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzoico en producción cuantitativa.

Preparación del Ejemplo 929

N-{2,5-dicloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (0.140 g, 47%) se obtuvo como un aceite de (0.320 g, 1.4 mmol), hidrocloruro de ácido 2,5-dicloro-3-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzoico (0.157 g, 0.46 mmol), dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(3-Fluoro-fenil)-piperidin-4-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-enzoimidazola (0.200 g, 0.39 mmol) y HATU (0.150 g, 0.46 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ES-LCMS m/z 766 (M+1).

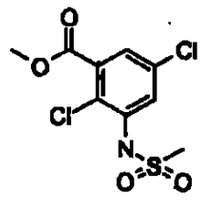
Ejemplo 930

Preparación de N-{2,5-dicloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil))carbonil]fenil}metanosulfonamida



794

Preparación de metil 2,5-dicloro-3-[(metilsulfonil)amino]benzoato



De metil 3-amino-2,5-diclorobenzoato intermedio común siguiendo el procedimiento señalado en el esquema. Metil 3-amino-2,5-diclorobenzoato (2.10 g, 9.55 mmol), DIEA (3.0 ml) se agitaron en DCM (40 ml) a 0°C cloruro de metanosulfonil (2.18 g, 19.08 mmol) se agregó gota a gota mientras se agitó a 0°C. Después de 2hrs a 0°C, la reacción se deja calentar a temperatura ambiente mientras se agitó durante la noche. Se enfrió rápidamente rxn con NH4Cl saturado y se enjuagó con salmuera. La capa orgánica con seca para producir metil 2,5-dicloro-3-[(metilsulfonil)amino]benzoato crudo (3.10 g), lo cual se llevará a cabo. Metil 2,5-dicloro-3-[(metilsulfonil)amino]benzoato (3.10 g) se trata con NaOH, metanol siguiendo el procedimiento señalado en el esquema para formar hidrocloruro de ácido 2,5-dicloro-3-[(metilsulfonil)amino]benzoico (3.53 g).

Preparación del Ejemplo 930

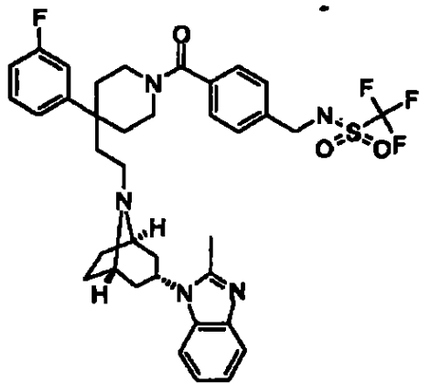
N-{2,5-dicloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-piperidinil)carbonil]fenil}metanosulfonamida (0.127 g, 45%) se obtuvo como un aceite de hidrocloruro de ácido. 2,5-dicloro-3-[(metilsulfonil)amino]benzoico (0.132 g, 0.46 mmol), dihidrocloruro 1-

795

(8-{2-[4-(3-Fluoro-fenil)-piperidin-4-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzoimidazola (0.200 g, 0.39 mmol) y HATU (0.150 g, 0.46 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ES-LCMS m/z 712 (M+1).

Ejemplo 931

Preparación de 1,1,1-trifluoro-N-({4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil metil) metanosulfonamida



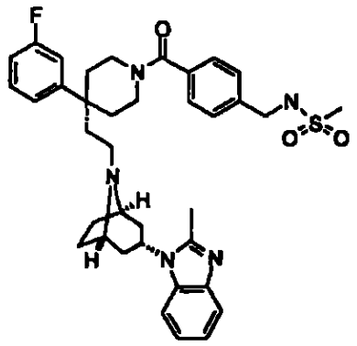
Mediante el procedimiento señalado en el Ejemplo 929, comenzando de ácido 4-(aminometil)benzoico (2.00 g, 13.24 mmol) se trata con ácido sulfúrico para formar metil 4-(aminometil)benzoato (1.20 g, 55%). Metil 4-(aminometil) benzoato (0.600 g, 3.63 mmol) se trató con anhídrido tríflico (1.512 g, 4.92 mmol) en DCM (20 ml) para dar metil 4-({[(trifluorometil)sulfonil]amino}metil)benzoato crudo (0.402 g, 37%). Metil 4-({[(trifluorometil)sulfonil]amino}metil)benzoato (0.402 g, 1.35 mmol) se trató con NaOH y metanol para dar hidrocloruro de ácido 4-({[(trifluorometil)sulfonil]amino}metil)benzoico (0.380 g, 95%). El compuesto del título, 1,1,1-trifluoro-N-({4-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-

796

[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}metil)metanosulfonamida (0.145 g, 52%) se obtuvo como un aceite de hidrocloruro de ácido 4-({[(trifluorometil)sulfonil]amino}metil)benzoico (0.157 g, 0.461), dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(3-Fluoro-fenil)-piperidin-4-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzoimidazola (0.200 g, 0.39 mmol) y HATU (0.150 g, 0.46 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ES-LCMS m/z 712 (M+1).

Ejemplo 932

Preparación de N-({4-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenilmetil)metanosulfonamida



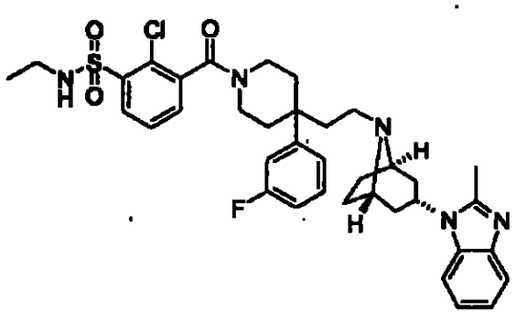
Mediante el procedimiento señalado en el esquema Ejemplo 929, comenzando de ácido 4-(aminometil)benzoico (2.00 g, 13.24 mmol) se trató con ácido sulfúrico para formar metil 4-(aminometil)benzoato (1.20 g, 55%). Metil 4-(aminometil)benzoato (0.600 g, 3.63 mmol) se trató con cloruro de metanosulfonil (0.832 g, 7.26 mmol)) en DCM (20 ml) para dar metil 4-{[(metilsulfonil)amino]metil}benzoato crudo (0.398 g, 45%). Metil 4-

797

{[(metilsulfonil)amino]metil)benzoato (0.398 g, 1.63 mmol) se trató con NaOH y metanol para dar hidrocloruro de ácido 4-{[(metilsulfonil)amino]metil}benzoico (0.370 g, 98%). El compuesto del título, N-({4-[(4-(3-fluorofenil)-4-2{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}metil)metanosulfonamida (0.128 g, 50%) se obtuvo como un aceite de hidrocloruro de ácido 4-{[(metilsulfonil)amino]metil)benzoico (0.132 g, 0.461), dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(3-Fluoro-fenil)-piperidin-4-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-enzolmidazola (0.200 g, 0.39 mmol) y HATU (0.150 g, 0.46 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ES-LCMS m/z 658 (M+1).

Ejemplo 933

Preparación de 2-cloro-N-etil-3-{(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida



Preparación de ácido 2-cloro-3-

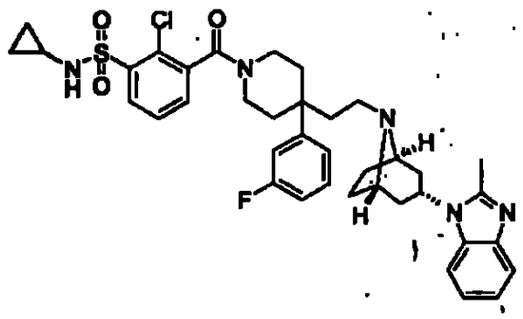
[(etilamino)sulfonil]benzoico. A una solución de metil 2-cloro-3-(clorosulfonil)benzoato (608 mg, 2.26 mmol) y K_2CO_3 (770 mg, 5.6 mmol) en 10 mL benceno se agregó etilamina (5.6 mL, 11.2 mmol). La purificación del producto proporcionó metil 2-cloro-3-[(etilamino)sulfonil]benzoato (335 mg, 53%) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 8.24 (dd, 1H, J=8.0, 1.7Hz), 7.90 (dd, 1H, J=7.8, 1.7Hz), 7.47 (t, 1H, J=7.8Hz), 5.14 (t, 1H, J=5.9 Hz), 3.94 (s, 3H), 2.98 (qd, 2H, J=7.3, 6.0 Hz), 1.09 (t, 3H, J=7.2 Hz); ESI-MS 278 (M+H), 300 (M+Na). Metil 2-cloro-3-[(etilamino)sulfonil]benzoato se hidrolizó utilizando NaOH acuoso para proporcionar ácido 2-cloro-3-[(etilamino)sulfonil]benzoico como un sólido, que se utilizó sin purificación adicional. ESI-MS 264 (M+H), 286 (M+Na).

2-cloro-N-etil-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida (282 mg, 83%) se obtuvo como un sólido de ácido 2-cloro-3-[(etilamino)sulfonil]benzoico (51 mg, 0.19 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (117 mg, 0.19 mmol) y HATU (80 mg, 0.21 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 8.12 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.53-7.40 (m, 2H), 7.38-7.25 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.00-6.92 (m, 2H), 5.80-5.35 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.45-2.87 (m, 7H), 2.52 (m, 3H, rotámeros), 2.40-1.60 (m, 15 H), 1.1 (m, 3H); ESI-MS 692 (M+H).

Ejemplo 934

799

Preparación de 2-cloro-N-ciclopropil-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida



Preparación de ácido 2-cloro-3-[(ciclopropilamino)sulfonil]benzoico. A una solución de metil 2-cloro-3-(clorosulfonil)benzoato (608 mg, 2.26 mmol) y K_2CO_3 (770 mg, 5.6 mmol) en 10 mL benceno se agregó ciclopropilamina (0.78 mL, 11.2 mmol). La purificación del producto proporcionó metil 2-cloro-3-[(ciclopropilamino)sulfonil]benzoato (355 mg, 54%) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 8.28 (dd, 1H, J=7.9, 1.7Hz), 7.90 (dd, 1H, J=7.8,1.7Hz), 7.48 (t, 1H, J=7.8Hz), 5.63 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 0.65-0.58 (m, 2H), 0.57-0.50 (m, 2H); ESI-MS 290 (M+H), 312 (M+Na). Metil 2-cloro-3-[(ciclopropilamino)sulfonil]benzoato se hidrolizó utilizando NaOH acuoso para proporcionar ácido 2-cloro-3-[(ciclopropilamino)sulfonil]benzoico como un sólido, que se utilizó sin purificación adicional. ESI-MS 276 (M+H), 298 (M+Na).

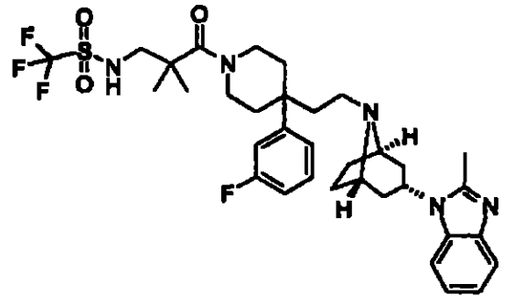
2-cloro-N-ciclopropil-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-

800

il)carbonil]bencenosulfonamida (288 mg, 91%) se obtuvo como un sólido de ácido 2-cloro-3-[(ciclopropilamino)sulfonil]benzoico (41 mg, 0.15 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (90 mg, 0.15 mmol) y HATU (62 mg, 0.16 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 8.18 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.56-7.25 (m, 4H), 7.15 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.01-6.91 (m, 2H), 5.95-5. 44 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.45-3.05 (m, 5H), 2.56 (s, 1.5H, rotámero), 2.54 (s, 1.5H, rotámero), 2.43-1.74 (m, 15H), 1.70-1.58 (m, 2H), 0.78 (m, 1H), 0.63-0.50 (m, 2H); ESI-MS 704 (M+H).

Ejemplo 935

Preparación de 1,1,1-trifluoro-N-[3-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)-2,2-dimetil-3-oxopropil]metanosulfonamida



Preparación de ácido 2,2-dimetil-3{(trifluorometil)sulfonil]aminopropanoico. A una solución de -78°C de

metil 3-amino-2,2-dimetilpropanoato (318 mg, 2.4 mmol) y Et_3N (0.34 mL, 2.44 mmol) en 4 mL CH_2Cl_2 se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (0.81 mL, 4.84 mmol). La reacción se agitó por 4h debajo de -40°C y se enfrió rápidamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado. El metil 2,2-dimetil-3-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}propanoato crudo se aisló y se hidrolizó utilizando NaOH acuoso para proporcionar ácido 2,2-dimetil-3-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}propanoico que se utilizó sin purificación adicional.

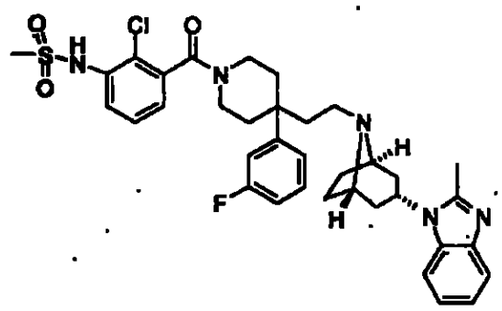
901

1,1,1-trifluoro-N[3-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)-2,2-dimetil-3-oxopropil]metanosulfonamida (41 mg, 44%) se obtuvo como un sólido de ácido 2,2-dimetil-3-{[(trifluorometil)sulfonil]amino} propanoico (100 mg, 0.40 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (83 mg, 0.14 mmol) y HATU (75 mg, 0.20 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 71-7.67 (m, 1H), 7.41-7.21 (m, 4H), 7.07 (m, 1H), 7.02-6.94 (m, 2H), 4.84 (q, 1H, J=9.5 Hz), 3.94 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.21 (m, 5H), 2.62 (s, 3H), 2.54 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.14-1.95 (m, 6H), 1.87 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 4H), 1.33 (s, 6H); ESI-MS 678 (M+H).

Ejemplo 936

Preparación de N-{2-cloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]fenil}metanosulfonamida

802



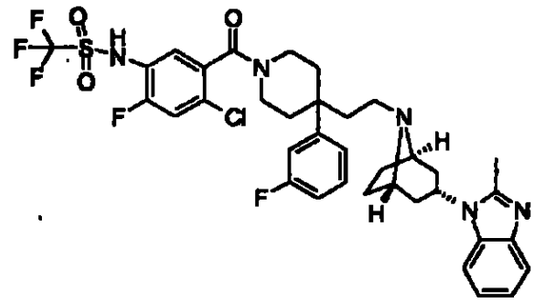
Preparación de ácido 2-cloro-3-[(metilsulfonil)amino]benzoico. A una solución de metil 3-amino-2-clorobenzoato (517 mg, 2.79 mmol) y piridina (0.25 mL, 3.06 mmol) en 8mL CH_2Cl_2 se agregó metanosulfonilcloruro (0.24 mL, 3.06 mmol). Después de enjuagarse con 1M de HCl, metil 2-cloro-3-[(metilsulfonil)amino]benzoato se aisló como un sólido en producción cuantitativa. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.77 (dd, 1H, J=8.2, 1.6 Hz), 7.61 (dd, 1H, J=7.9, 1.6 Hz), 7.33 (t, 1H, J=7.9 Hz), 7.16 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.99 (s, 3H); ESI-MS 262 (M-H). Metil 2-cloro-3-[(metilsulfonil)amino]benzoato se hidrolizó utilizando NaOH acuoso para proporcionar 2-cloro-3-[(metilsulfonil)amino]benzoico como un sólido, que se utilizó sin purificación adicional. ESI-MS 248 (M-H).

N-{2-cloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]fenil} metanosulfonamida (18 mg, 20%) se obtuvo como un sólido de ácido 2-cloro-3-[(metilsulfonil)amino]benzoico (49 mg, 0.20 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (83 mg, 0.14 mmol) y HATU (75 mg, 0.20 mmol) siguiendo el procedimiento

señalado en el Ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3), δ 7.72-7.63 (m, 2H), 7.41-7.25 (m, 4H), 7.16 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.02-6.93 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.48-3.09 (m, 5H), 3.07 (2,1.5H, rotámero), 3.04 (s, 1.5H, rotámero), 2.58-2.53 (m, 3H, rotámeros), 2.45-2.24 (m, 3H), 2.18-1.61 (m, 15H); ESI-MS 678 (M+H). 803

Ejemplo 937

Preparación de N-{4-cloro-2-fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida



Preparación de ácido 2-cloro-4-fluoro-5-[(trifluorometil)sulfonilamino}benzoico. A una solución de -78°C de metil 5-amino-2-cloro-4-fluorobenzoato (195 mg, 1.0 mmol) y Et_3N (0.13 mL, 1.0 mmol) en 2 mL CH_2Cl_2 se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (0.32 mL, 1.9 mmol). La reacción se agitó por 4h abajo -40°C y se enfrió rápidamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado. El metil 2-cloro-4-fluoro-5-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzoato crudo (ESI-MS 336 (M+H)) se aisló y se hidrolizó utilizando NaOH acuoso para proporcionar ácido 2-cloro-4-fluoro-5-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzoico (ESI-MS

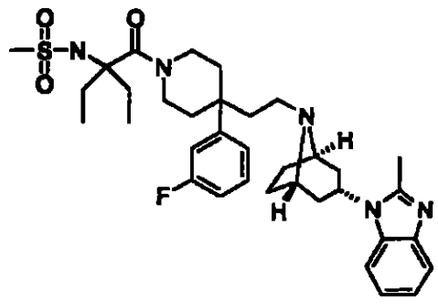
804

320 (M-H)) que se utilizó sin purificación adicional.

N-{4-cloro-2-fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (27 mg, 26%) se obtuvo como un sólido de ácido 2-cloro-4-fluoro-5-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzoico (90 mg, 0.28 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (83 mg, 0.14 mmol) y HATU (75 mg, 0.20 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.68 (m, 1H), 7.58-7.46 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.31-7.19 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 7.08-6.93 (m, 3H), 5.06 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.89-3.63 (m, 2H), 3.48-3.08 (m, 4H), 2.77-2.33 (m, 7H), 2.30-1.76 (m, 12H); ESI-MS 750 (M+H).

Ejemplo 938

Preparación de N-{1-etil-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]propil}metanosulfonamida



Preparación de ácido 2-etil-2-

805

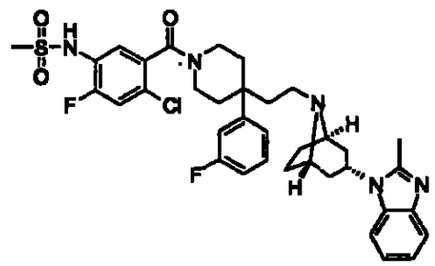
[(metilsulfonil)amino]butanóico. A una solución de 0°C de solución de dietilglicina (205 mg, 1.56 mmol) en 2mL 1M NaOH se agregó cloruro de metanosulfonil (0.14 mL, 1.81 mmol) con agitación periódica y adición de otros 2mL de 1M NaOH. La mezcla de reacción se agitó por 1h a 0°C, 4h a temperatura ambiente, y después se acidificó con 1M HCl y se extrajo en EtOAc para proporcionar el ácido 2-etil-2-[(metilsulfonil)amino]butanóico crudo (37 mg, 11%) como un sólido, que se utilizó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 5.19 (s, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 0.96 (t, 6H, J=7.4Hz).

N-1-etil-1-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]propil} metanosulfonamida (69 mg, 79%) se obtuvo como un sólido de ácido 2-etil-2-[(metilsulfonil)amino]butanóico (37 mg, 0.18 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (83 mg, 0.14 mmol) y HATU (75 mg, 0.20 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.65-7.62 (m, 1H), 7.39-7.30 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.01-6.91 (m, 2H), 6.35 (s, 0.3H, rotámero), 6.28 (s, 0.7H, rotámero), 4.75 (br.s, 1H), 4.07-3.96 (m, 2H), 3.39-3.25 (m, 4H), 2.98 (s, 2H, rotámero), 2.97 (s, 1H, rotámero), 2.57 (s, 3H), 2.48-2.38 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.24-2.15 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 4H), 1.90-1.74 (m, 8H), 1.74-1.63 (m, 2H), 0.96-0.85 (m, 6H); ESI-MS 638 (M+H).

Ejemplo 939

906

Preparación de N-{4-cloro-2-fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]fenil}metanosulfonamida



Preparación de ácido 2-cloro-4-fluoro-5-[(metilsulfonil)amino]benzoico. A una solución de metil 5-amino-2-cloro-4-fluorobenzoato (152 mg, 0.75 mmol) y piridina (0.07 mL, 0.82 mmol) en 3 mL CH_2Cl_2 se agregó cloruro de metanosulfonil (0.06 mL, 0.82 mmol). Después de 3 días a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enjuagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se filtró a través de un obturador de sílice para proporcionar metil 2-cloro-4-fluoro-5-[(metilsulfonil)amino]benzoato (96 mg, 44%) como un sólido (ESI-MS 280 (M-H)), el cual se hidrolizó utilizando NaOH acuoso para proporcionar ácido 2-cloro-4-fluoro-5-[(metilsulfonil)amino]benzoico (ESI-MS 266 (M-H)), que se utilizó sin purificación adicional.

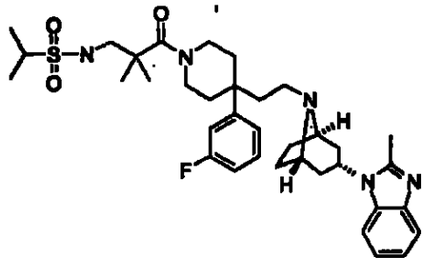
N-{4-cloro-2-fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]fenil}metanosulfonamida (15.9 mg, 7%) se obtuvo como un sólido de ácido 2-cloro-4-fluoro-5-[(metilsulfonil)amino]benzoico (91 mg, 0.34 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-

807

benzimidazola (210 mg, 0.34 mmol) y HATU (194 mg, 0.51 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.66 (m, 1H), 7.55 (m, 0.5H, rotámero), 7.42-7.32 (m, 1.5H, rotámero), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.25-7.11 (m, 3H), 7.07 (m, 1H), 7.02-6.93 (m, 2H), 4.65 (br.s, 1H), 4.29-4.11 (m, 1H), 3.47-3.11 (m, 5H), 3.08 (s, 1.5H, rotámero), 3.05 (s, 1.5H, rotámero), 2.56 (s, 3H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.00-1.73 (m, 10H0, 1.67 (m, 2H); ESI-MS 696 (M+H).

Ejemplo 940

Preparación de N-[3-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)-2,2-dimetil-3-oxopropil]propano-2-sulfonamida



Preparación de ácido 3-[(isopropilsulfonil)amino]-2,2-dimetilpropanoico. A una solución de metil 3-amino-2,2-dimetilpropanoato (200 mg, 1.53 mmol) y Et_3N (0.64 mL, 4.59 mmol) en 2 mL CH_2Cl_2 se agregó cloruro isopropilsulfonil (0.34 mL, 3.05 mmol). La reacción se agitó por 24h, se enfrió rápidamente por la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado, se extrajo con $CHCl_3$, y se cromatografió (1:1Hex:EtOAc) para proporcionar metil 3-

808

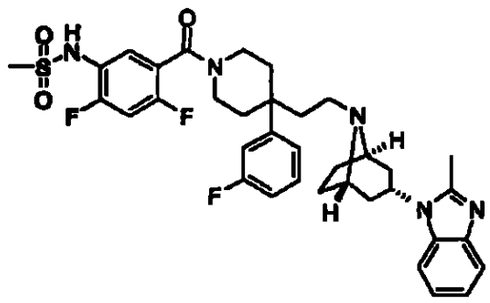
[(isopropilsulfonil)amino]-2,2-dimetilpropanoato (77 mg, 21%) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 4.78 (t, 1H, J=6.6 Hz), 3.68 (s, 3H), 3.20-3.11 (m, 3H), 1.36 (d, 6H, J=6.9 Hz), 1.23 (s, 6H). Metil 3-[(isopropilsulfonil)amino]-2,2-dimetilpropanoato se hidrolizó utilizando NaOH acuoso para proporcionar ácido 3-[(isopropilsulfonil)amino]-2,2-dimetilpropanoico, que se utilizó sin purificación adicional.

N-[3-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)-2,2-dimetil-3-oxopropil]propano-2-sulfonamida (130mg, 74%) se obtuvo como un sólido de ácido 3-[(isopropilsulfonil)amino]-2,2-dimetilpropanoico (60 mg, 0.27 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (164 mg, 0.27 mmol) y HATU (154 mg, 0.41 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.68-7.64 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 5.36 (t, 1H, J=6.6 Hz), 4.65 (br.s, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.33-3.20 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.00-1.73 (m, 10H), 1.67 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.33 (s, 6H); ESI-MS 652 (M+H).

Ejemplo 941

Preparación de N-{2,4-difluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]fenil}metanosulfonamida

809



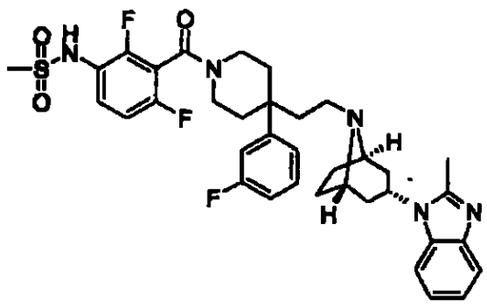
Preparación de ácido 2,4-difluoro-5-[(metilsulfonil)amino]benzoico. A una solución de metil 5-amino-2,4-difluorobenzoato (252 mg, 1.35 mmol) y piridina (0.13 mL, 1.61 mmol) en 5 mL CH_2Cl_2 se agregó cloruro de metanosulfonil (0.12 mL, 1.48 mmol). Después de 24h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enjuagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con $CHCl_3$ para proporcionar metil 2,4-difluoro-5-[(metilsulfonil)amino]benzoato crudo como un sólido (ESI-MS 264 (M-H)), el cual se hidrolizó utilizando NaOH acuoso para proporcionar ácido 2,4-difluoro-5-[(metilsulfonil)amino]benzoico (ESI-MS 250 (M-H)), que se utilizó sin purificación adicional.

N-{2,4-difluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]fenil}metanosulfonamida (7.0 mg, 13%) se obtuvo como un sólido de ácido 2,4-difluoro-5-[(metilsulfonil)amino]benzoico (20 mg, 0.08 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (48 mg, 0.08 mmol) y HATU (45 mg, 0.12 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.73-7.68 (m,

1H), 7.60 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 3H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.04-6.93 (m, 3H), 4.26-4.11 (m, 1H), 3.89-3.63 (m, 2H), 3.58-3.43 (m, 2H), 3.29-3.16 (m, 2H), 3.07 (s, 2H, rotámero), 3.02 (s, 1H, rotámero), 2.70 (s, 3H), 2.41-1.61 (m, 16H); ESI-MS 681 (M+H). 810

Ejemplo 942

Preparación de N-{2,4-difluoro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-el1etil}piperidin-1-il)carbonil]fenilmetanosulfonamida

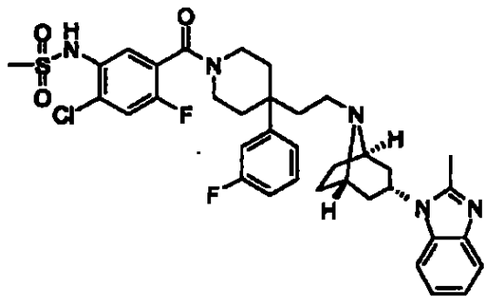


Preparación de ácido 2,6-difluoro-3-[(metilsulfonil)amino]benzoico. A una solución de metil 3-amino-2,6-difluorobenzoato (530 mg, 2.83 mmol) y piridina (0.28 mL, 3.40 mmol) en 10 mL CH_2Cl_2 se agregó cloruro de metanosulfonil (0.24 mL, 3.11 mmol). Después de 24h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enjuagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con $CHCl_3$ para proporcionar metil 2,6-difluoro-3-[(metilsulfonil)amino]benzoato crudo como un sólido (ESI-MS 264 (M-H)), el cual se hidrolizó utilizando NaOH acuoso para proporcionar ácido 2,6-difluoro-3-[(metilsulfonil)amino]benzoico (ESI-MS 250 (M-H)), que se utilizó sin purificación adicional.

N-{2,4-difluoro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]fenil}metanosulfonamida (30.5 mg, 49%) se obtuvo como un sólido de ácido 2,6-difluoro-3-[(metilsulfonil)amino]benzoico (26 mg, 0.10 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (56 mg, 0.09 mmol) y HATU (53 mg, 0.14 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.79 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.34-7.23 (m, 3H), 7.13 (m, 1H), 7.05-6.94 (m, 3H), 6.02 (br.s, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.98-3.80 (m, 2H), 3.59-3.43 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.97-3.85 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.61-2.46 (m, 2H), 2.39-1.86 (m, 12H); ESI-MS 681 (M+H).

Ejemplo 943

Preparación de N-{2-cloro-4-fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]etil}piperidin-1-il)carbonil]fenil}metanosulfonamida



Preparación de ácido 4-cloro-2-fluoro-5-[(metilsulfonil)amino]benzoico. A una solución de métil 5-amino-4-cloro-2-fluorobenzoato (248 mg, 1.22 mmol) y piridina (0.12 mL, 1.46 mmol) en 5 mL CH_2Cl_2 se agregó cloruro de metanosulfonil (0.10 mL,

812

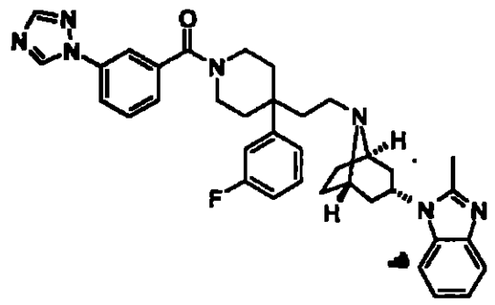
1.34 mmol). Después de 5 días a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enjuagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con $CHCl_3$ para proporcionar metil 4-cloro-2-fluoro-5-[(metilsulfonil)amino]benzoato crudo como un sólido (ESI-MS 280 (M-H)), el cual se hidrolizó utilizando NaOH acuoso para proporcionar ácido 4-cloro-2-fluoro-5-[(metilsulfonil)amino]benzoico (ESI-MS 266 (M-H)), que se utilizó sin purificación adicional.

N-{2-cloro-4-fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]fenil}metanosulfonamida (56 mg, 59%) se obtuvo como un sólido de ácido 4-cloro-2-fluoro-5-[(metilsulfonil)amino]benzoico (43 mg, 0.16 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (83 mg, 0.13 mmol) y HATU (78 mg, 0.20 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.68-7.61 (m, 1H), 7.61 (br.s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.02-6.93 (m, 2H), 4.68 (br.s, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.50-3.15 (m, 5H), 3.04 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.51-2.34 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.07-1.76 (m, 10H), 1.69 (m, 2H); ESI-MS 696 (M+H).

Ejemplo 944

Preparación de 1-[1R,5S)-8-(2-{4-(3-fluorofenil)-1-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-vil-2-metil-1H-benzimidazola

813

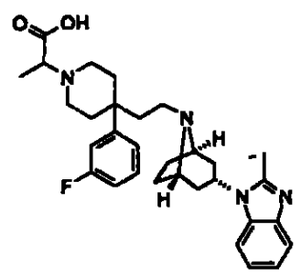


1-[(1R,5S)-8-(2-{4-(3-fluorofenil)-1-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola (89 mg, 47%) se obtuvo como un sólido de ácido 3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoico (107 mg, 0.56 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (160 mg, 0.31 mmol) y HATU (176 mg, 0.46 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 8.58 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.67 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.56 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.43-7.24 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 7.09 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.04-6.94 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.47-3.17 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.43-2.26 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.02-1.55 (m, 12H); ESI-MS 618 (M+H).

Ejemplo 945

Preparación de ácido 2-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)propanoico

814



A una solución de -78°C de benzil 2-hidroxipropanoato (250 mg, 1.39 mmol) y 4A cribas moleculares en 2 mL de CH_2Cl_2 se agregó anhidrido trifluorometanosulfónico (0.33 mL, 1.97 mmol). Después de agitarse por 10 min a esta temperatura, 2,6-lutidina (0.31 mL, 2.62 mmol) se agregó. Después de 15 min, diisopropiletilamina (0.46 mL, 2.62 mmol) se agregó y después de otros 15 min, una solución de dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (400 mg, 0.66 mmol) en 3 mL CH_2Cl_2 se agregó. La mezcla de reacción se agitó a-78°C, entonces se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche, se enjuagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, y se purificó por cromatografía (3% (2M NH_3/MeOH) en $CHCl_3$) para proporcionar benzil 2-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)propanoato (146 mg, 37%) como un sólido. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.68 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 7H), 7.22-7.13 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.62 (m, 1H), 3.39-3.17 (m, 2H), 2.89-1.26 (m, 27H); ESI-MS 609 (M+H).

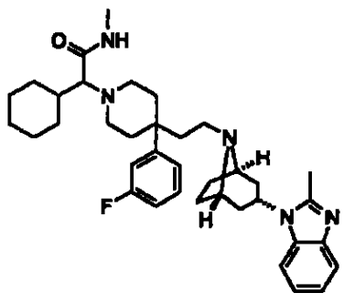
Una solución de benzil 2-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-

815

il]etil}piperidin-1-il)propanoato (136 mg, 0.223 mmol) en 8mL MeOH se agitó por 3h bajo una presión atmosférica de hidrógeno y en la presencia de 5% de Pd/C catalítico. La filtración y evaporación logró ácido 2-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)propanoico (90.0 mg, 78%) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.69 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.26-7.12 (m, 4H), 7.09-6.95 (m, 2H), 5.37 (m, 1H), 3.85-3.55 (m, 5H), 2.81-1.77 (18H), 2.62 (s, 3H), 1.61-1.41 (3H); ESI-MS 517 (M-H).

Ejemplo 946

Preparación de 2-ciclohexil-2-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il}-N-metilacetamida



Preparación de ácido ciclohexil(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)acético.

A una solución de -78°C solución de benzil ciclohexil(hidroxi)acetato (61 mg, 0.25 mmol) y 4A cribas moleculares en 1.2 mL CH_2Cl_2 se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (0.05

816

mL, 0.30 mmol). Después de agitarse por 10 min a esta temperatura, 2,6-lutidina (0.06 mL, 0.49 mmol) se agregó. Después de 15 min, diisopropiletilamina (0.09 mL, 0.49 mmol) se agregó y después de otros 15 min, una solución de dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (153 mg, 0.30 mmol) en 1 mL de CH_2Cl_2 se agregó. La mezcla de reacción se agitó a -78°C, entonces se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche, se enjuagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, y se purificó por TLC preparativa utilizando 5% de MeOH en $CHCl_3$ para proporcionar benzil ciclohexil(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)acetato (33 mg, 20%) como un aceite. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.68-7.64 (m, 1H), 7.33-7.23 (m, 7H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.05 (ABq, 2H, J=12.3Hz), 4.61 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 2H), 2.92 (d, 1H, J=10.4Hz), 2.70 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.46-2.30 (m, 3H), 2.12-0.81 (m, 25H); ESI-MS 677 (M+H).

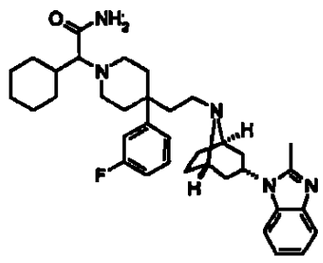
Una solución de benzil ciclohexil(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)acetato (23.8 mg, 0.035 mmol) en 3mL de MeOH se agitó por 3h bajo una presión atmosférica de hidrógeno y en la presencia de 5% de Pd/C catalítico. La filtración y evaporación proporcionó ácido ciclohexil(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)acético (17.5 mg, 85%). ESI-MS 585 (M-H).

817

A una solución de ácido ciclohexil(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)acético (22.0 mg, 0.037 mmol), metilamina (0.056 mL de una solución de 2M en TF, 0.11 mmol), N-hidroxibenzotriazola (10.1 mg, 0.075 mmol) y N-metilmorfolina (0.10 mL, 0.094 mmol) en 1 mL DMF se agregó EDC (14 mg, 0.075 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 24h, después se diluyó con 4:1 de EtOAc:hex y se enjuagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4) y se cromatografió (5% (2M NH_3/MeOH) en $CHCl_3$) para proporcionar 2-ciclohexil-2-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)-N-metilacetamida (8.1 mg, 36%) como un sólido. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.66 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.20-7.11 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.33-3.20 (m, 2H), 2.80 (d, 3H, J=4.9 Hz), 2.59 (s, 3H), 2.47-0.79 (m, 27H); ESI-MS 600 (M+H).

Ejemplo 947

Preparación de 2-ciclohexil-2-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)acetamida

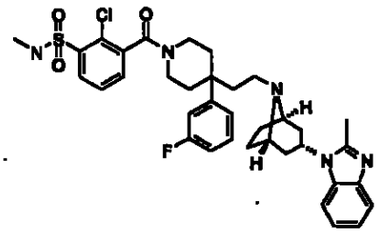


818

A una solución de ácido ciclohexil(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)acético (22.0 mg, 0.037 mmol), hidroxilamina (0.2 mL de una solución de 28% en agua, 3.3 mmol), N-hidroxibenzotriazola (10.1 mg, 0.075 mmol) y N-metilmorfolina (0.10 mL, 0.094 mmol) en 1 mL de DMF se agregó EDC (14 mg, 0.075 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 24h, después se diluyó con 4:1 de EtOAc:hex y se enjuagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4) y se cromatografió (5% (2M NH_3/MeOH) en $CHCl_3$) para proporcionar 2-ciclohexil-2-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)acetamida (7.7 mg, 35%) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.66 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.27-3.19 (m, 2H), 2.73-2.62 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.47-0.78 (m, 27H); ESI-MS 589 (M+H).

Ejemplo 948

Preparación de 2-cloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-metilbencenosulfonamida



Preparación de ácido 2-cloro-3-

[(metilamino)sulfonil]benzoico. A una solución de metil 2-cloro-3-(clorosulfonil)benzoato (608 mg, 2.26 mmol) y K_2CO_3 (770 mg, 5.6 mmol) en 10 mL de benceno se agregó una solución de 2M de metilamina en TF (5.6 mL, 11.2 mmol). La purificación del producto (2:1Hex:EtOAc) proporcionó metil 2-cloro-3-[(metilamino)sulfonil]benzoato (430 mg, 72%) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 8.23 (dd, 1H, J=7.9, 1.7Hz), 7.90 (dd, 1H, J=7.8, 1.7Hz), 7.48 (t, 1H, J=7.9 Hz), 5.16 (q, 1H, J=5.2 Hz), 3.94 (s, 3H), 2.62 (d, 3H, J=5.3Hz); ESI-MS 264 (M+H). Metil 2-cloro-3-[(metilamino)sulfonil]benzoato se hidrolizó utilizando NaOH acuoso para proporcionar ácido 2-cloro-3-[(metilamino)sulfonil]benzoico como un sólido, que se utilizó sin purificación adicional. ESI-MS 250 (M+H), 272 (M+Na).

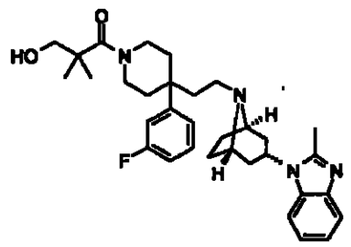
2-cloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-N-metilbencenosulfonamida (87 mg, 62%) se obtuvo como un sólido de ácido 2-cloro-3-[(metilamino)sulfonil]benzoico (52 mg, 0.21 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (127 mg, 0.21 mmol) y HATU (87 mg, 0.23 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 8.40 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.53-7.28 (m, 4H), 7.13 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.99-6.90 (m, 2H), 5.92-5. 59 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 3.42-3.03 (m, 6H), 2.63-2.58 (m, 3H, rotámeros), 2.54 (s, 1.5H, rotámero), 2.52 (s, 1.5H, rotámero), 2.41-2.23 (m, 3H), 2.17-1.58 (m, 11H); ESI-MS 678

820

(M+H).

Ejemplo 949

Preparación de 3-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)-2,2-dimetil-3-oxopropan-1-ol



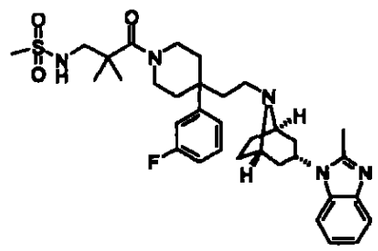
3-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)-2,2-dimetil-3-oxopropan-1-ol (63 mg, 88%) se obtuvo como un sólido de ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico (23 mg, 0.20 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (80 mg, 0.13 mmol) y HATU (75 mg, 0.20 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.67-7.63 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.02-6.92 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 6H), 1.85-1.74 (m, 4H), 1.63 (m, 2H), 1.26 (s, 6H); ESI-MS 547 (M+H).

Ejemplo 950

Preparación de N-[3-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)-2,2-

821

dimetil-3-oxopropil]metanosulfonamida



Preparación de ácido 2,2-dimetil-3-[(metilsulfonil)amino]propanoico. A una solución de metil 3-amino-2,2-dimetilpropanoato (249 mg, 1.90 mmol) y Et_3N (0.80 mL, 5.70 mmol) en 2 mL CH2Cl2 se agregó cloruro de metanosulfonil (0.29 mL, 3.80 mmol). La reacción se agitó por 2 días, se enfrió rápidamente por la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado, se extrajo con $CHCl_3$, y se cromatografió (1:1Hex:EtOAc) para proporcionar metil 2,2-dimetil-3-[(metilsulfonil)amino]propanoato (124 mg, 31 %) como un aceite claro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), 4.95 (t, 1H, J=6.8Hz), 3.69 (s, 3H), 3.16 (d, 2H, J=6.8Hz), 2.95 (s, 3H), 1.24 (s, 6H). Metil 2,2-dimetil-3-[(metilsulfonil)amino]propanoato se hidrolizó utilizando NaOH acuoso para proporcionar ácido 2,2-dimetil-3-[(metilsulfonil)amino]propanoico, que se utilizó sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 10.28 (br.s, 1H), 5.56 (br.s, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.25 (s, 6H).

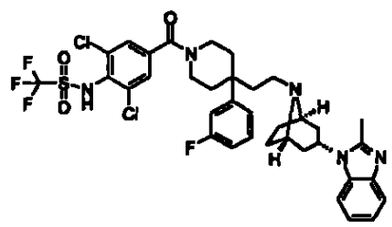
N-[3-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-92-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)-2,2-dimetil-3-oxopropil]metanosulfonamida (41 mg, 48%) se obtuvo como un sólido de ácido 2,2-dimetil-3-[(metilsulfonil)amino]propanoico (38

822

mg, 0.20 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (83 mg, 0.14 mmol) y HATU (75 mg, 0.20 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.63 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 5.52 (t, 1H, J=6.8Hz), 4.63 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.24 (m, 4H), 3.08 (d, 2H, J=6.8Hz), 2.93 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.92 (m, 6H), 1.78 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 1.32 (s, 6H); ESI-MS 624 (M+H).

Ejemplo 951

Preparación de N-{2,6-dicloro-4-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida



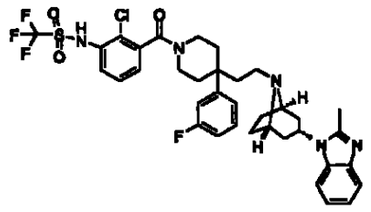
N-{2,6-dicloro-4-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (63 mg, 60%) se obtuvo como un aceite de ácido 3,5-dicloro-4-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzoico (70 mg, 0.21 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (83 mg, 0.14 mmol) y HATU (75 mg, 0.20 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el

823

Ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.68-7.64 (m, 1H), 7.37-7.25 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.01-6.90 (m, 2H), 5.17 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.56 (m, 2H), 2.23-1.69 (m, 13H); ESI-MS 766 (M+H).

Ejemplo 952

Preparación de N-{2-cloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il))carbonil]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida

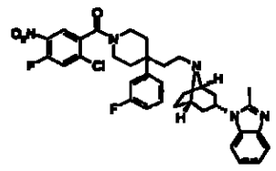


N-{2-cloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (12 mg, 12%) se obtuvo como un sólido de ácido 2-cloro-3-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzoico (66 mg, 0.22 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (83 mg, 0.14 mmol) y HATU (75 mg, 0.20 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.70-7.64 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.42-7.28 (m, 2H), 7.25-6.92 (m, 5H), 6.88-6.74 (m, 2H), 5.00-4.70 (m, 1H), 4.32-4.00 (m, 1H), 3.75-3.00 (m, 5H), 2.58 (s, 3H), 2.32-1.20 (m, 17H); ESI-MS 732 (M+H).

Ejemplo 953

824

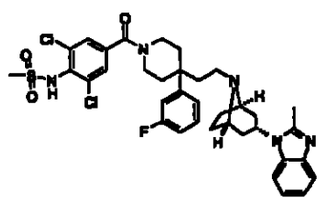
Preparación de 1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2-cloro-4-fluoro-5-nitrobenzoil)-4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



1-(5S)-8-{2-[1-(2-cloro-4-fluoro-5-nitrobenzoil)-4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (14 mg, 16%) se obtuvo como un aceite de ácido 2-cloro-4-fluoro-5-nitrobenzóico (39 mg, 0.18 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (83 mg, 0.14 mmol) y HATU (75 mg, 0.20 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.66 (m, 1H), 7.43-7.27 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.03-6.93 (m, 3H), 4.62 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.46-3.07 (m, 6H), 2.57 (s, 3H), 2.44-1.59 (m, 15H); ESI-MS 648 (M+H).

Ejemplo 954

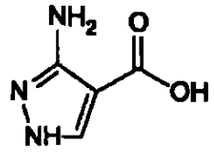
Preparación de N-{2,6-dicloro-4-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il}etil}piperidin-1-il)carbonil]fenilmetanosulfonamida



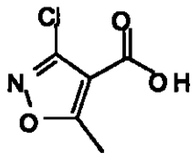
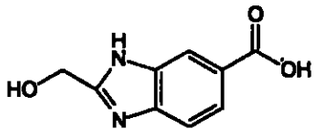
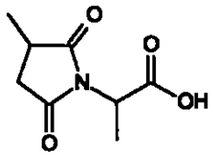
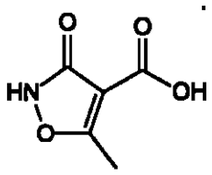
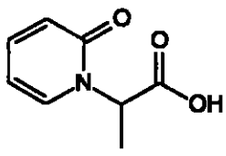
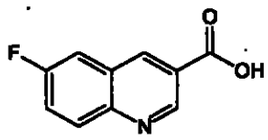
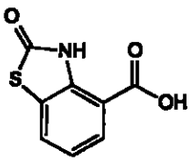
425

N-{2,6-dicloro-4-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]fenil}metanosulfonamida (28 mg, 28%) se obtuvo como un sólido de ácido 3,5-dicloro-4-[(metilsulfonil)amino]benzoico (59 mg, 0.21 mmol), dihidrocloruro 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)-piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (83 mg, 0.14 mmol) y HATU (75 mg, 0.20 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.62 (m, 1H), 7.37-7.22 (m, 3H), 7.13 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.01-6.88 (m, 3H), 4.58 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.55-3.22 (m, 5H), 3.21 (m, 3H, rotámeros), 2.53 (m, 3H, rotámeros), 2.41-1.56 (m, 15H); ESI-MS 712 (M+H).

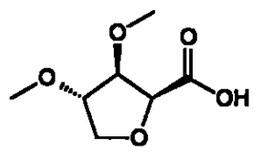
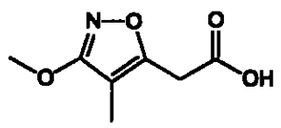
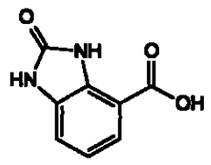
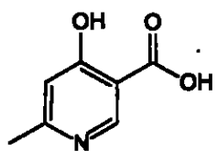
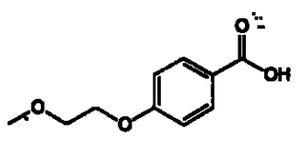
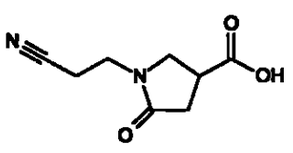
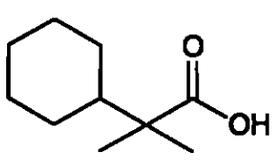
Los ejemplos adicionales de una fórmula de abajo se generaron al acoplar los ácidos listados en la tabla utilizando el método A en el Ejemplo 5.

Ejemplo	% Prod.	Ácido	Mét. utiliz.	Masa Obs. (M+1)
958			A	558

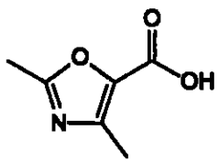
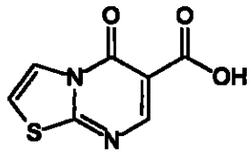
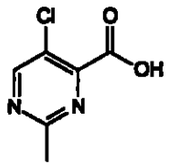
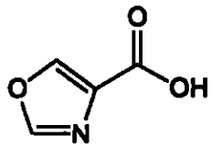
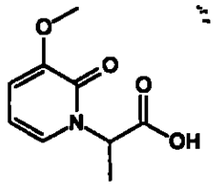
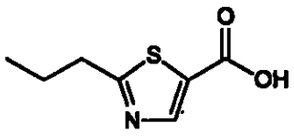
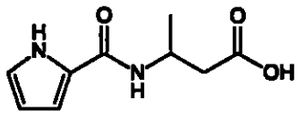
826

959	47		A	572
960	53		A	603
961	45		A	596
962	28		A	554
963	57		A	578
964	59		A	602
965	30		A	606

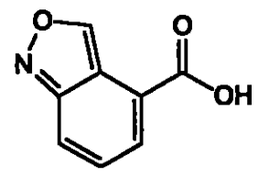
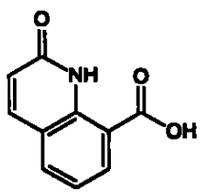
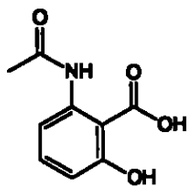
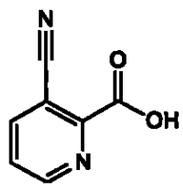
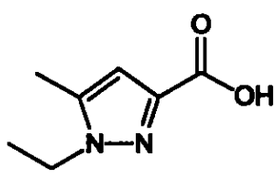
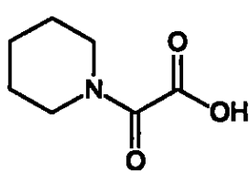
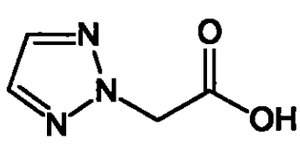
827

966	46		A	587
967	57		A	582
968	40		A	589
969	43		A	564
970	40		A	607
971	44		A	593
972	54		A	581

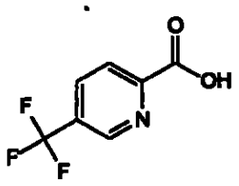
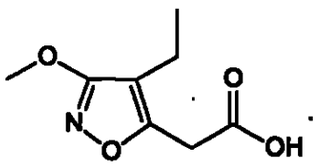
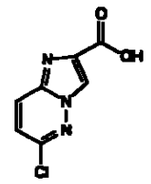
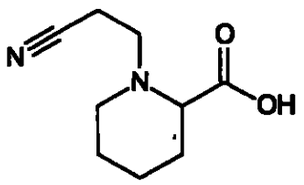
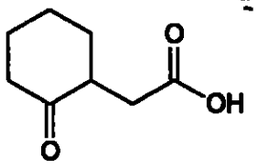
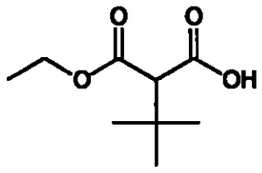
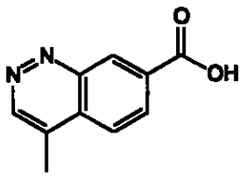
828

973	54		A	552
974	42		A	607
975	48		A	583
976	28		A	524
977	54		A	608
978	45		A	582
979	51		A	607

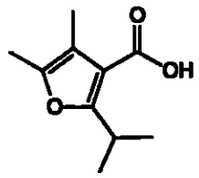
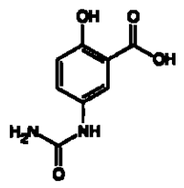
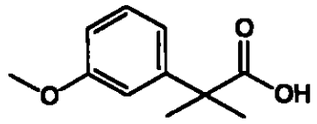
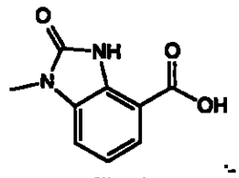
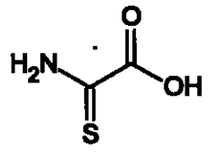
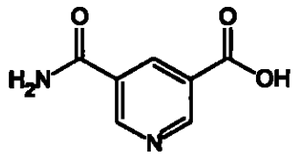
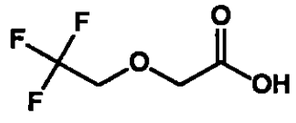
829

980	47		A	574
981	31		A	600
982	31		A	606
983	16		A	559
984	38		A	565
985	42		A	568
986	21		A	538

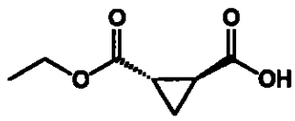
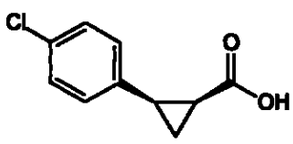
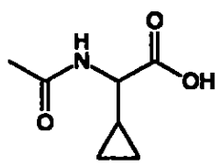
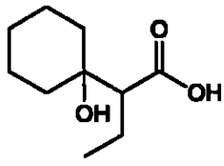
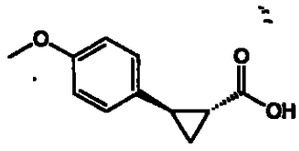
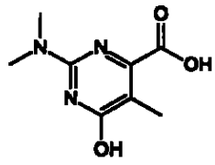
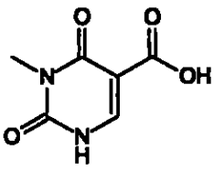
9.30

987	34		A	602
988	40		A	596
989	20		A	608
990	55		A	593
991	46		A	567
992	49		A	599
993	32		A	599

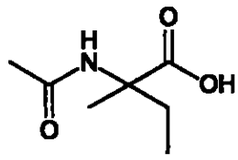
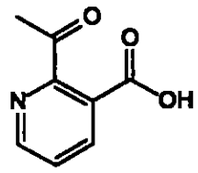
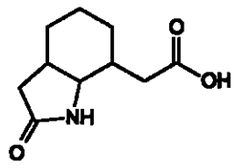
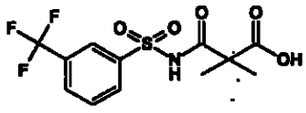
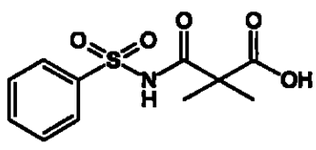
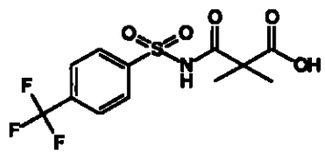
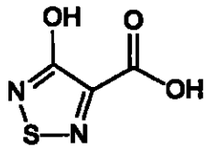
831

994	45		A	593
995	16		A	607
996	44		A	605
997	40		A	603
998	20		A	516
999	34		A	577
1000	33		A	569

832

1001	29		A	569
1002	45		A	607
1003	43		A	568
1004	45		A	597
1005	42		A	603
1006	16		A	608
1007	18		A	581

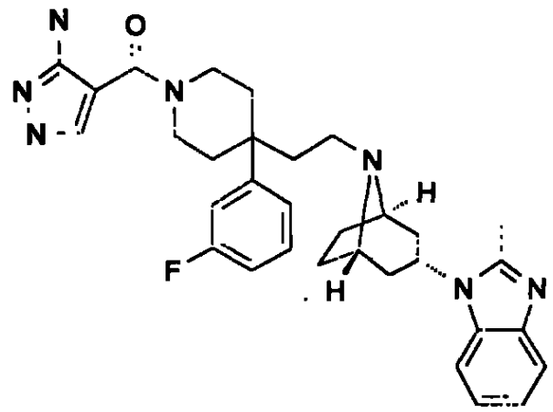
833

1008	21		A	570
1009	34		A	576
1010	43		A	608
1011			A	768
1012			A	700
1013			A	768
1014			A	575

Ejemplo 958

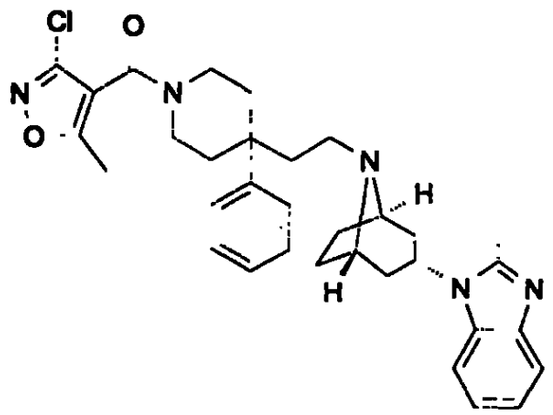
4-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil-1H-pirazol-3-amina

834



Ejemplo 959

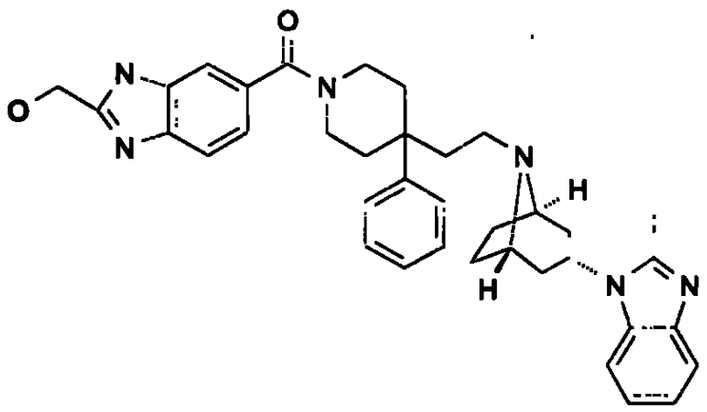
1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(3-cloro-5-metilisoxazol-4-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



Ejemplo 960

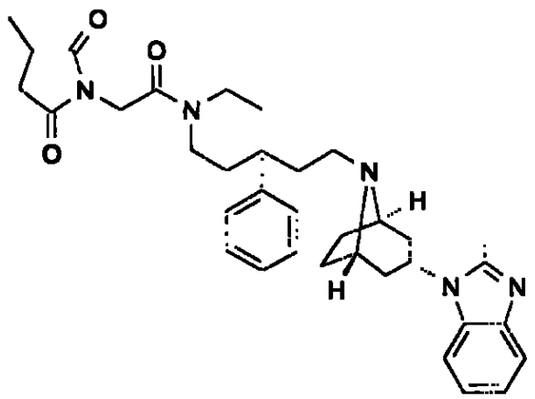
835

{6-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-1H-benzimidazol-2-il}metanol



Ejemplo 961

3-metil-1-[1-metil-2-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]pirrolidina-2,5-diona

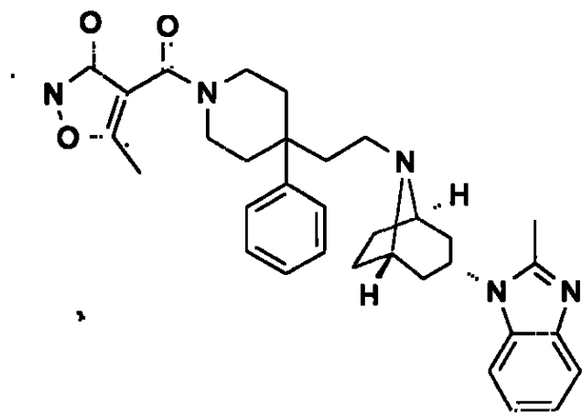


Ejemplo 962

5-metil-4-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-

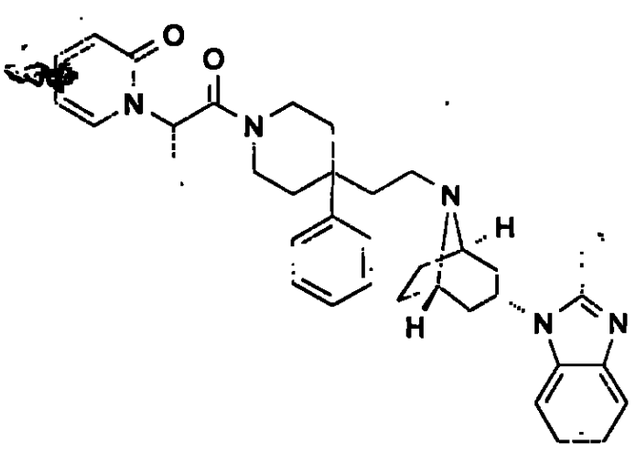
azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]isoxazol-3(2H)-ona

836



Ejemplo 963

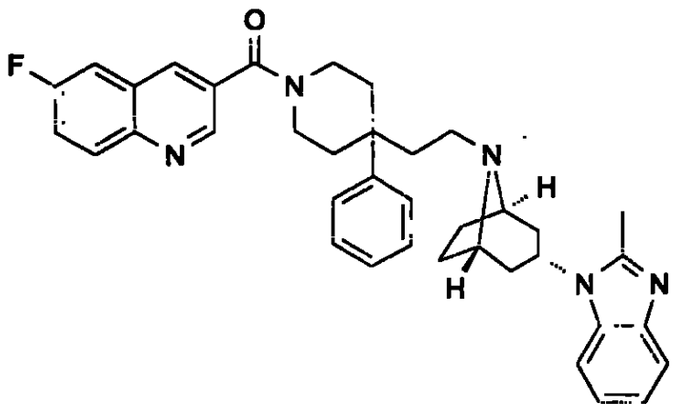
1-[1-metil-2-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]piridin-2(1H)-ona



Ejemplo 964

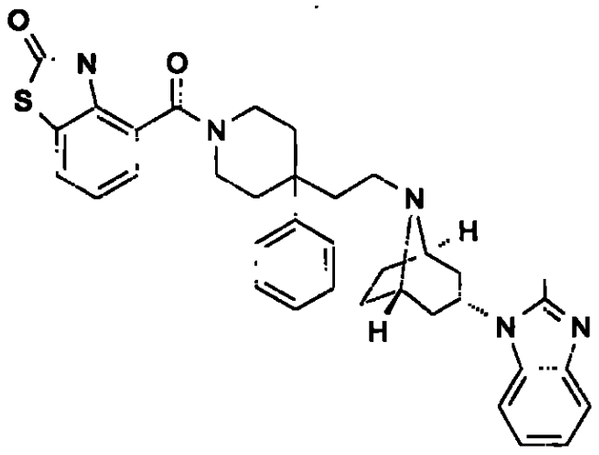
6-fluoro-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-

azabiciclo[3.2.1] oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]quinolina 837



Ejemplo 965

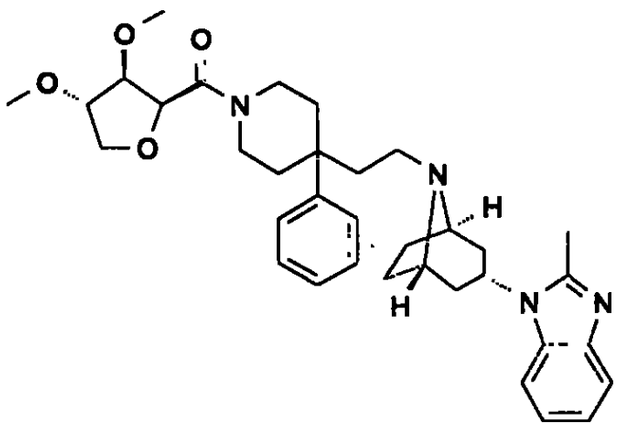
4-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-1,3-benzotiazol-2 (3H)-ona



Ejemplo 966

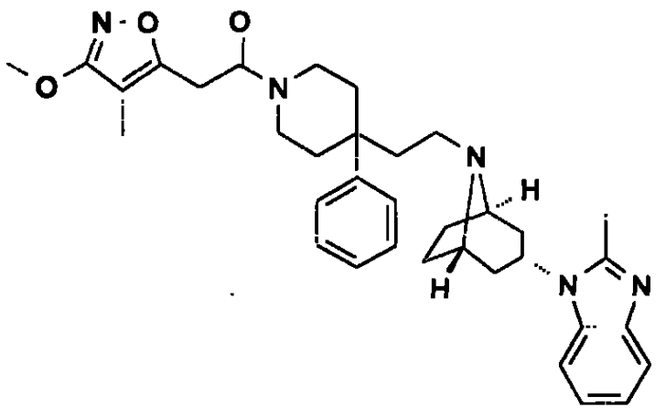
1-((1R,5S)-8-{2-[1-((3S,4S)-3,4-dimetoxi-(2S)-tetrahidrofuran-2-

carbonil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola 838



Ejemplo 967

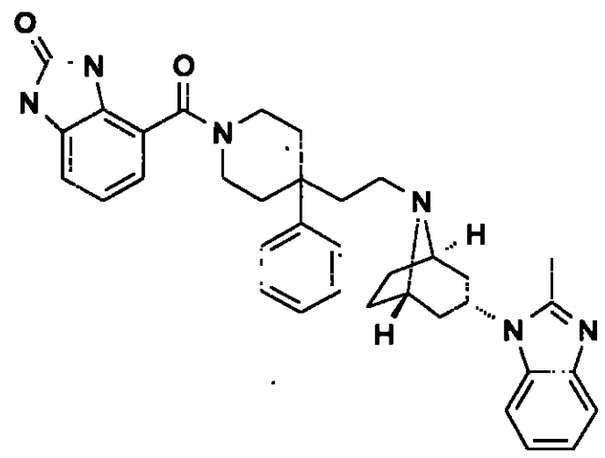
1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(3-metoxi-4-metilisoxazol-5-il)acetil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



Ejemplo 968

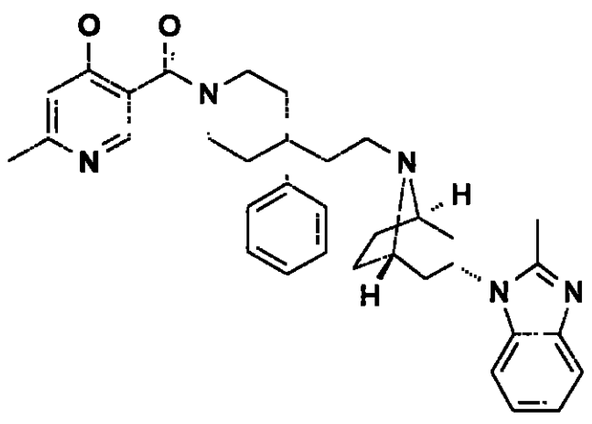
4-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-

azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-1,3-dihidro- 839
2H-benzimidazol-2-ona



Ejemplo 969

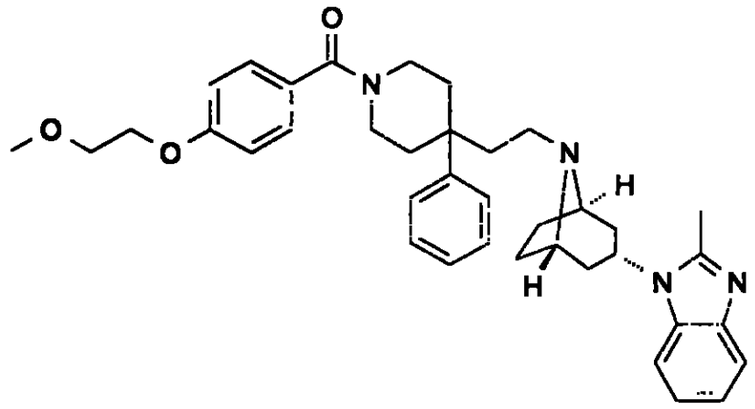
2-metil-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]piridin-4-ol



Ejemplo 970

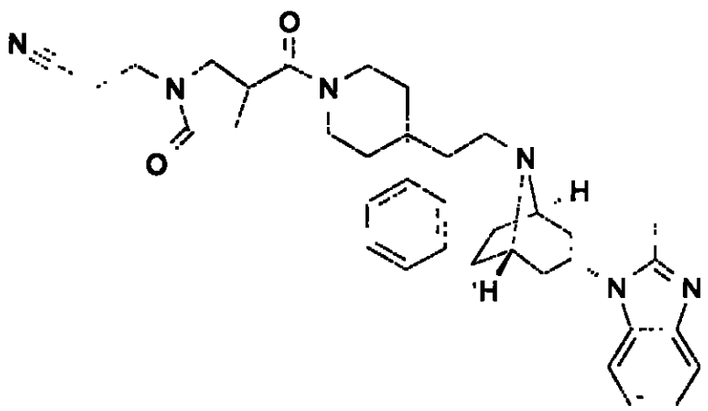
1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[4-(2-metoxietoxi)benzoil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola

840



Ejemplo 971

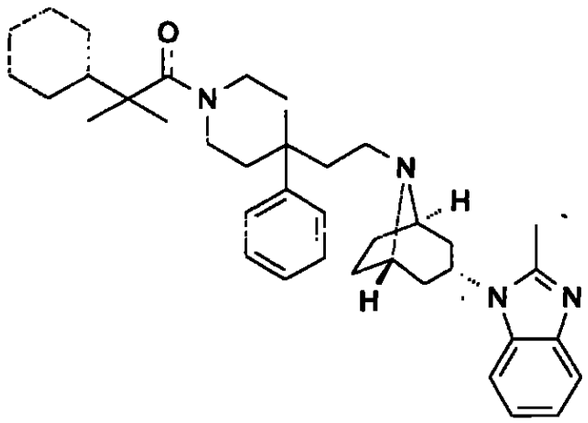
3-{4-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-2-oxopirrolidin-1-il}propanonitrilo



Ejemplo 972

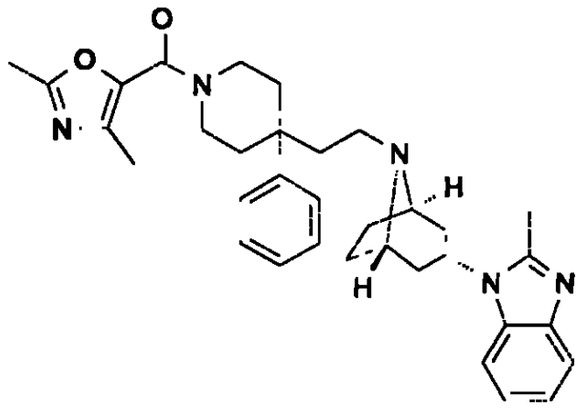
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola

841



Ejemplo 973

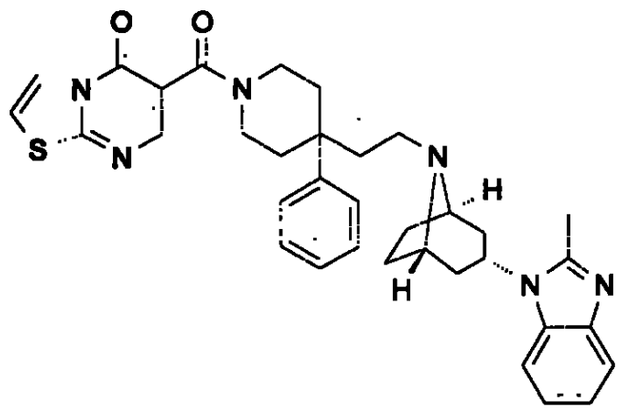
1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



Ejemplo 974

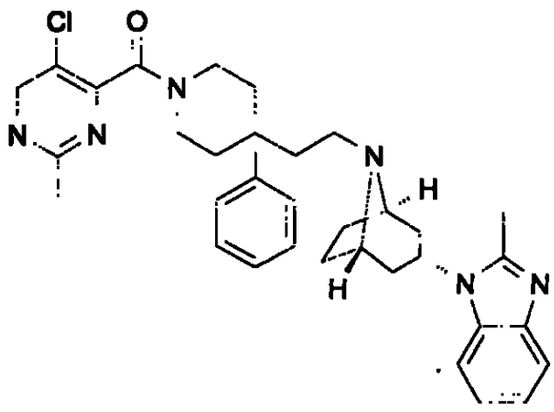
6-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

842



Ejemplo 975

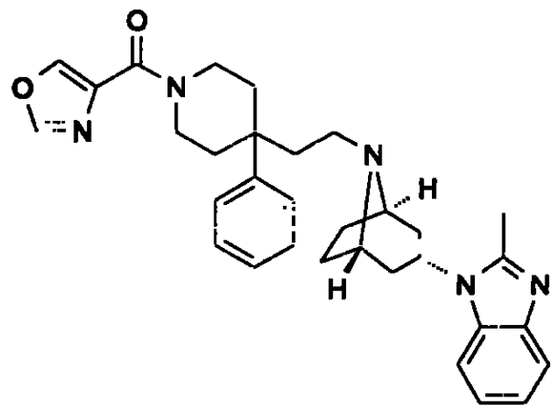
1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(5-cloro-2-metilpirimidin-4-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



Ejemplo 976

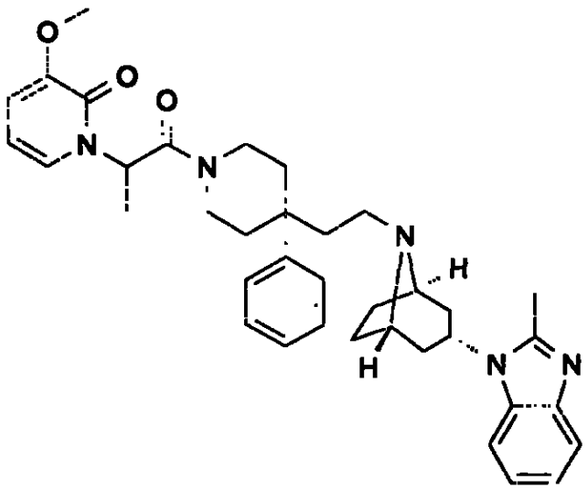
2-metil-1-((1R,5S)-8-{2-[1-(1,3-oxazol-4-ilcarbonil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1oct-3-il)-1H-benzimidazola

843



Ejemplo 977

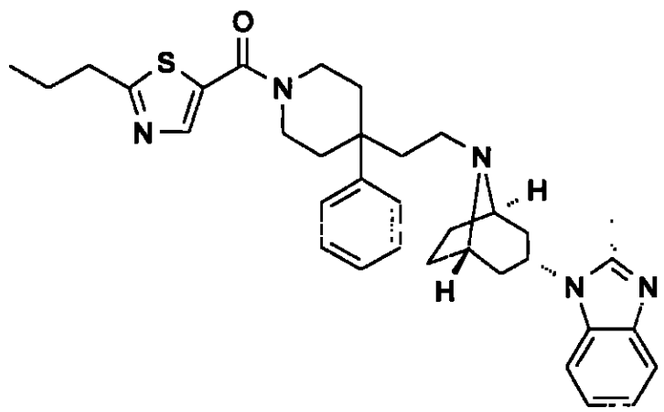
3-metoxi-1-[1-metil-2-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]piridin-2(1H)-ona



Ejemplo 978

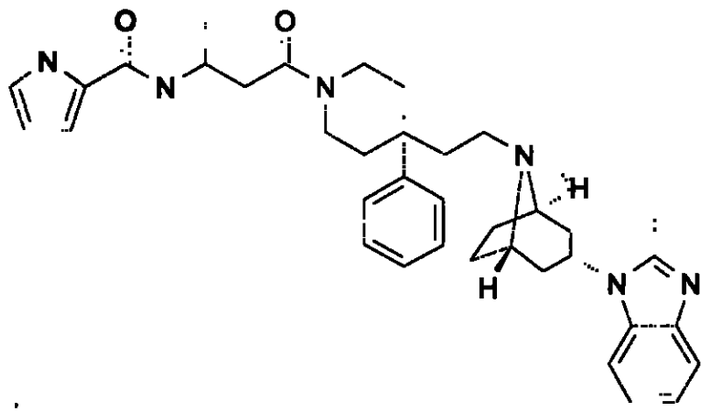
2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{4-fenil-1-[(2-propil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola

844



Ejemplo 979

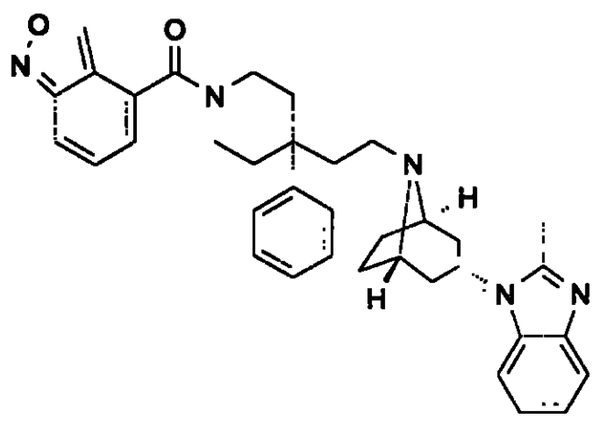
N-[1-metil-3-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)-3-oxopropil]-1H-pirrola-2-carboxamida



Ejemplo 980

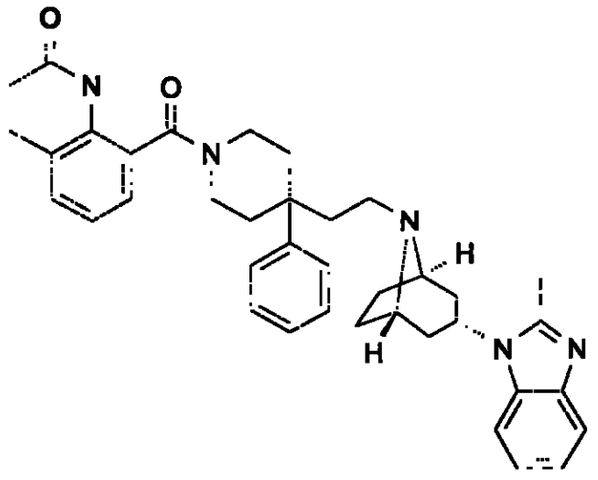
4-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-2,1-benzisoxazola

845



Ejemplo 981

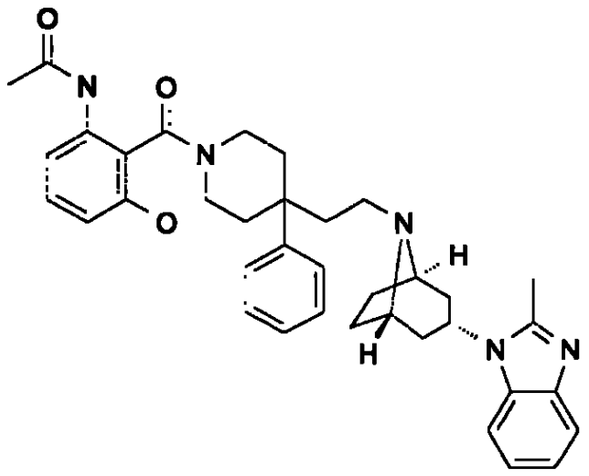
8-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]quinolin-2(1H)-ona



Ejemplo 982

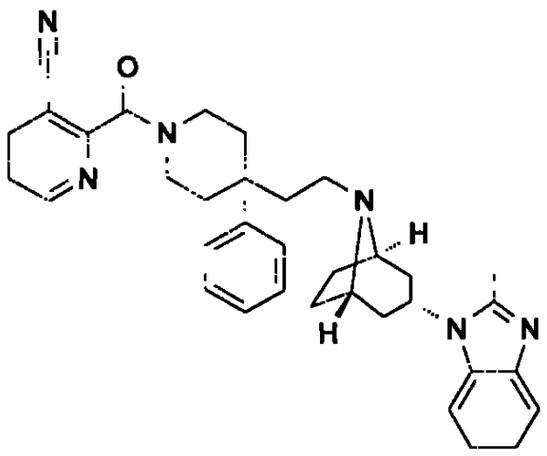
N-{3-hidroxi-2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}acetamida

846



Ejemplo 983

2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]nicotinonitrilo

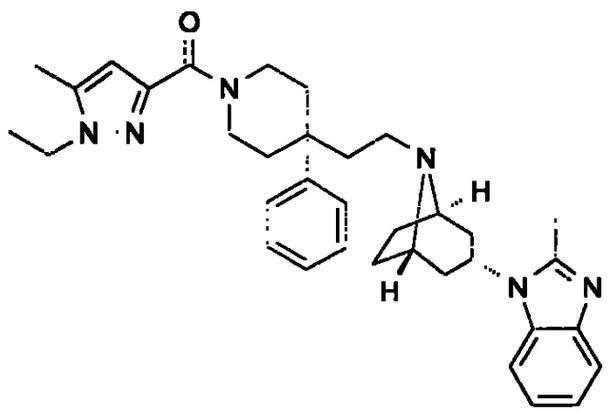


Ejemplo 984

1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-il)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-

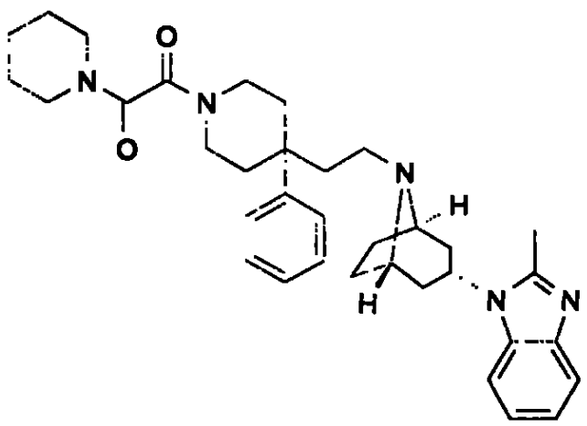
847

benzimidazola



Ejemplo 985

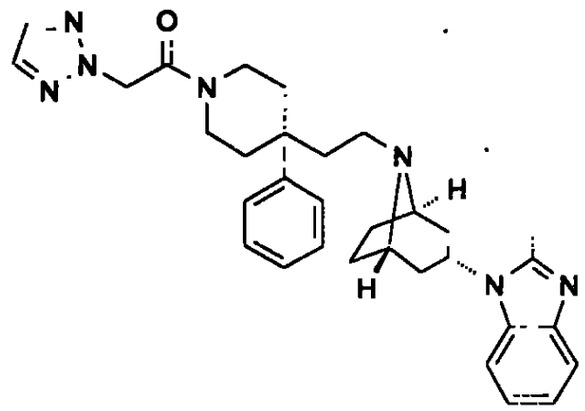
2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[oxo(piperidin-1-il)acetil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola



Ejemplo 986

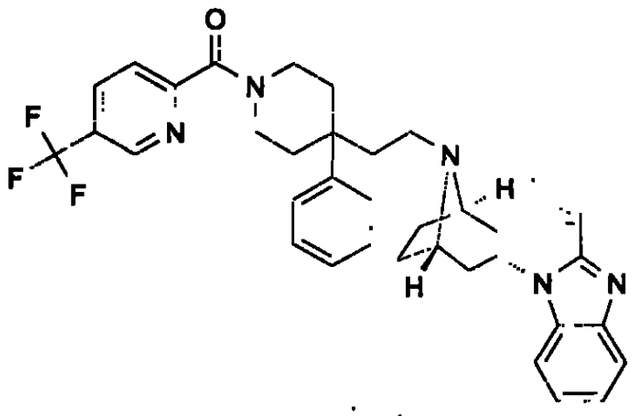
2-metil-1-((1R,5S)-8-{2-[4-fenil-1-(2H-1,2,3-triazol-2-ilacetil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-benzimidazola

848



Ejemplo 987

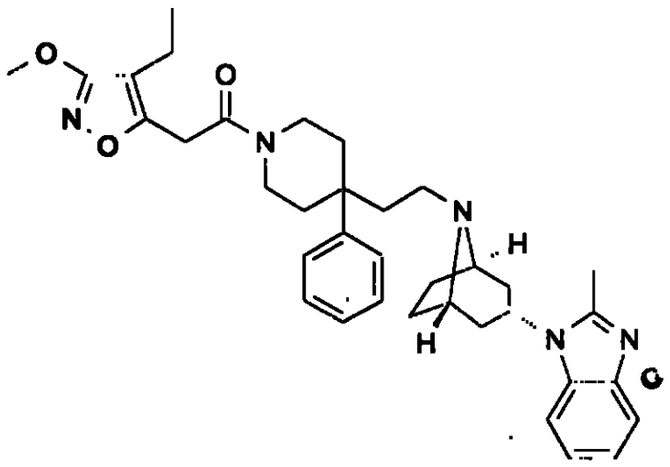
2-metil-1-{(1R,5S)-8-[2-(4-fenil-1-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}piperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola



Ejemplo 988

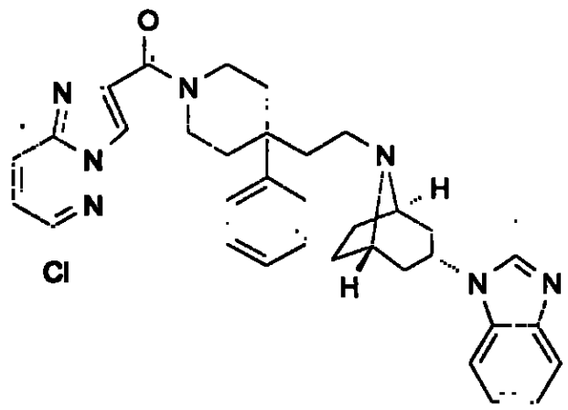
1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[(4-etil-3-metoxiisoxazol-5-il)acetil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola

849



Ejemplo 989

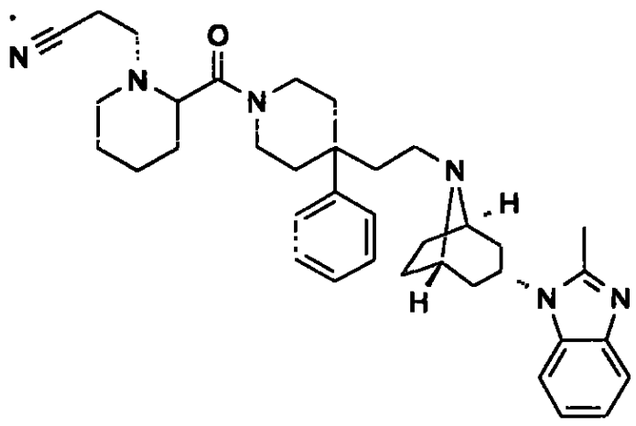
6-cloro-2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-b]piridazina



Ejemplo 990

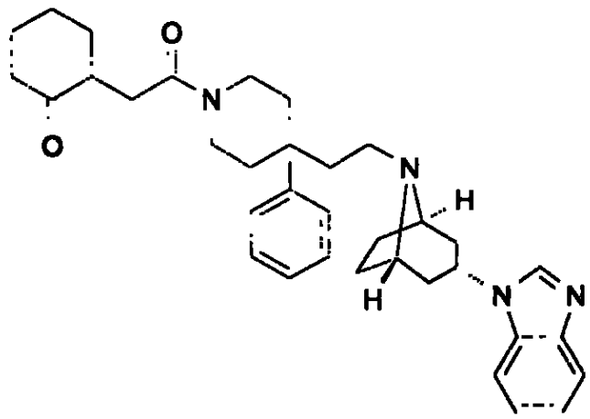
3-{2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]piperidin-1-il}propanonitrilo

850



Ejemplo 991

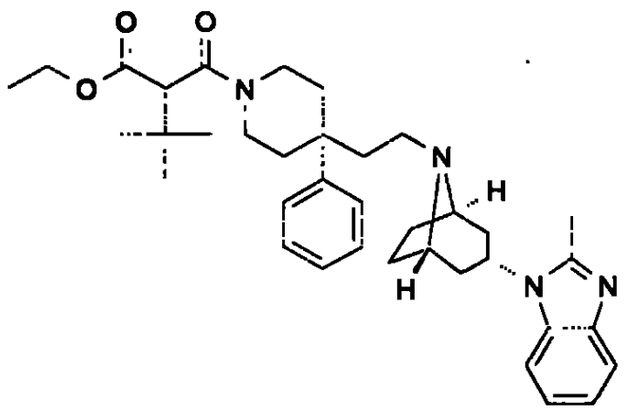
2-[2-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]ciclohexanona



Ejemplo 992

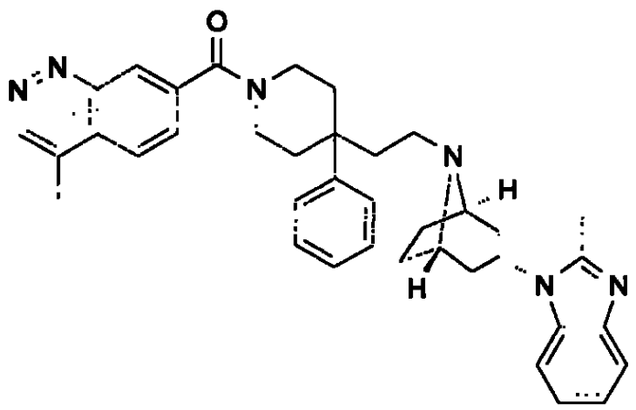
Etil 3,3-dimetil-2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]butanoato

851



Ejemplo 993

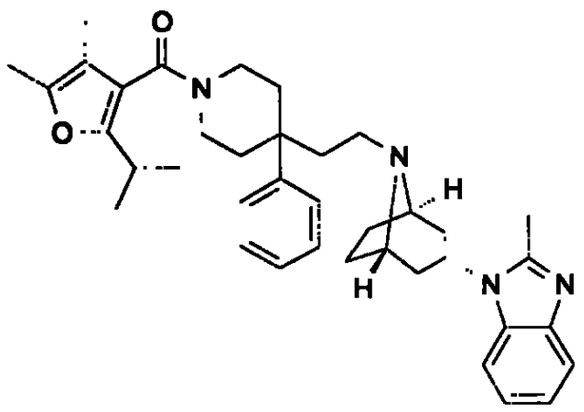
4-metil-7-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]cinolina



Ejemplo 994

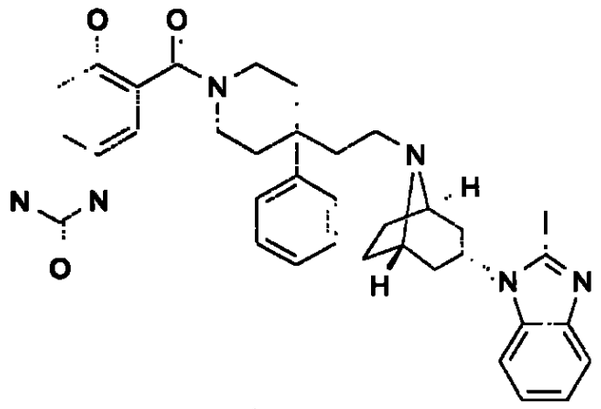
1-((1R,5S)-8-{2-[1-(2-isopropil-4,5-dimetil-3-furoil)-4-fenilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola

852



Ejemplo 995

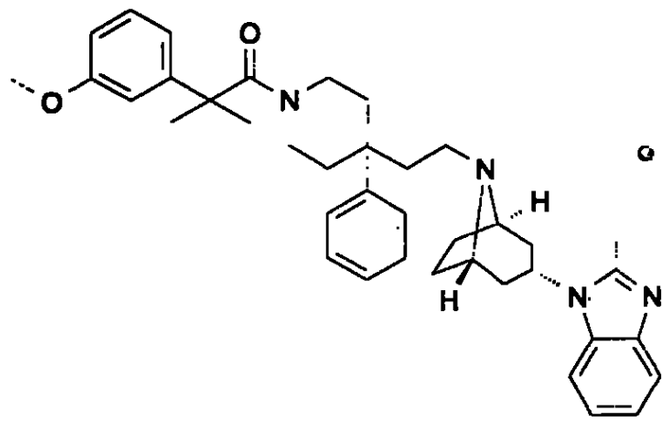
N-{4-hidroxi-3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}urea



Ejemplo 996

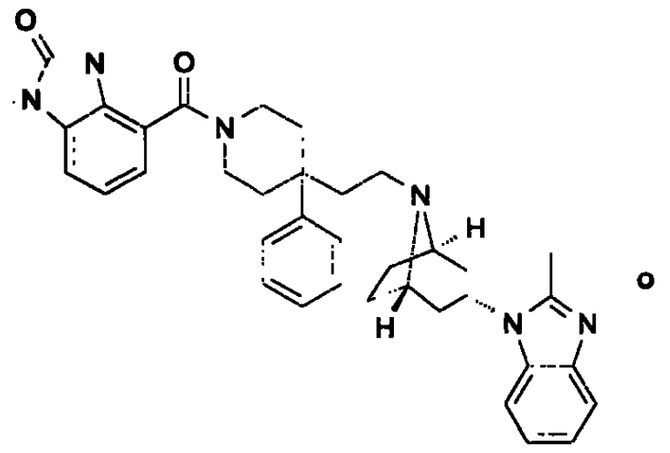
1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[2-(3-metoxifenil)-2-metilpropanoil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola

853



Ejemplo 997

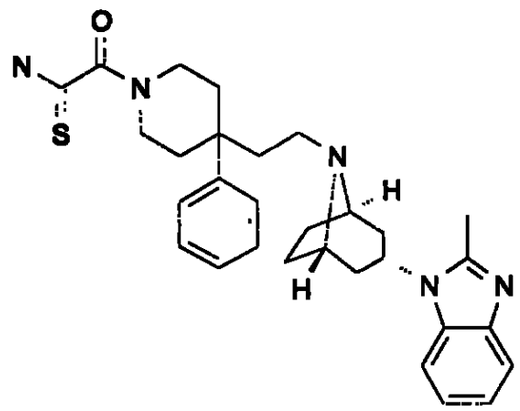
1-metil-4-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona



Ejemplo 998

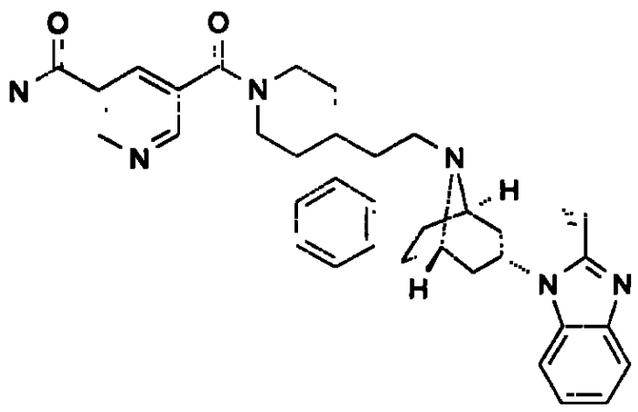
2-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)-2-oxoetanotioamida

854



Ejemplo 999

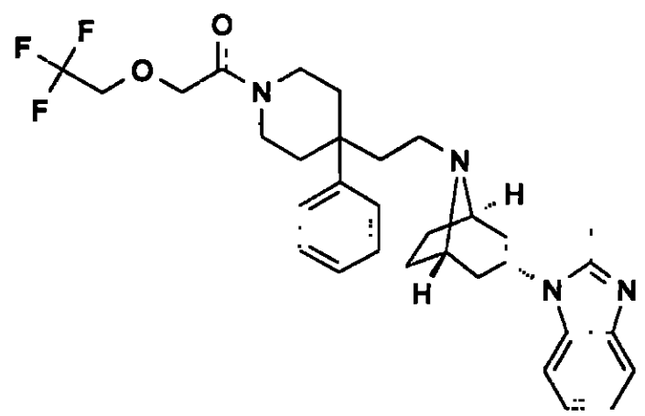
5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]nicotinamida



Ejemplo 1000

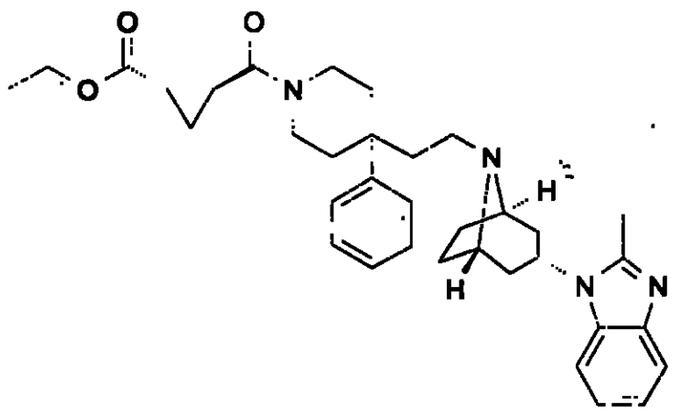
2-metil-1-[(1R,5S)-8-(2-{4-fenil-1-[(2,2,2-trifluoroetoxi)acetil]piperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-1H-benzimidazola

855



Ejemplo 1001

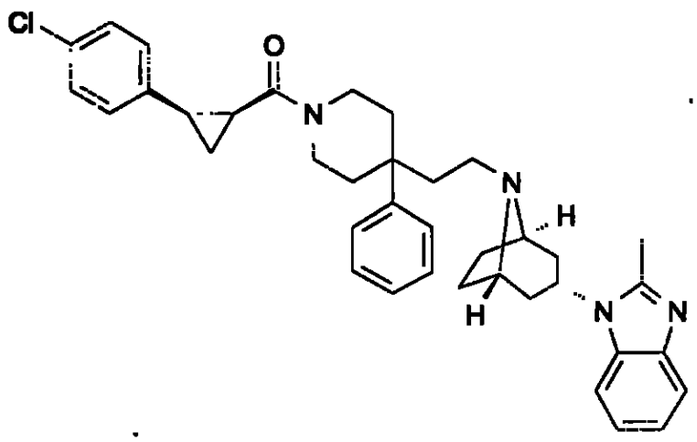
Etil (1S,2S)-2-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]ciclopropanocarboxilato



Ejemplo 1002

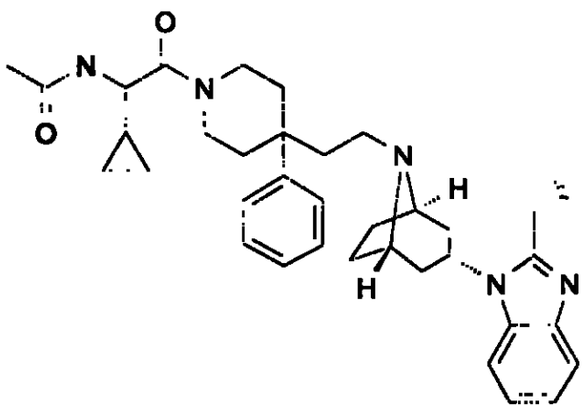
1-{(1R,5S)-8-[2-(1-{[(1S,2R)-2-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-1H-benzimidazola

856



Ejemplo 1003

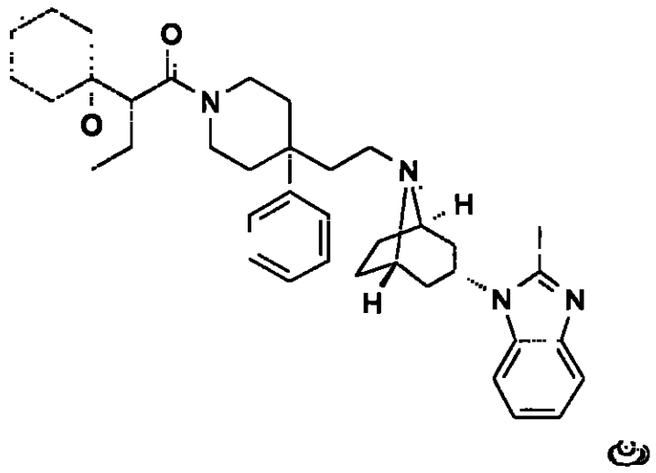
N-[1-ciclopropil-2-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]acetamida



Ejemplo 1004

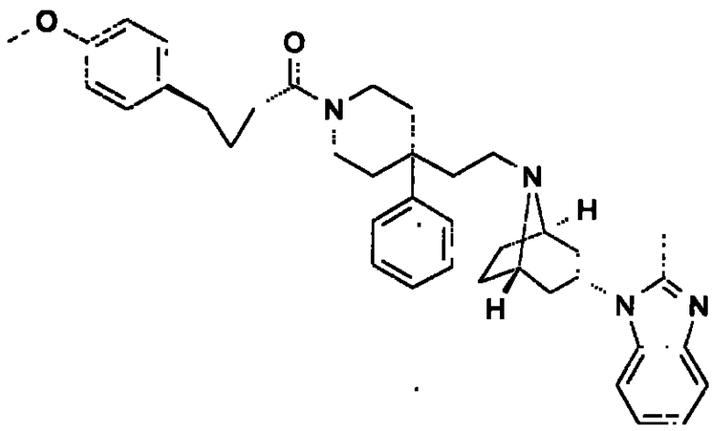
1-{1-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]propil}ciclohexanol

857



Ejemplo 1005

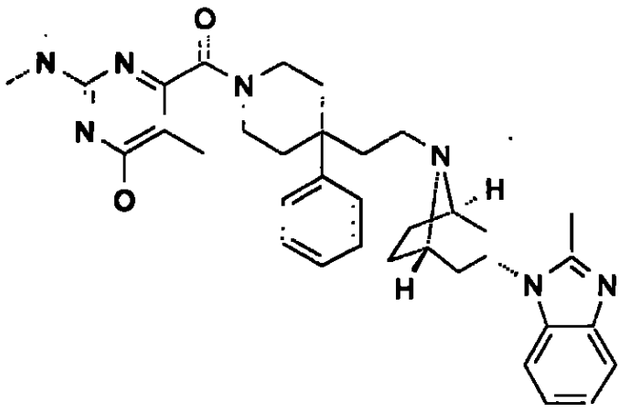
1-{(1R,5S)-8-[2-(1-{[(1R,2R)-2-(4-metoxifenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-1H-benzimidazola



Ejemplo 1006

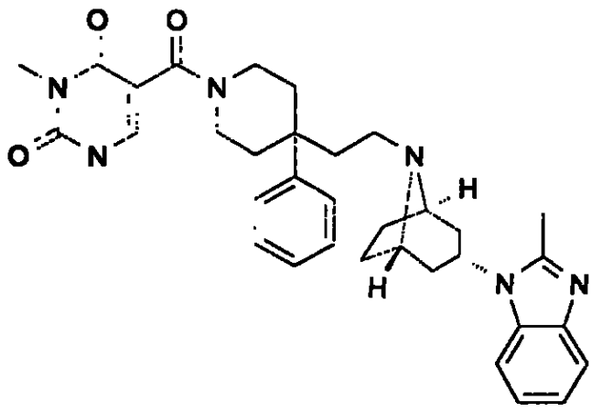
2-(dimetilamino)-5-metil-6-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]pirimidin-4-ol

858



Ejemplo 1007

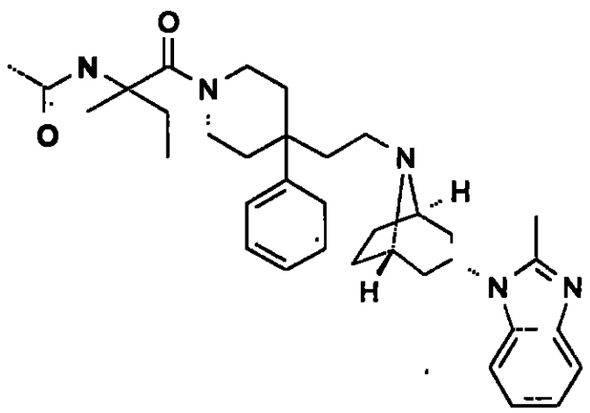
3-metil-5-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



Ejemplo 1008

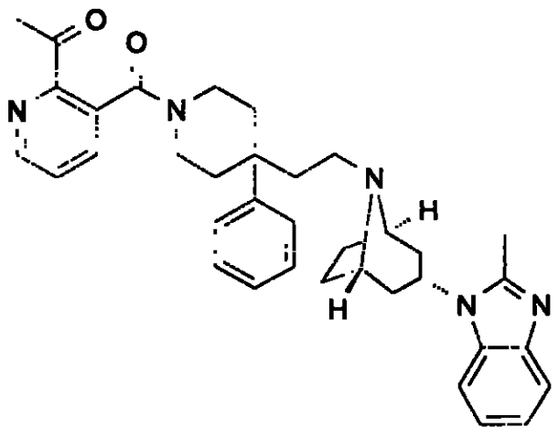
N-(1-metil)-1-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]propil}acetamida

859



Ejemplo 1009

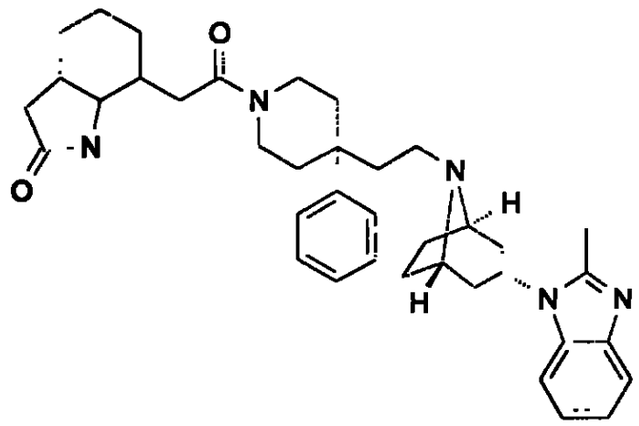
1-{3-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]piridin-2-il}etanona



Ejemplo 1010

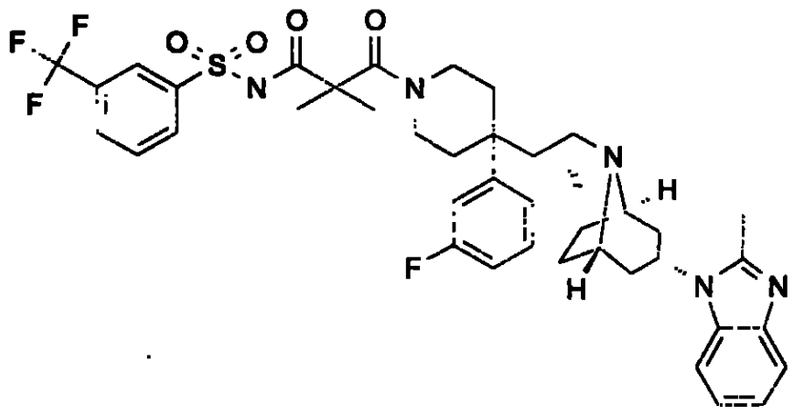
7-[2-(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]octahidro-2H-indol-2-ona

860



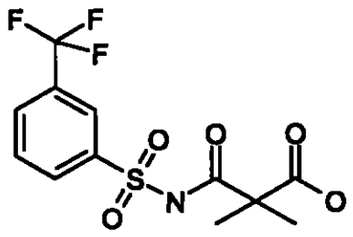
Ejemplo1011

3-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)-2,2-dimetil-3-oxo-N-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}propanamida



Síntesis de ácido 2,2-dimetil-3-oxo-3-({[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}amino)propanoico

961

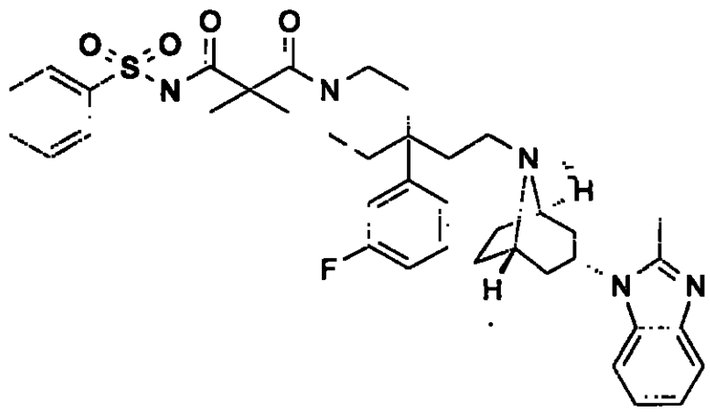


El ácido 2,2-dimetil-3-oxo-3-({[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}amino)propanoico se preparó en la misma manera que ácido 2,2-dimetil-3-oxo-3-[(fenilsulfonil)amino]propanoico comenzando de cloruro 3-(trifluorometil)bencenosulfonil.

^{1}HNMR (300MHz, Cloroformo-D1) δ ppm 1.4 (m, 6H) 5.1 (m, 1H) 7.9 (M, 1H) 8.1 (m, 1H) 8.2 (m, 1H) 8.3 (m, 1H) 10.0 (s, 1H), Electrospray LC-MS 362 (M+23).

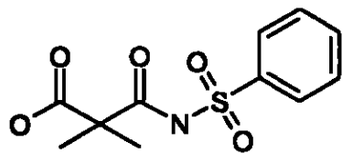
Ejemplo1012

3-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)-2,2-dimetil-3-oxo-N-(fenilsulfonil)propanamida



862

La síntesis de ácido 2,2-dimetil-3-oxo-3-[(fenilsulfonil)amino]propanoico



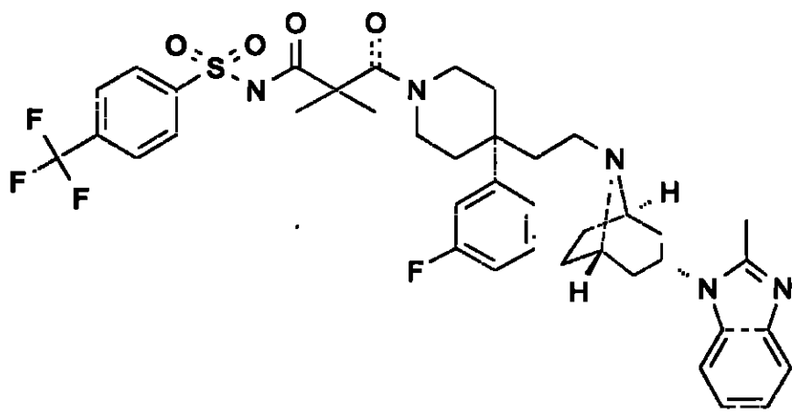
Bencenosulfonamida se elaboró al agregar cloruro bencenosulfonil a una solución de amonio en tetrahidrofurano y evaporándose en un sólido. La bencenosulfonamida (87 mg, .50 mmole) se agregó a una suspensión agitada de ácido 3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropanoico (100 mg, .62 mmole) reactivado en resina PS-DCC (1.62 g, 1.25 mmole) y 1.50 mmole de N, N-dimetilpiridin-4-amina in DCE. Cuando la reacción se completa, la resina se filtra y la capa orgánica se lava con 1N HCl se seca y se evapora. El residuo resultante se disolvió en 6 ml de etanol y 6 ml de 1N LiOH se agregó y se calentó a 40°C. La reacción se neutralizó con 1N HCl y se evaporó para lograr ácido 2,2-dimetil-3-oxo-3-[(fenilsulfonil)amino]propanoico como un producto crudo el cual se utilizó sin purificación adicional.

^{1}HNMR (300MHz, Cloroformo-D1) δ ppm 1.4 (m, 6H) 4.9 (s, 1H) 7.6 (m, 3H) 7.9 (m, 1H) 8.1 (m, 1H) 9.8 (s, 1H), Electrospray LC-MS 180 (M+23).

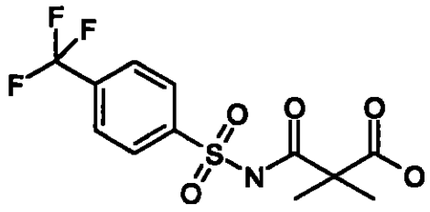
Ejemplo1013

3-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)-2,2-dimetil-3-oxo-N-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}propanamida

863



La síntesis de ácido 2,2-dimetil-3-oxo-3-({[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}amino)propanoico



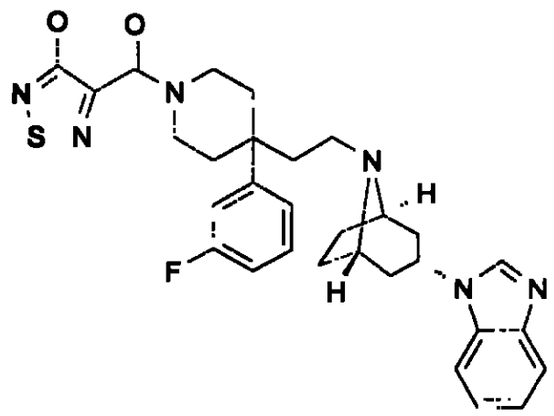
El ácido 2,2-dimetil-3-oxo-3-({[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}amino)propanoico se preparó en la misma manera que el ácido 2,2-dimetil-3-oxo-3-[(fenilsulfonil)amino]propanoico comenzando de cloruro 4-(trifluorometil)bencenosulfonil.

^{1}HNMR (300MHz, Cloroformo-D1) δ ppm 1.4 (m, 6H) 5.1 (s, 1H) 7.8 (M, 2H) 8.1 (d, J=8.78Hz, 1H) 8.2 (d, J=9.0 Hz, 1H) 9.9 (s, 1H).

Ejemplo 1014

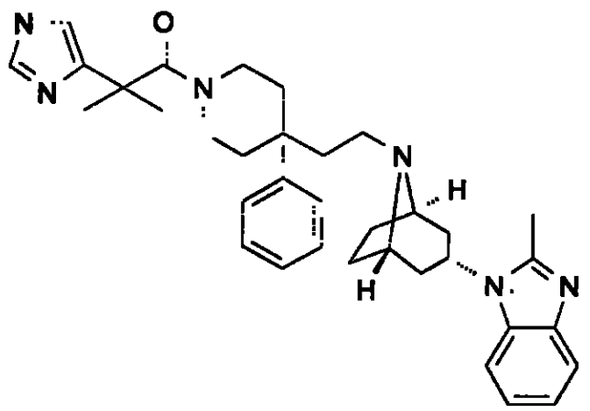
4-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-

azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-1,2,5-tiadiazol-3-ol. 864



Ejemplo 1015

1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[2-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropanoil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola



Utilizando el Método A (HATU) ácido 2-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropanoico y dihidrocloruro endo 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola se acoplaron para lograr 1-[(1R,5S)-8-(2-{1-[2-(1H-imidazol-4-il)-2-

865

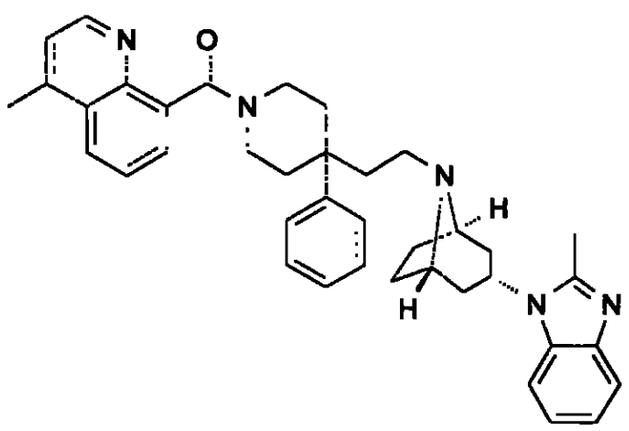
metilpropanoil]-4-fenilpiperidin-4-il}etil)-8-zabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola 11.8 mg 42% de producción.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1.2 (m, 1H) 1.5 (m, 8H) 1.7 (m, 8H) 2.3 (m, 2H) 2.5 (m, 3H) 2.5 (m, 8H) 3.2 (m, 2H) 4.5 (m, 1H) 7.1 (m, 10 H) 11.9 (m, 1H)

Electrospray LC-MS 565 (M+H)

Ejemplo 1016

4-metil-8-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil)-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]quinolina



Utilizando el Método A (HATU), el ácido 4-metilquinolina-8-carboxilico y dihidrocloruro endo 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola se acoplaron para lograr 4-metil-8-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]quinolina14.8 mg 49% de producción.

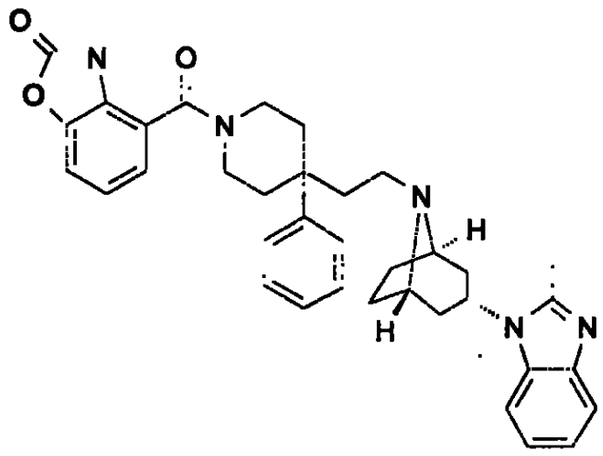
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1.7 (m, 10H) 2.1 (m,

866

2H) 2.3 (m, 6 H) 2.7 (m, 3H) 2.9 (m, 1H) 3.2 (m, 4H) 3.6 (m, 1H) 4.0 (m, 1H) 4.5 (m, 1H) 7.1 (m, 2H) 7.2 (m, J=2.9 Hz, 1H) 7.4 (m, 6 H) 7.5 (m, J=5.4Hz, 1H) 7.6 (m, 2H) 8.2 (m, J=5.7, 2.1Hz, 1H) 8.7 (m, 1H) Electrospray LC-MS 598 (M+H).

Ejemplo 1017

4-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona



Utilizando el Método A (HATU), el ácido 2-oxo-2,3-dihidro-1, 3-benzoxazola-4-carboxílico y dihidrocloruro endo 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola se acoplaron para lograr 4-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona 8.7 mg 30% de producción.

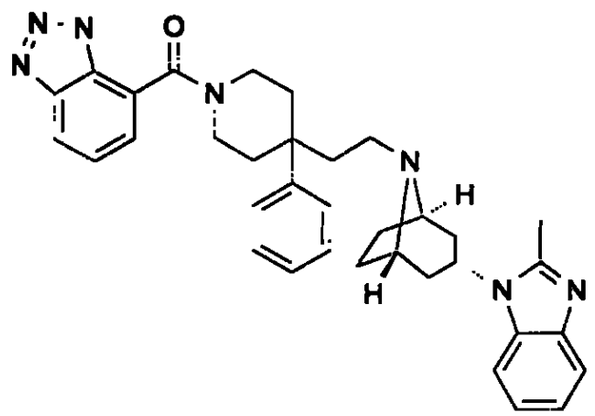
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1.6 (m, 2H) 1.8 (m, 9 H) 2.4 (m, 2H) 2.4 (m, 3H) 2.5 (m, 7H) 3.2 (m, 3H) 4.5 (m, 1H) 7.2 (m, 5 H) 7.4 (m, 6 H) 7.5 (m, 1H).

867

Electrospray LC-MS 590 (M+H).

Ejemplo 1018

7-[(4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-1H-1,2,3-benzotriazola



Utilizando el Método A (HATU), el ácido 1H-1, 2, 3-benzotriazola-7-carboxílico y dihidrocloruro endo 2-metil-1-{8-[2-(4-fenilpiperidin-4-il)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-1H-benzimidazola se acoplaron para lograr 7-[(4-{2-[(1R, 5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-1H-1,2,3-benzotriazola, 9.9 mg, 34% de producción.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1.6 (m, 1H) 1.8 (m, 8H) 2.4 (m, 4H) 2.5 (m, 8H) 3.2 (m, 3H) 4.0 (m, 1H) 4.5 (m, 1H) 7.1 (m, 2H) 7.2 (m, 1H) 7.4 (m, 8H) 8.0 (m, 1H)

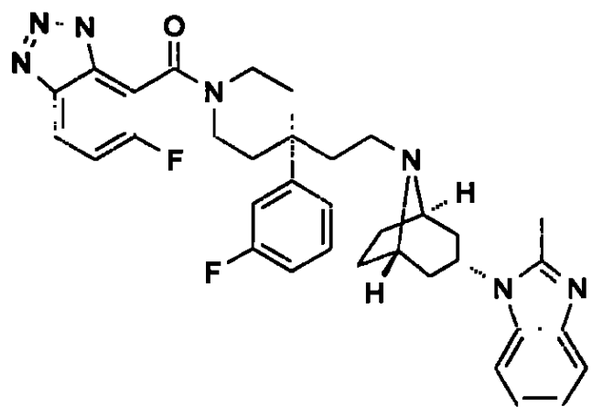
Electrospray LC-MS 574 (M+H)

Ejemplo 1019

6-fluoro-7-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-

868

1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-1H-1, 2,3-benzotriazola

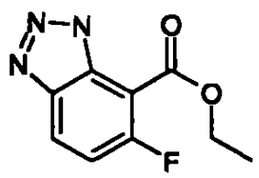


Utilizando el Método A (HATU), el ácido 6-fluoro-1H-1,2,3-benzotriazola-7-carboxílico y dihidrocloruro endo-1-(8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola se acoplaron para lograr 6-fluoro-7-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil} piperidin-1-il)carbonil]-1H-1,2,3-benzotriazola, 83.9 mg 62% de producción.

^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-D_4) δ ppm 1.7 (m, 1H) 2.0 (m, 4H) 2.4 (m, 4H) 2.8 (m, 3H) 3.4 (m, 13H) 4.7 (m, 1H) 7.2 (m, 10H) 7.9 (m, 1H) Electrospray LC-MS 610 (M+H).

Preparación del etil 6-fluoro-1H-1,2,3-benzotriazola-7-carboxilato

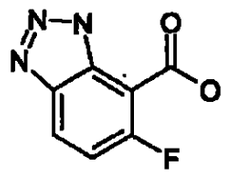
869



El etil 2,3-diamino-6-fluorobenzoato (1.00 g, 5.04 mmole) en 50 ml de agua y 10 ml de ácido acético se enfrió a -10°C. A esta solución se agregó gota a gota nitrito de sodio (348 mg, 5.04 mmole) en 30 ml de agua. Después de la adición, la reacción se calentó a 0°C por 30 min, después a temperatura ambiente por 1 hr, y finalmente a 50°C por 1 hr. La reacción se filtró después de agitarse durante la noche y se lavó con agua. El sólido púrpura café oscuro se disolvió en etilacetato, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para lograr etil 6-fluoro-1H-1,2,3-benzotriazola-7-carboxilato (920 mg, 87% de producción).

^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-D_4) δ ppm 1.3 (t, J=7.1Hz, 3H) 4.4 (q, J=7.0 Hz, 2H) 7.2 (dd, J=11.2,9. 0 Hz, 1H) 8.1 (dd, J=9.1, 4.1Hz, 1H).

Preparación del ácido 6-fluoro-1H-1, 2, 3-benzotriazola-7-carboxílico



El etil 6-fluoro-1H-1,2,3-benzotriazola-7-carboxilato (920 mg) se calentó en 6N HCl hasta que toda la materia prima

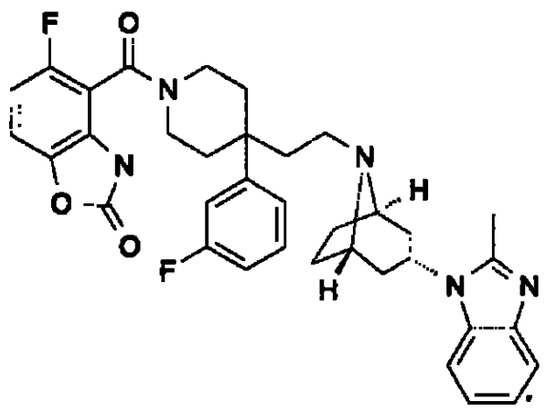
desapareció. La evaporación del HCL logró 718 mg de un sólido café.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 7.4 (dd, J=11.2,9. 0 Hz, 1H) 8.3 (dd, J=9.1, 4.1Hz, 1H).

870

Ejemplo 1020

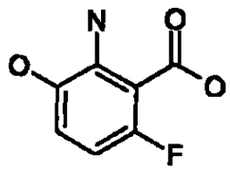
5-fluoro-4-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona



Utilizando el Método A (HATU), el ácido 5-fluoro-2-oxo-2, 3-dihidro-1, 3-benzoxazola-4-carboxílico y dihidrocloruro endo-1-(8-{2-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola se acoplaron para lograr 5-fluoro-4-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil} piperidin-1-il)carbonil]-1,3-benzoxazol-2 (3H)-ona. ^{1}H NMR (300 MHz, METANOL-D_4) δ ppm 1.4 (d, J=6.5 Hz, 1H) 1.8 (m, 3H) 2.0 (m, 8H) 2.2 (m, 3H) 2.5 (m, 3H) 3.0 (m, 3H) 3.5 (m, 4H) 4.2 (m, 1H) 7.0 (m, 2H) 7.3 (m, 7H) 7.6 (m, 1H) 8.0 (m, 1H) Electrorocio LC-MS 626 (M+H).

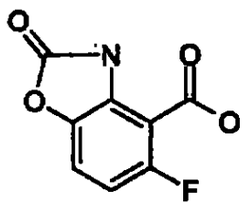
971

Preparación de ácido 2-amino-6-fluoro-3-hidroxibenzoico



ácido 2-amino-6-fluorobenzoico (5.00 g, 32.2 mmole) se disolvió en 30 ml de 2N hidróxido de sodio. A esto se agregó gota a gota una solución de persulfato de sodio (7.67 g, 32.2 mmole) en 80 ml de agua. Después de agitarse durante la noche, la solución negra resultante se extrajo con 2 L de éter y 1 L de etilacetato. La evaporación del agua dio un sólido negro que se utilizó sin purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 6.2 (dd, J=11.5,8.6 Hz, 1H) 6.7 (dd, J=8.6, 4.9 Hz, 1H) LC-MS.

Ácido 5-fluoro-2-oxo-2, 3-dihidro-1, 3-benzoxazola-4-carboxílico.



A una solución de THF de ácido 2-amino-6-fluoro-3-hidroxibenzoico (520 mg, 3.04 mmole) y n,n-diisopropiletilamina (942 mg, 7.29 mmole) se agregó carbonato bis(triclorometil) (1.08 g, 3.64 mmole) y se agitó. La remoción del solvente bajo vacío logró un residuo, el cual después se ejecutó en cromatografía de flash de fase

872

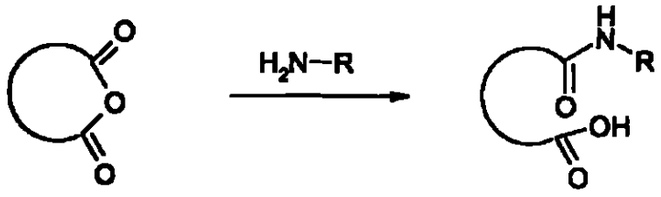
inversa de 10 a 90% de agua acetonitrilo (0.01% TFA). Las fracciones resultantes se evaporaron.

APCI LC-MS 196 (M-H) 198 (M+H)

Los ejemplos de abajo se sintetizaron como sigue.

Método AA. Síntesis de ácidos carboxílicos de carboxamida funcionalizada por medio de aminación de anhídridos cíclicos (Ácidos 69-79 y 97-153).

1 mmol de anhídrido se trató con 10 mmol ya sea de una solución de 0.5M de NH3 en Dioxano o una solución de 2M ya sea de metilamina, etilamina, isopropilamina o ciclopropilamina en THF a 40°C en un tubo sellado por 72 h. Las mezclas de reacción se concentraron para remover el solvente y el exceso de amina para dar el ácido carboxílico de carboxamida crudo como la sal de la amina correspondiente. Los materiales crudos se utilizaron sin purificación adicional o caracterización en la reacción de acoplamiento subsecuente para generar los compuestos finales.



Método BB. Síntesis de ácidos carboxílicos de benzimidazola (Ácidos 65-68, 88, y 89).

Etapa 1: 50 mmol de un éster de ácido 2-amino-3-nitrobenzoico adecuadamente sustituido en 250 mL de EtOH/EtOAc

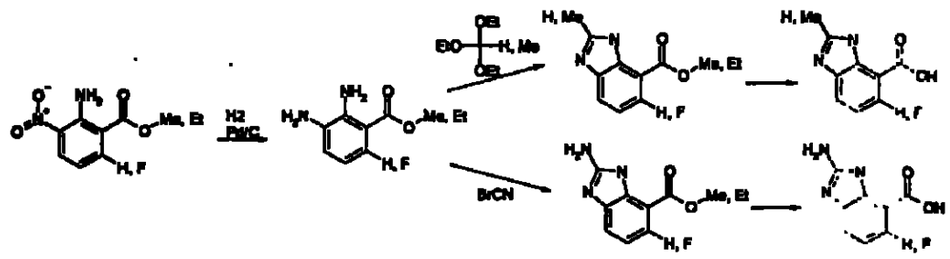
873

(1:1) se trató con 980 mg de 10% de Pd/C y H2(g) (1atm) a temperatura ambiente por 16 h. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para dar la dianilina correspondiente como un sólido cristalino en producción cuantitativa. El material crudo se llevó a cabo en cualquier etapa 2A o 2B sin purificación adicional.

Etapa 2A: 5.6 mmol de la dianilina se trató con 15 mL ya sea de ortoacetato trietilo u ortoformato trietilo a 120°C por 16 h. La mezcla de reacción se concentró por resequedad para dar la benzimidazola correspondiente como un sólido cristalino que se llevó a cabo en la etapa 3 sin purificación adicional.

Etapa 2B: Alternativamente, 6.0 mmol de dianilina se trató con 6.3 mmol de BrCN en 15 mL de CH3OH a reflujo por 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se filtró para dar la 2-aminobenzimidazola correspondiente.

Etapa 3: Las benzimidazolas obtenidas de las etapas 2A y 2B se trataron con 6N de HCl a 80°C por 8h. Las mezclas de reacción se concentraron por resequedad para dar los ácidos carboxílicos de benzimidazola que se utilizaron sin purificación en reacciones de acoplamiento para producir los compuestos finales.



874

Método CC. Síntesis de ácidos carboxílicos de carboxamida por aminación de malonato dimetilo (Ácidos 90-96).

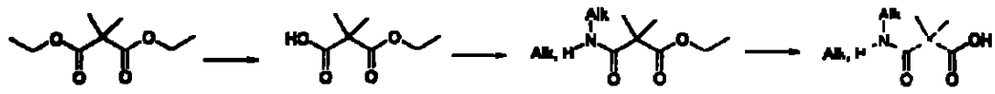
Etapa 1: Dimetilpropanodioato dietilo (10 g, 53 mmol) en 170 mL de EtOH se trató con 3.00 g (53 mmol) de KOH a temperatura ambiente por 4 días. La mezcla de reacción se concentró para resequedad y se dividió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se aisló, se combinó con EtOAc fresco y el pH adj a 2 con 6N de HCl. La fase orgánica se aisló y la parte acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar 6.56 g (41 mmol) ácido 3-(etiloxi)-2,2-dimetil-3-oxopropanoico como un aceite claro. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.20 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3H).

Etapa 2: 400 mg (2.50 mmol)) de ácido 3-(etiloxi)-2,2-dimetil-3-oxopropanoico disuelto en 4 mL de THF se trató con 1,1'-carbonildiimidazola (405 mg, 2.50 mmol) a temperatura ambiente hasta que la evolución de CO_2 cesó (~20 min-). A esta solución se agregó 7.50 mmol (3eq) ya sea de amonio, metilamina, etilamina, 2-amino-2-metil-1-propanol, ciclopropilamina, isopropilamina, 2-propen-1-llamina, o N,N-dimetilamina. Las mezclas de reacción se agitaron suavemente a temperatura ambiente por 16 h, se concentraron por resequedad, se dividieron entre DCE (8 mL) y 0.5N de HCl (10 mL), se agitaron vigorosamente, las fases orgánicas se aislaron, se secaron sobre $MgSO_4$ se filtraron y se concentraron por resequedad. La identidad de estos intermedios de éster carboxamida se confirmó por

875

^{1}H NMR.

Etapa 3: Los ésteres de carboxamida así obtenidos se trataron con 2.5 mL (2.5 mmol) de 1N de LiOH en 2.5 mL de EtOH a temperatura ambiente por 16 h. Las mezclas de reacción se concentraron por resequedad y se utilizaron en reacciones de acoplamiento sin purificación adicional o caracterización.



Método DD: Síntesis de ácidos carboxílicos de carboxamida de ácidos yodobenzoicos o ácidos carboxílicos de éster (Ácidos 80-86) según se ejemplificó por síntesis de ácido 3-[({[2.4-bis(metiloxi)fenil]metil}amino)carbonil-4-clorobenzoico (Ácido 84).

Etapa 1: El ácido 2-cloro-5-yodobenzoico (2g, 7.08mmol) en 25mL de THF se trató con 1,1'-carbonildiimidazola (1.15 g, 7.08 mmol) a temperatura ambiente hasta que la evolución de CO_2 cesó (~20 min). 2,4-dimetoxibenzilamina (1.18g, 7.08 mmol) se agregó y se agitó a temperatura ambiente por 16h. La mezcla de reacción se concentró por resequedad, se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ saturado, la fase orgánica se aisló, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar N-{[2,4-bis(metiloxi)fenil]metil}-2-cloro-5-yodobenzamida (3.00 g, 6.95 mmol) como un aceite amarillo pálido que se cristalizó en el mantenimiento. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.45 (m, 2H), 4.55 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H). LCMS ES+ 431.82, 433.77 (M+H).

Etapa 2: N-{[2,4-bis(metiloxi)fenil]metil}-2-cloro-5-

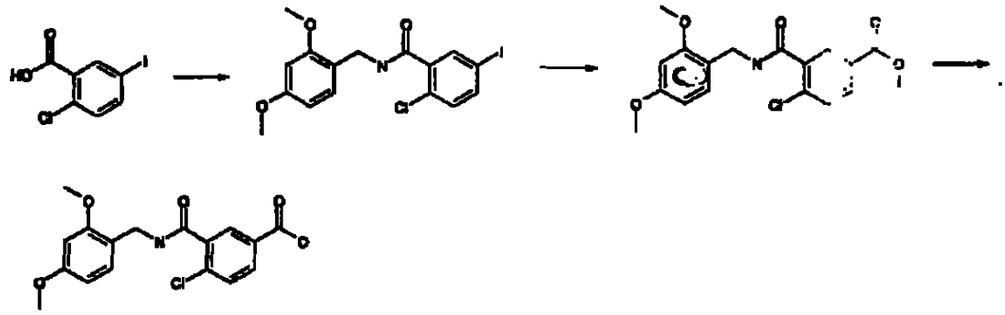
876

yodobenzamida (2.78 g, 6.44 mmol) disuelto en 100 mL de CH3OH con diciclohexilamina (3.85 mL, 19 mmol) se trató con catalizador $POPd_2$ (AC2000) bajo una atmósfera de CO(g) a 1 atm de presión y temperatura ambiente por 3 días. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró a volumen pequeño, se enfrío en baño frío, y el precipitado resultante se filtró. Un segundo brote se obtuvo de la solución concentrada y los dos grupos se combinaron para dar metil 3-[({[2,4-bis(metiloxi)fenil]metil}amino)carbonil]-4-clorobenzoato (2.26 g, 6.21 mmol) como un sólido cristalino blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D_6) δ 8.82 (m, 1H), 7.96 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.65 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.56 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.51 (dd, J=8.3, 2.5Hz, 1H), 4.34 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H). LCMS ES+ 363.99, 365.97 (M+H).

Etapa 3: Metil 3-[({[2.4-bis(metiloxi)fenil]metil}amino)carbonil]-4-clorobenzoato (600 mg, 1.65 mmol) disuelto en 17 mL de CH3OH se trató con 16.5 mL de 1L de LiOH a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción se concentró por resequedad, se dividió entre EtOAc y agua, la fase acuosa se aisló y el pH se ajustó a 2 con 6N de HCl. El precipitado resultante se enfrió en un baño frío con agitación, se filtró, y se lavó con agua para dar ácido 3-[({[2.4-bis(metiloxi)fenil]metil}amino)carbonil]-4-clorobenzoico (533 mg, 1.52 mmol) como un sólido cristalino blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 8.96 (m, 1H), 8.29 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.00 (dd, J=8.4 2.3Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.55 (d, J=2.3Hz,

877

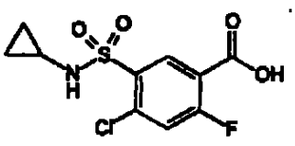
1H), 6.50 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 4.35 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 3H). LCMS ES+ 349.88, 351.91 (M+H).



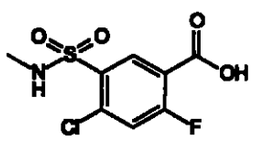
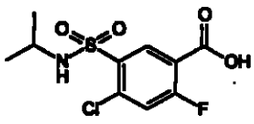
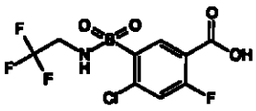
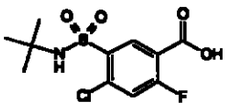
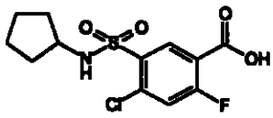
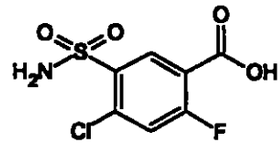
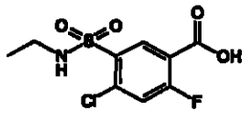
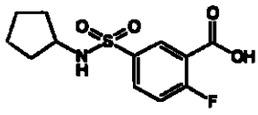
Los ácidos 80-83 se sintetizaron en una forma análoga del ácido yodobenzoico adecuadamente sustituido y la amina adecuada

Los ácidos 85, 86 y 154 se sintetizaron de dimetilpropanodioato dietilo, dietilpropanodioato dietilo, o 1,1-ciclobutanodicarboxilato dietilo, respectivamente, y 2,4-Dimetoxibenzilamina utilizando el Método CC, etapa 1 y Métodos DD etapas 1 y 3.

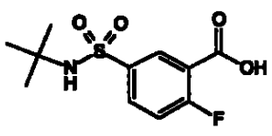
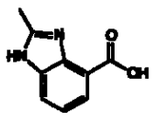
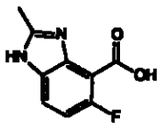
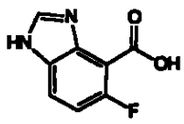
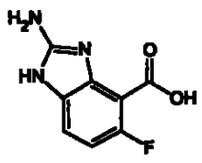
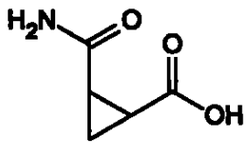
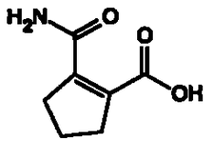
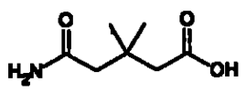
La tabla de abajo lista los ácidos 55-151, sus propiedades, método de su síntesis así como también producciones

Ácido # Ácido	Estructura	Producción	ES-LCMS	Ion	Método
55			293.94	(M+H)	H

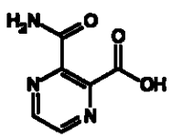
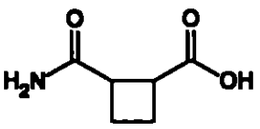
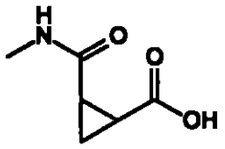
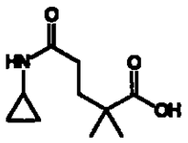
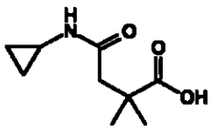
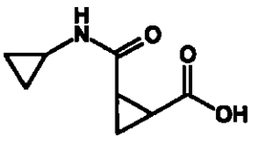
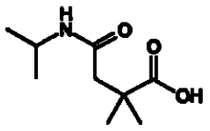
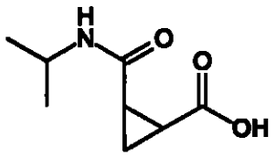
878

Ácido 56		75	267.95	(M+H)	H
Ácido 57		57	317.96	(M+Na)	H
Ácido 58		85	357.92	(M+Na)	H
Ácido 59		23	332	(M+Na)	H
Ácido 60		77	343.97	(M+Na)	H
Ácido 61		55	275.87	(M+Na)	H
Ácido 62			282.08	(M+H)	H
Ácido 63			310.01	(M+Na)	H

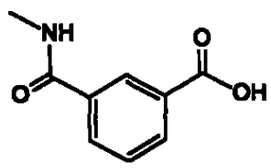
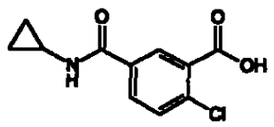
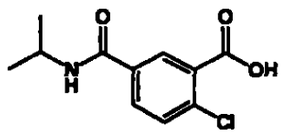
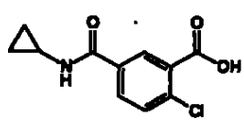
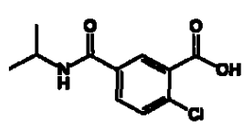
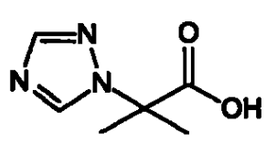
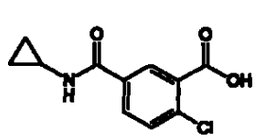
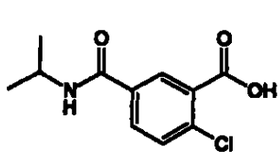
879

Ácido 64			298.1	(M+Na)	H
Ácido 65					BB
Ácido 66					BB
Ácido 67					BB
Ácido 68					BB
Ácido 69					AA
Ácido 70					AA
Ácido 71					AA

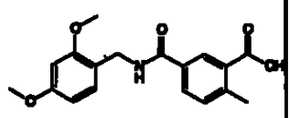
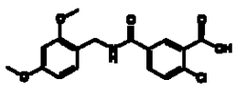
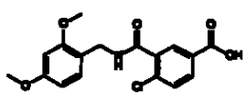
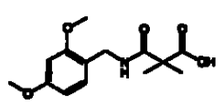
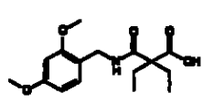
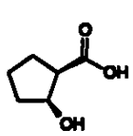
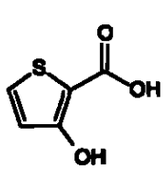
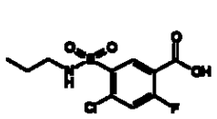
880

Ácido 72					AA
Ácido 73					AA
Ácido 74					AA
Ácido 75				O	AA
Ácido 76					AA
Ácido 77					AA
Ácido 78					AA
Ácido 79					AA

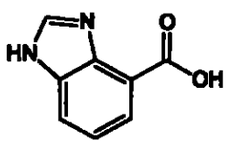
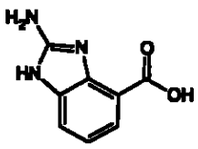
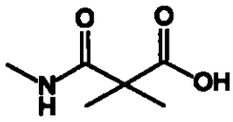
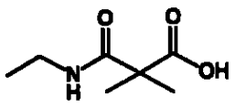
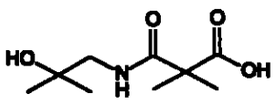
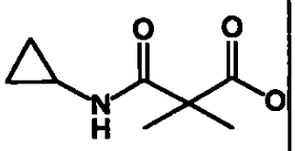
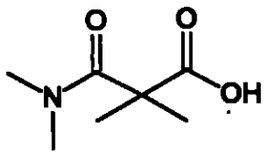
881

glax					
Ácido 80		68	239.9	(M+H)	DD
Ácido 81		73	241.91	(M+H)	DD
Ácido 80		68	239.9	(M+H)	DD
Ácido 81		73	241.91	(M+H)	DD
com ercial					
Ácido 80		68	239.9	(M+H)	DD
Ácido 81		73	241.91	(M+H)	DD

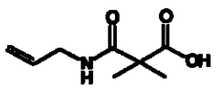
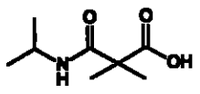
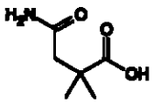
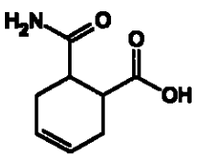
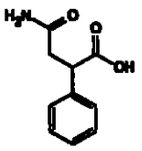
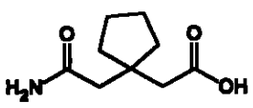
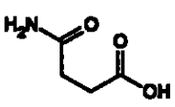
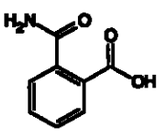
882

Ácido 82		54	329.95	(M+H)	DD
Ácido 83		94	349.89, 351.91	(M+H)	DD
Ácido 84		92	349.88, 351.91	(M+H)	DD
Ácido 85		100	304	(M+Na)	DD
Ácido 86		82	331.98	(M+Na)	DD
comercial					
glax					
Ácido 87		75	318.03	(M+Na)	H

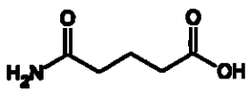
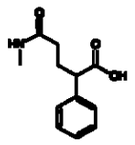
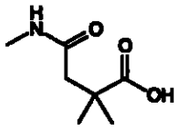
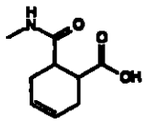
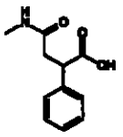
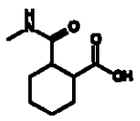
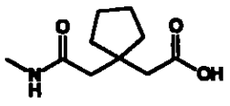
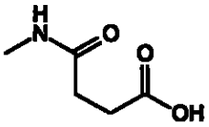
883

Ácido 88					BB
Ácido 89					BB
Ácido 90					CC
Ácido 91					CC
Ácido 92					CC
Ácido 93					CC
Ácido 94					CC

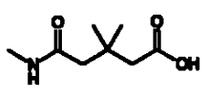
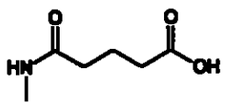
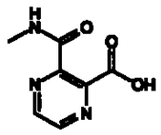
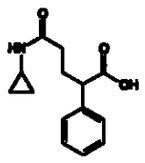
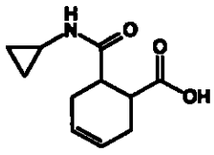
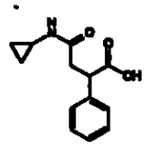
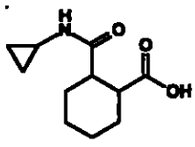
884

Ácido 95					CC
Ácido 96					CC
Ácido 97					AA
Ácido 98					AA
Ácido 99					AA
Ácido 100					AA
Ácido 101					AA
Ácido 102					AA

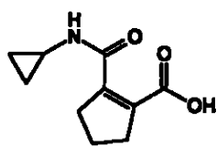
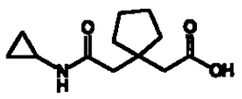
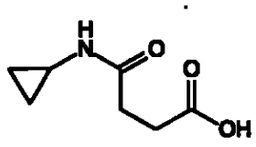
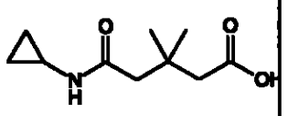
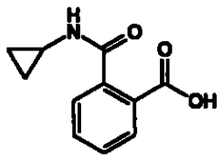
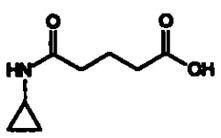
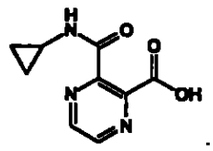
885

Ácido 103					AA
Ácido 104					AA
Ácido 105					AA
Ácido 106					AA
Ácido 107					AA
Ácido 108					AA
Ácido 109					AA
Ácido 110					AA

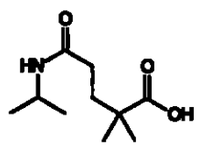
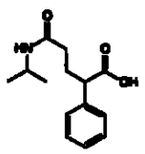
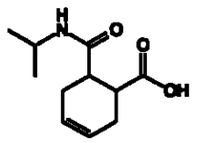
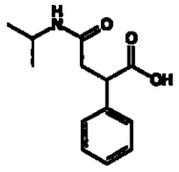
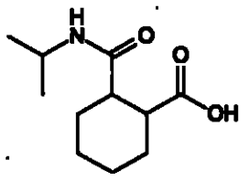
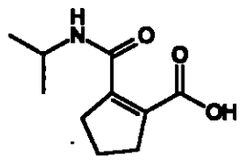
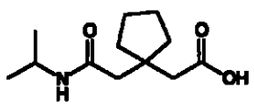
886

Ácido 111					AA
Ácido 112					AA
Ácido 113					AA
Ácido 114					AA
Ácido 115					AA
Ácido 116					AA
Ácido 117					AA

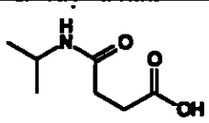
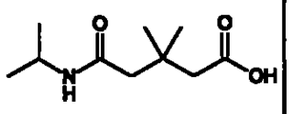
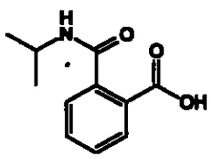
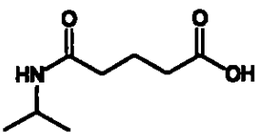
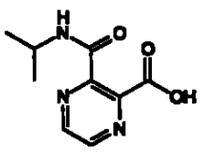
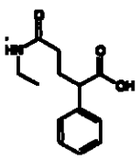
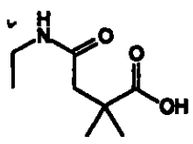
887

Ácido 118					AA
Ácido 119					AA
Ácido 120					AA
Ácido 121					AA
Ácido 122					AA
Ácido 123					AA
Ácido 124					AA

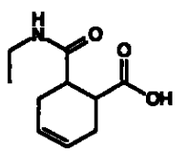
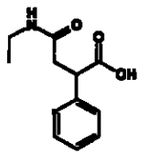
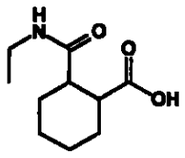
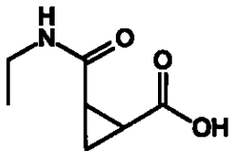
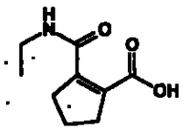
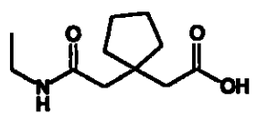
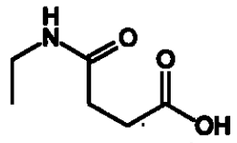
888

Ácido 125					AA
Ácido 126					AA
Ácido 127					AA
Ácido 128					AA
Ácido 129					AA
Ácido 130					AA
Ácido 131					AA

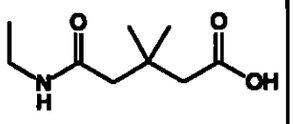
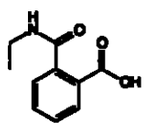
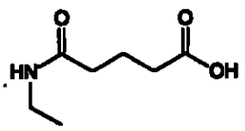
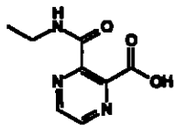
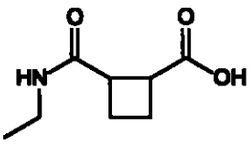
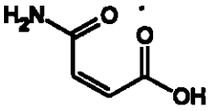
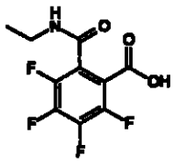
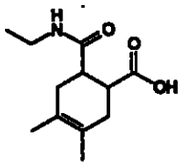
889

Ácido 132					AA
Ácido 133					AA
Ácido 134					AA
Ácido 135					AA
Ácido 136					AA
Ácido 137					AA
Ácido 138					AA

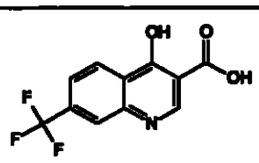
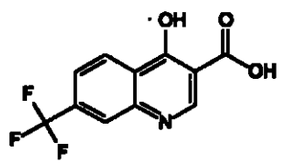
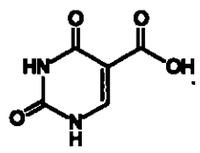
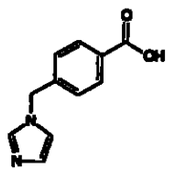
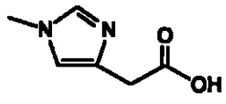
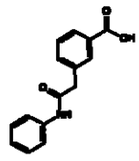
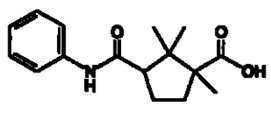
890

Ácido 139					AA
Ácido 140					AA
Ácido 141					AA
Ácido 142					AA
Ácido 143					AA
Ácido 144					AA
Ácido 145					AA

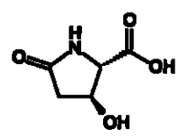
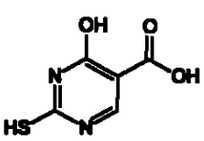
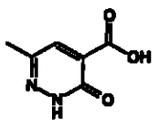
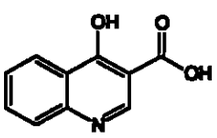
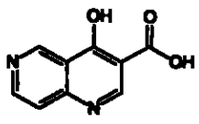
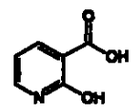
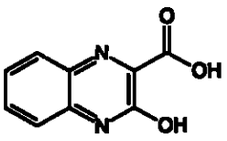
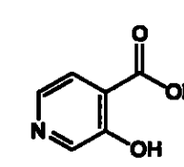
891

Ácido 146					AA
Ácido 147					AA
Ácido 148					AA
Ácido 149					AA
Ácido 150					AA
Ácido 151					AA
Ácido 152					AA
Ácido 153					AA

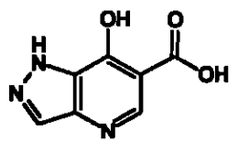
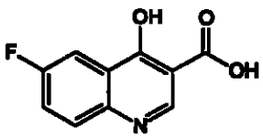
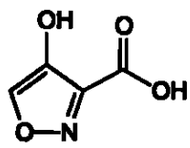
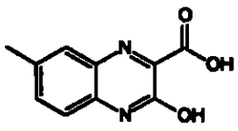
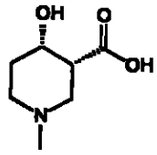
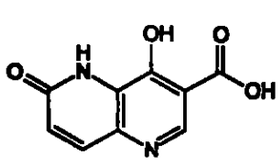
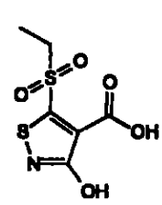
892

glax					
glax					
glax					
glax					
glax					
glax					
glax					

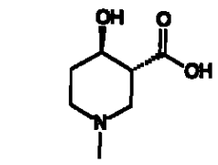
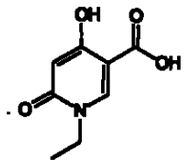
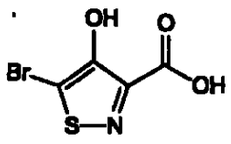
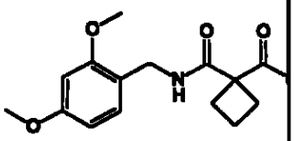
893

glax					
glax					
glax					
glax					
glax					
glax					
glax					
glax					

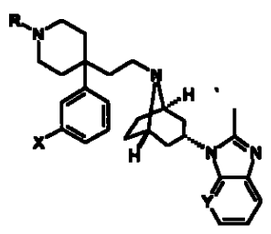
894

glax					
glax					
glax					
glax					
glax					
glax					
glax					

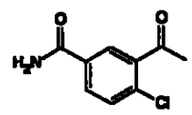
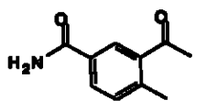
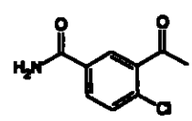
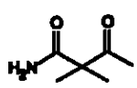
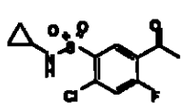
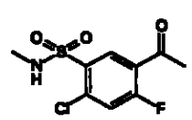
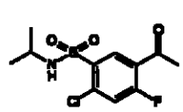
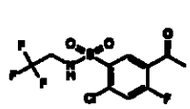
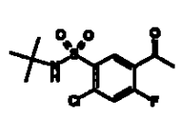
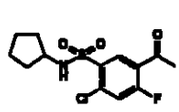
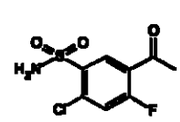
895

glax					
glax					
glax					
Ácido 154		83	315.94	(M+Na)	DD

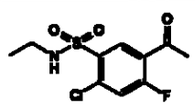
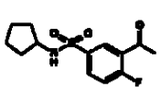
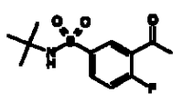
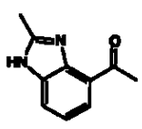
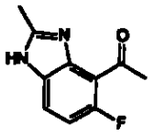
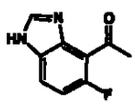
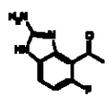
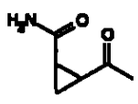
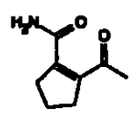
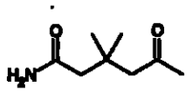
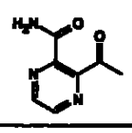
Los siguientes ejemplos se prepararon utilizando los ácidos descritos en cualquier parte de esta invención.



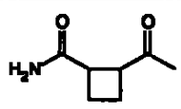
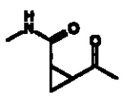
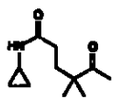
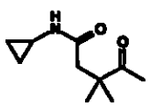
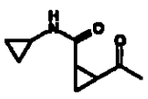
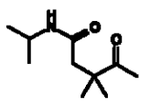
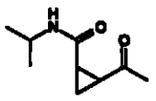
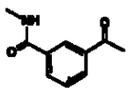
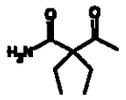
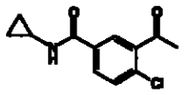
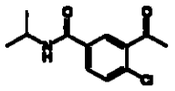
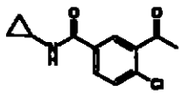
896

Ejemplo	Ácido # o fuente	R	X	Y	% Prod	LCMS ES	Ion	Método
1021	Ácido 83		H	C	36	610.18	(M+H)	F
1022	Ácido 82		CH3	C	52	604.24	(M+H)	F
1023	Ácido 83		CH3	C	52	624.22	(M+H)	F
1024	Ácido 85		CH3	C	38	556.27	(M+H)	F
1025	Ácido 55		F	C	42	722.36	(M+H)	A
1026	Ácido 56		F	C	36	696.18	(M+H)	A
1027	Ácido 57		F	C	52	724.38	(M+H)	A
1028	Ácido 58		F	C	56	764.33	(M+H)	A
1029	Ácido 59		F	C	32	738.37	(M+H)	A
1030	Ácido 60		F	C	50	750.23	(M+H)	A
1031	Ácido 61		F	C	49	682.32	(M+H)	A

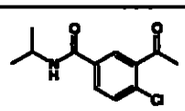
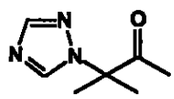
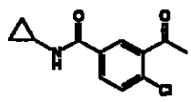
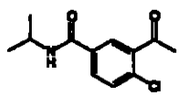
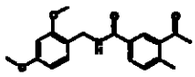
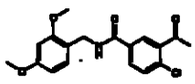
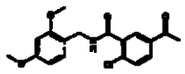
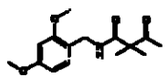
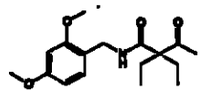
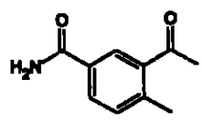
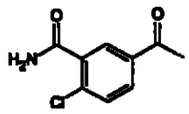
897

1032	Ácido 62		F	C	54	710.34	(M+H)	A
1033	Ácido 63		F	C	26	716.42	(M+H)	A
1034	Ácido 64		F	C	29	704.42	(M+H)	A
1035	Ácido 65		F	C	28	605.35	(M+H)	A
1036	Ácido 66		F	C	48	623.32	(M+H)	A
1037	Ácido 67		F	C	46	609.28	(M+H)	A
1038	Ácido 68		F	C	13	624.34	(M+H)	A
1039	Ácido 69		F	C	44	558.38	(M+H)	A
1040	Ácido 70		F	C	57	584.39	(M+H)	A
1041	Ácido 71		F	C	58	588.45	(M+H)	A
1042	Ácido 72		F	C	52	596.35	(M+H)	A

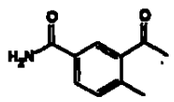
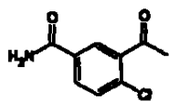
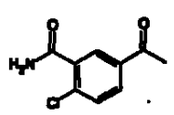
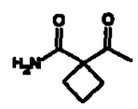
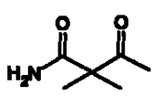
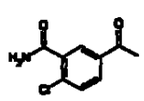
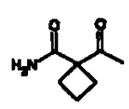
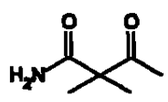
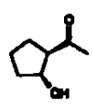
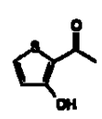
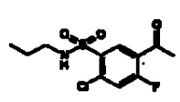
898

1043	Ácido 73		F	C	23	572.34	(M+H)	A
1044	Ácido 74		F	C	41	572.35	(M+H)	A
1045	Ácido 75		F	C	29	628.39	(M+H)	A
1046	Ácido 76		F	C	43	614.42	(M+H)	A
1047	Ácido 77		F	C	64	598.42	(M+H)	A
1048	Ácido 78		F	C	27	616.5	(M+H)	A
1049	Ácido 79		F	C	39	600.45	(M+H)	A
1050	glax		F	C	37	608.4	(M+H)	A
1051	Ácido 86		F	C	37	588.4	(M+H)	A
1052	Ácido 80		H	C	48	650.19	(M+H)	A
1053	Ácido 81		H	C	39	652.22	(M+H)	A
1054	Ácido 80		F	C	56	668.22	(M+H)	A

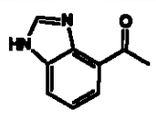
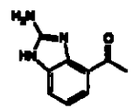
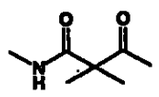
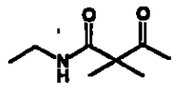
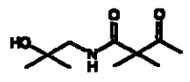
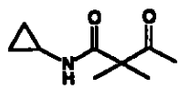
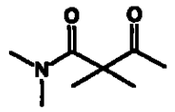
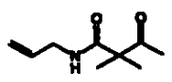
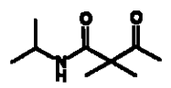
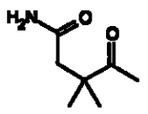
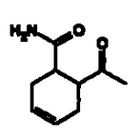
899

1055	Ácido 81		F	C	43	670.21	(M+H)	A
1056	comercial		F	C	39	584.24	(M+H)	A
1057	Ácido 80		CH3	C	41	664.25	(M+H)	A
1058	Ácido 81		CH3	C	41	666.26	(M+H)	A
1059	Ácido 82		F	C	45	758.33	(M+H)	A
1060	Ácido 83		F	C	36	778.29	(M+H)	A
1061	Ácido 84		F	C	66	778.29	(M+H)	A
1062	Ácido 85		F	C	41	710.28	(M+H)	A
1063	Ácido 86		F	C	56	738.33	(M+H)	A
1064	Ácido 82		H	C	39	590.25	(M+H)	F
1065	Ácido 84		H	C	13	610.18	(M+H)	F

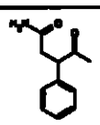
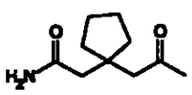
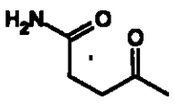
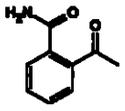
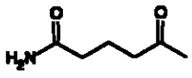
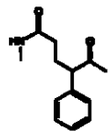
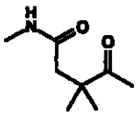
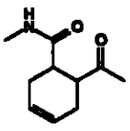
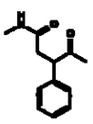
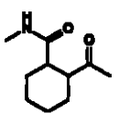
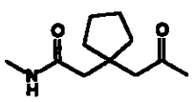
900

1066	Ácido 82		F	C	48	608.24	(M+H)	F
1067	Ácido 83		F	C	53	628.18	(M+H)	F
1068	Ácido 84		F	C	47	628.17	(M+H)	F
1069	Ácido 154		F	C	46	572.27	(M+H)	F
1070	Ácido 85		F	C	33	560.26	(M+H)	F
1071	Ácido 84		CH3	C	23	624.24	(M+H)	F
1072	Ácido 154		CH3	C	34	568.28	(M+H)	F
1073	Ácido 85		H	C	18	542.29	(M+H)	F
1075	comercial		F	C	49	559.14	(M+H)	A
1076	glax		F	C	39	573.05	(M+H)	A
1077	Ácido 87		F	C	52	724.38	(M+H)	A

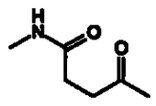
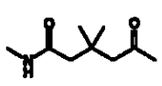
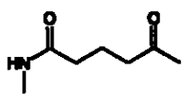
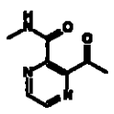
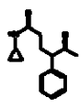
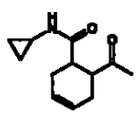
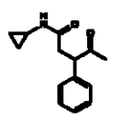
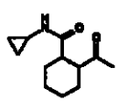
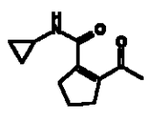
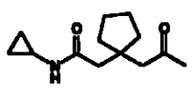
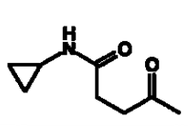
901

1078	Ácido 88		F	C	27	591.27	(M+H)	A
1079	Ácido 89		F	C	22	606.35	(M+H)	A
1080	Ácido 90		F	C	24	574.35	(M+H)	A
1081	Ácido 91		F	C	34	588.36	(M+H)	A
1082	Ácido 92		F	C	23	632.47	(M+H)	A
1083	Ácido 93		F	C	33	598.79	(M-1)	A
1084	Ácido 94		F	C	18	588.33	(M+H)	A
1085	Ácido 95		F	C	41	600.37	(M+H)	A
1086	Ácido 96		F	C	45	602.4	(M+H)	A
1087	Ácido 97		F	C	33	574.36	(M+H)	A
1088	Ácido 98		F	C	32	598.39	(M+H)	A

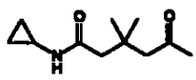
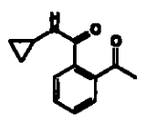
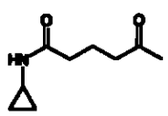
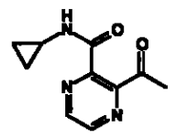
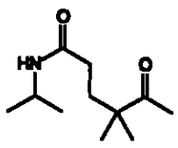
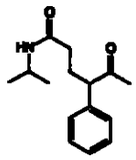
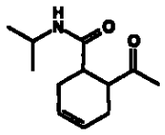
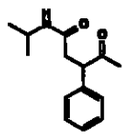
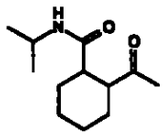
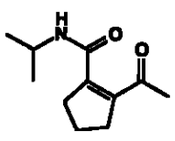
902

1089	Ácido 99		F	C	49	622.42	(M+H)	A
1090	Ácido 100		F	C	55	614.44	(M+H)	A
1091	Ácido 101		F	C	50	546.36	(M+H)	A
1092	Ácido 102		F	C	15	594.37	(M+H)	A
1093	Ácido 103		F	C	54	560.41	(M+H)	A
1094	Ácido 104		F	C	27	650.43	(M+H)	A
1095	Ácido 105		F	C	40	610.32	(M+H)	A
1096	Ácido 106		F	C	42	612.35	(M+H)	A
1097	Ácido 107		F	C	27	636.39	(M+H)	A
1098	Ácido 108		F	C	31	614.39	(M+H)	A
1099	Ácido 109		F	C	31	628.44	(M+H)	A

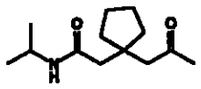
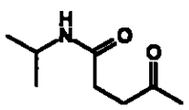
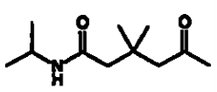
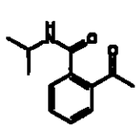
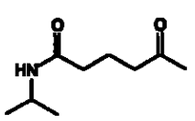
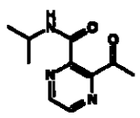
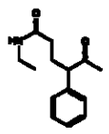
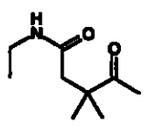
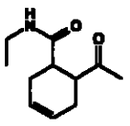
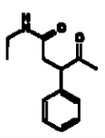
903

1100	Ácido 110		F	C	34	560.37	(M+H)	A
1101	Ácido 111		F	C	40	602.38	(M+H)	A
1102	Ácido 112		F	C	39	574.4	(M+H)	A
1103	Ácido 113		F	C	34	610.35	(M+H)	A
1104	Ácido 114		F	C	20	676.4	(M+H)	A
1105	Ácido 115		F	C	31	638.38	(M+H)	A
1106	Ácido 116		F	C	27	662.42	(M+H)	A
1107	Ácido 117		F	C	25	640.49	(M+H)	A
1108	Ácido 118		F	C	37	624.44	(M+H)	A
1109	Ácido 119		F	C	19	654.44	(M+H)	A
1110	Ácido 120		F	C	53	586.41	(M+H)	A

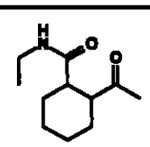
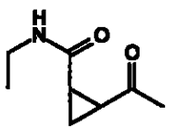
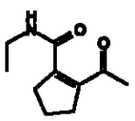
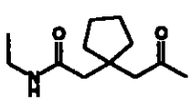
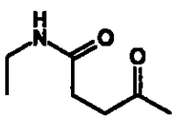
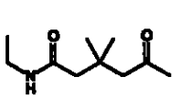
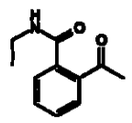
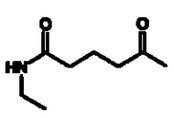
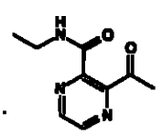
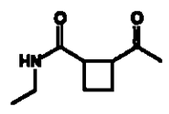
904

1111	Ácido 121		F	C	29	628.44	(M+H)	A
1112	Ácido 122		F	C	41	634.42	(M+H)	A
1113	Ácido 123		F	C	47	600.45	(M+H)	A
1114	Ácido 124		F	C	31	636.36	(M+H)	A
1115	Ácido 125		F	C	21	630.43	(M+H)	A
1116	Ácido 126		F	C	24	678.51	(M+H)	A
1117	Ácido 127		F	C	38	640.51	(M+H)	A
1118	Ácido 128		F	C	33	664.5	(M+H)	A
1119	Ácido 129		F	C	35	642.51	(M+H)	A
1120	Ácido 130		F	C	38	626.47	(M+H)	A

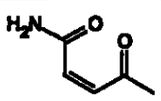
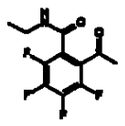
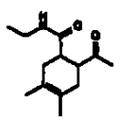
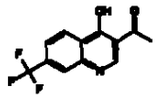
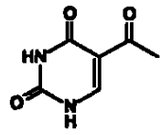
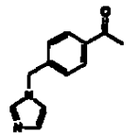
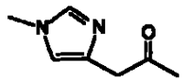
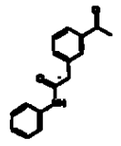
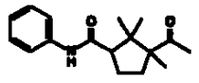
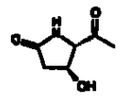
905

1121	Ácido 131		F	C	15	656.49	(M+H)	A
1122	Ácido 132		F	C	34	588.45	(M+H)	A
1123	Ácido 133		F	C	36	630.51	(M+H)	A
1124	Ácido 134		F	C	33	636.45	(M+H)	A
1125	Ácido 135		F	C	34	602.48	(M+H)	A
1126	Ácido 136		F	C	29	638.43	(M+H)	A
1127	Ácido 137		F	C	20	664.52	(M+H)	A
1128	Ácido 138		F	C	25	602.45	(M+H)	A
1129	Ácido 139		F	C	26	626.45	(M+H)	A
1130	Ácido 140		F	C	31	650.51	(M+H)	A

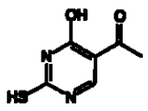
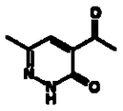
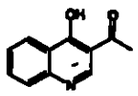
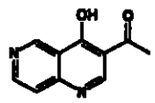
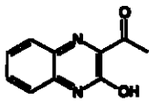
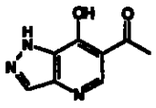
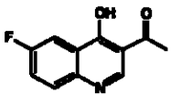
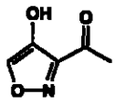
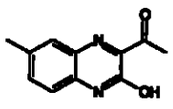
906

1131	Ácido 141		F	C	25	628.52	(M+H)	A
1132	Ácido 142		F	C	44	586.42	(M+H)	A
1133	Ácido 143		F	C	34	612.49	(M+H)	A
1134	Ácido 144		F	C	18	640.49	(M+H)	A
1135	Ácido 145		F	C	41	574.43	(M+H)	A
1136	Ácido 146		F	C	23	616.48	(M+H)	A
1137	Ácido 147		F	C	25	622.44	(M+H)	A
1138	Ácido 148		F	C	37	588.45	(M+H)	A
1139	Ácido 149		F	C	35	624.44	(M+H)	A
1140	Ácido 150		F	C	35	600.46	(M+H)	A

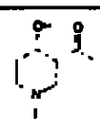
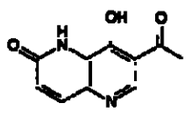
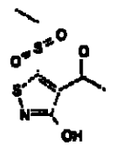
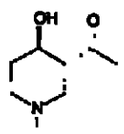
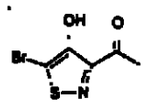
907

1141	Ácido 151		F	C	33	544.35	(M+H)	A
1142	Ácido 152		F	C	15	694.34	(M+H)	A
1143	Ácido 153		F	C	14	654.43	(M+H)	A
1144	glax		F	C	52	686.4	(M+H)	A
1145	glax		F	C	18	585.34	(M+H)	A
1146	glax		F	C	29	631.37	(M+H)	A
1147	glax		F	C	30	569.35	(M+H)	A
1148	glax		F	C	30	684.4	(M+H)	A
1149	glax		F	C	12	704.44	(M+H)	A
1150	glax		F	C	11	574.41	(M+H)	A

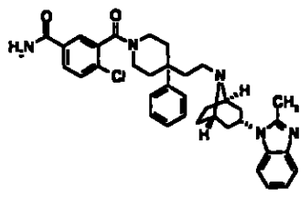
908

1151	glax		F	C	45	601.36	(M+H)	A
1152	glax		F	C	65	583.38	(M+H)	A
1153	glax		F	C	47	618.41	(M+H)	A
1154	glax		F	C	17	619.39	(M+H)	A
1155	glax		F	C	54	568.38	(M+H)	A
1156	glax		F	C	63	619.4	(M+H)	A
1157	glax		F	C	44	568.37	(M+H)	A
1158	glax		F	C	15	608.43	(M+H)	A
1159	glax		F	C	38	636.4	(M+H)	A
1160	glax		F	C	13	558.36	(M+H)	A
1161	glax		F	C	76	633.43	(M+H)	A

909

1162	glax		F	C	47	588.45	(M+H)	A
1163	glax		F	C	12	635.45	(M+H)	A
1164	glax		F	C	23	666.36	(M+H)	A
1165	glax		F	C	70	588.45	(M+H)	A
1166	glax		F	C	41	612.41	(M+H)	A
1167	glax		F	C	20	652.26	(M+H)	A

Ejemplo 1021



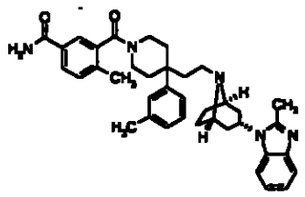
4-cloro-3-[(4-{2-[(1R, 5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-fenilpiperidin-1-il)carbenil]benzamida.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.96-7.07 (m, 12H), 4.75 (m, 1H), 4.21

(m, 1H), 3.90-3. 10 (m, 6H), 2.53 (s, 3H), 2.50-1.68 (m, 15H).

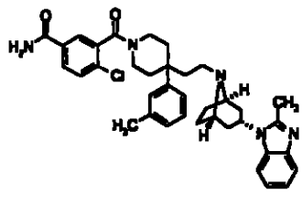
910

Ejemplo 1022



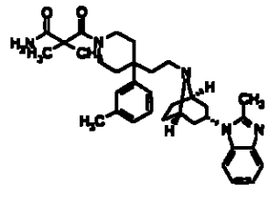
4-metil-3-{[4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1 H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-(3-metilfenil)-1-piperidinil]carbonil) benzamida.. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.96-7.07 (m, 11H), 4.75 (m, 1H), 4.31-4. 15 (m, 1H), 3.91-3. 10 (m, 6H), 2.53 (s, 3H), 2.50-1.68 (m, 15H), 2.43 (s, 1.5H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 1.5H).

Ejemplo 1023



4-cloro-3-{[4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-(3-metilfenil)-1-piperidinil]carbonil} benzamida. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.96-7.07 (m, 11H), 4.75 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.80-3. 16 (m, 6H), 2.53 (s, 3H), 2.50-1.68 (m, 15H), 2.38 (s, 3H).

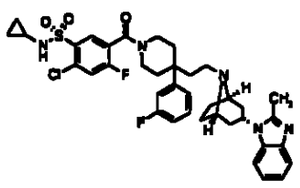
Ejemplo 1024



911

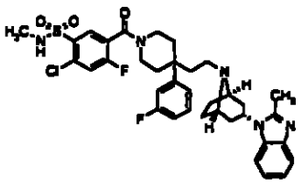
2,2-dimetil-3-[4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)1-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-4-(3-metilfenil)-1-piperidinil]-3-oxopropanamida. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.06 (m, 8H), 4.77 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.89-3. 17 (m, 6H), 2.67-1.68 (m, 21H), 2.56 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

Ejemplo 1025



2-cloro-N-ciclopropil-4-fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil) carbonil] benzenesulfenamida. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.18 (m, 1H), 7.67 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.29-7.20 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.60-3. 25 (m, 8H), 2.59 (s, 3H), 2.52-1.70 (m, 15H), 0.56 (m, 4H).

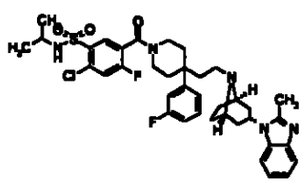
Ejemplo 1026



2-cloro-4-fluoro-5-[(4-3-fluorfenil0-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil) carbonil]-N-metilbenzenesulfenamida. ^{1}H NMR (300 MHz,

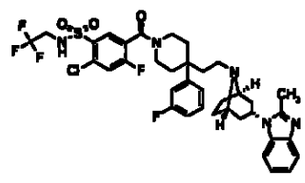
CD_3OD) δ ppm 8.09 (m, 1H), 7.60 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 4H), 7.00 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.53-3. 18 (m, 8H), 2.55 (d, *J*=9.3Hz, 3H), 2.52-1.70 (m, 16H). 912

Ejemplo 1027



2-cloro-4-fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-pieridiil)carbonil}-N-(1-metiletil)bencenosulfenamida. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.11 (m, 1H), 7.60 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 4H), 7.00 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.53-3. 18 (m, 8H), 2.53 (s, 3H), 2.52-1.70 (m, 14H), 1.07 (d, *J*=6.5Hz, 6H).

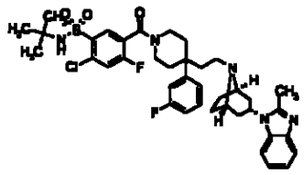
Ejemplo 1028



2-cloro-4-fluoro-5-[(4-(3-fluorfenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-N-(2,2,2-trifluoroetil) bencenosulfenamida. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8. 10 (m, 1H), 7.60 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7. 25-7.16 (m, 4H), 7.00 (m, 1H), 4.73 (m,

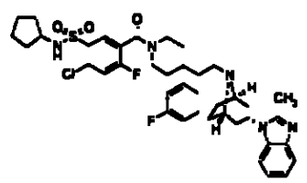
1H), 4.16 (m, 1H), 3.77 (q, *J*=9.4 Hz, 2 H), 3.53-3.18 (m, 8H), 2.53 (s, 3H), 2.52-1.68 (m, 13H). 913

Ejemplo 1029



2-cloro-N-(1,1-dimetiletil)-4-fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]bencenosulfenamida. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.10 (m, 1H), 7.58 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 4H), 7.00 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.53-3. 18 (m, 8H), 2.53 (s, 3H), 2.52-1.69 (m, 13H), 1.20 (s, 9H).

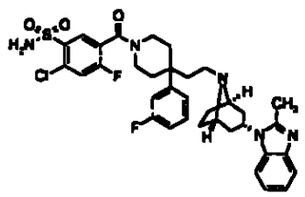
Ejemplo 1030



2-cloro-N-ciclopentil-4-fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil]-1-piperidinil)carbonil]bencenosulfenamida. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.11 (m, 1H), 7.60 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 4H), 7.00 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.57-3. 18 (m, 8H), 2.53 (s, 3H), 2.52-1.39 (m, 22H).

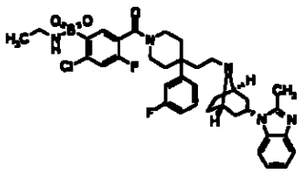
914

Ejemplo 1031



2-cloro-4-fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]bencenosulfenamida. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.10 (m, 1H), 7.58 (d, *J*=9. OHz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 4H), 7.00 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.52-3. 19 (m, 8H), 2.53 (s, 3H), 2.52-1.69 (m, 13H).

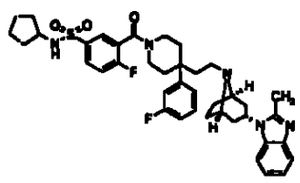
Ejemplo 1032



2-cloro-N-etil-fluoro-5-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]bencenosulfenamida. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.09 (m, 1H), 7.59 (d, *J*=9. 1Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 4H), 7.00 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.52-3. 19 (m, 8H), 2.97 (q, *J*=7.2Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.52-1.69 (m, 13H), 1.06 (t, *J*=7.2Hz, 3H).

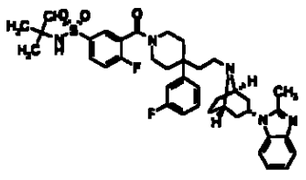
915

Ejemplo 1033



N-ciclopentil-4-fluoro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil] benzensulfenamida. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.98 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.25-7.16 (m, 4H), 7.00 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.60-3. 18 (m, 8H), 2.52 (s, 3H), 2.52-1.34 (m, 22H).

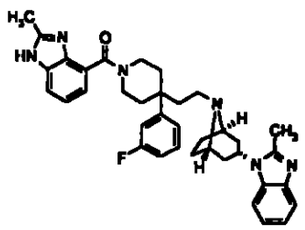
Ejemplo 1034



N-(1,1-dimetiletil)-4-fluoro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]bencenosulfenamida. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.01 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.25-7.16 (m, 4H), 7.00 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.52-3. 17 (m, 8H), 2.53 (s, 3H), 2.52-1.68 (m, 13H), 1. 19 (s, 9H).

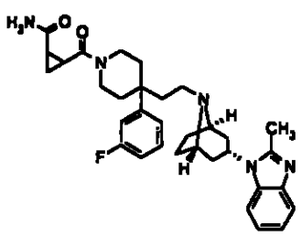
Ejemplo 1035

916



1-[(1R,5S)-8-(2-4-(3-fluorofenil)-1-[(2-metil-1H-benzimidazol-4-il)carbonil]-4-piperidinil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-1H-benzimidazola. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.01-6. 94 (m, 11H), 4.90-4.72 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.70-3. 16 (m, 8H), 2.65 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.46-1.38 (m, 14H).

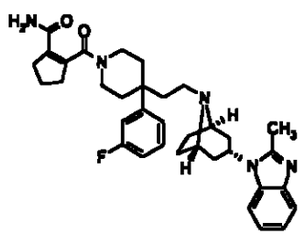
Ejemplo 1039



2-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil] ciclopropanecarboxamida. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.53 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.25-7.14 (m, 4H), 6.98 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4. 11-3. 79 (m, 2H), 3.52-3. 29 (m, 7H), 3.08 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2. 52-1.17 (m, 16H).

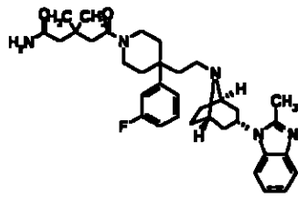
Ejemplo 1040

917



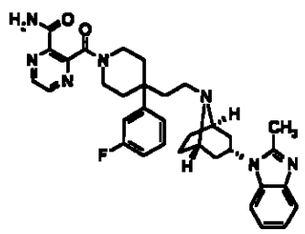
2-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-1-ciclopenteno-1-carboxamida. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.53 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.25-7.14 (m, 4H), 6.97 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.35-3.20 (m, 5H), 3.00 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.80-1.17 (m, 20H).

Ejemplo 1041



5-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)-3,3-dimetil-5-oxopentanamida. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.50 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 4H), 6.98 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.42-1.68 (m, 24H), 2.55 (s, 3H), 1.10 (d, *J*=3.8Hz, 6H).

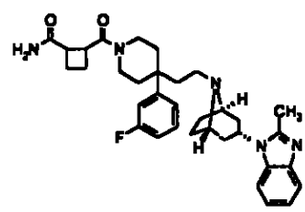
Ejemplo 1042



5

3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-2-pyrazinecarboxamida. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.78 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 8.73 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 4H), 6.98 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.46-1.68 (m, 21H), 2.52 (s, 3H).

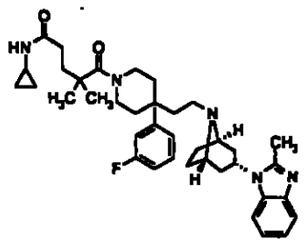
Ejemplo 1043



2-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]ciclob utanecarboxamida. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.52 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 4H), 6.97 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.15-1.68 (m, 28H), 2.55 (s, 3H).

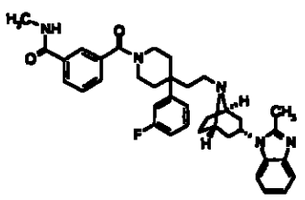
Ejemplo 1045

919



N-ciclopropil-5-(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)-4,4-dimetil-5-oxopentanamida. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.52 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.25-7.12 (m, 4H), 6.96 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.36-1.68 (m, 28H), 2.55 (s, 3H).

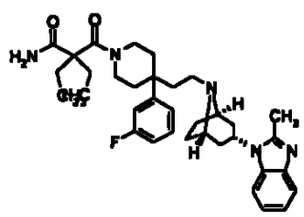
Ejemplo 1050



3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-N-metilbenzamida. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.85 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.26-7.16 (m, 4H), 7.00 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.46-1.68 (m, 20H), 2.91 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

Ejemplo1051

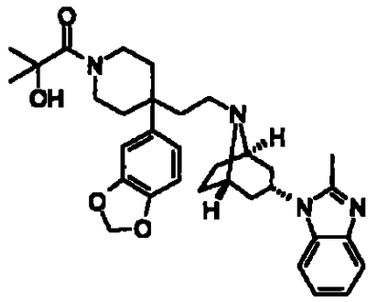
920



2-etil-2-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-ipiperidinil)carbonil]butanamida. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.52 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.26-7.16 (m, 4H), 6.98 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.34-3. 21 (m, 5H), 2.55 (s, 3H), 2.41 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.03-1.69 (m, 15H), 0.80 (m, 6H).

Ejemplo 1168

Preparación de 1-(4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octiletil}piperidin-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-ol



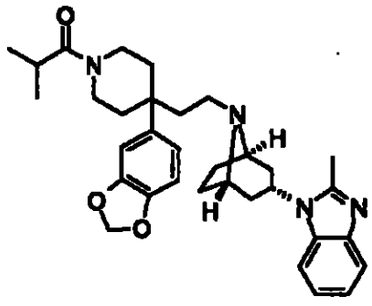
Una mezcla de dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (0.20 g, 0.39 mmol), trietilamina (0.17 mL, 1.25 mmol)

y ácido 2-hidroxiisobutírico (41 mg, 0.39 mmol) in dimetilformamida (1.25 mL) se trató con hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (163 mg, 0.43 mmol) y la mezcla resultante se agitó por 1H a ta. Te mezcla se diluyó con agua y el precipitado resultante se colectó, se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, con agua, se secó y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyéndose con un diclorometano en gradiente metanol-diclorometano 1:19 para dar 1-(4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-ol como un sólido (0. 10g, 44%). HRMS $C_{33}H_{42}N_4O_4$ m/z 559.3284 $(M+H)_{Cal}$. 559.3276 $(M+H)_{Obs}$.

921

Ejemplo 1169

Preparación de 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-isobutirilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola



Una mezcla de dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (0.20 g, 0.39 mmol), trietilamina (0.17 mL, 1.25 mmol) y ácido isobutírico (34 mg, 0.39 mmol) in dimetilformamida (1.25 mL)

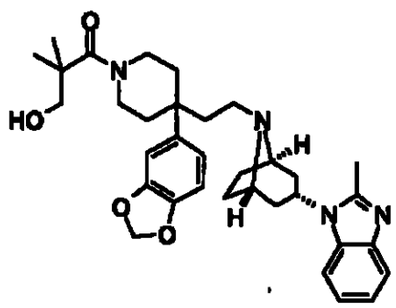
922

se trató con O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (163 mg, 0.43 mmol) y la mezcla resultante se agitó por 1H a ta. La mezcla se diluyó con agua y el precipitado resultante se colectó, se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, con agua y se secó para dar 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-isobutirilpiperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola como un sólido (0. 15g, 72%).

HRMS $C_{33}H_{42}N_4O_3$ m/z 543.3335 $(M+H)_{Cal.}$ 543.3322 $(M+H)_{Obs.}$

Ejemplo 1170

Preparación de 3-(4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)-2,2-dimetil-3-oxopropan-1-ol



Una mezcla de dihidrocloruro 1-(8-{2-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)piperidin-4-il]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (0.20 g, 0.39 mmol), trietilamina (0.17 mL, 1.25 mmol) y ácido 2,2-dimetil-3-hidroxipropionico (46 mg, 0.39 mmol) en dimetilformamida (1.25 mL) se trató con O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (163 mg, 0.43 mmol) y la mezcla resultante se agitó por 1H a ta. La mezcla se diluyó con agua

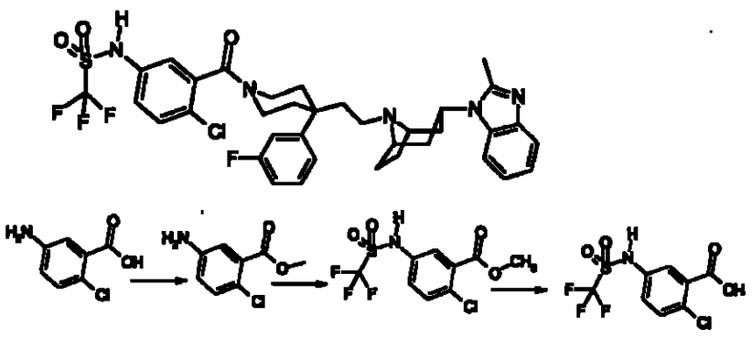
923

y el precipitado gomoso resultante se disolvió en diclorometano, se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, con agua, se secó y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyéndose con un diclorometano a gradiente metanol-diclorometano 1:9 para dar 3-(4-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)-2,2-dimetil-3-oxopropan-1-ol como un sólido (0.13g, 59%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.80 (m, 2H), 6.73 (m, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.62 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.91-2.00 (m, 6H), 1.70-1.78 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 1.25 (s, 6H). HRMS $C_{34}H_{44}N_4O_4$ m/z 573.3441 $(M+H)_{Cal.}$ 573.3428 $(M+H)_{Obs.}$.

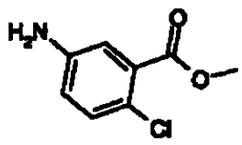
Ejemplo 1171

N-{4-cloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida.



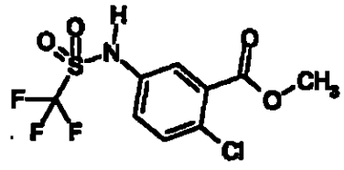
a) Preparación de metil 5-amino-2-clorobenzoato.

924



A una solución de ácido 5-amino-2-clorobenzoico (6.0 g, 35 mmol) in metanol anhidro (100 ml) se agregó gota a gota cloruro tionil (15 ml) con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitarse por 3 horas, los volátiles se removieron por evaporación giratoria al vacío y el residuo se disolvió en etilacetato y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y después en agua. La capa orgánica se concentró por evaporación giratoria al vacío con la adición de diclorometano (3 veces) para dar metil 5-amino-2-clorobenzoato como un sólido blanco (6.2 g, 95%). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.20-7.14 (m, 1H), 7.13-7.02 (m, 1H), 6.73-6.67 (m. 1H), 3.89 (s, 3H). ES-LCMS m/z 186 (M+H).

b) Preparación de metil 2-cloro-5-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzoato.

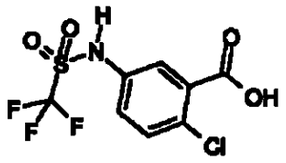


El anhídrido tríflico (1.53 g, 5.39 mmol) se agregó gota a gota a una solución de metil 5-amino-2-clorobenzoato (2.0 g, 10.8 mmol) en diclorometano (35 ml) a 0 °C mientras se agita bajo una

925

atmósfera de nitrógeno. Después de calentarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla gruesa se diluyó con diclorometano adicional (200 ml) y se lavó con 1N de ácido hidroclórico acuoso y después en agua. La capa de diclorometano se secó con $MgSO_4$ y los volátiles se removieron por evaporación giratoria al vacío para dar 2-cloro-5-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzoato como un aceite curtiente (1.7 g, 100%). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (s, 1H), 7.55-7.18 (m, 5H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.31-3.18 (m, 2H), 2.40-1.92 (m, 4H), y 1.38 (s, 9H). ES-LCMS m/z 317 (M+H).

c) Preparación de ácido 2-cloro-5-{[trifluorometil) sulfonil] amino}benzoico.

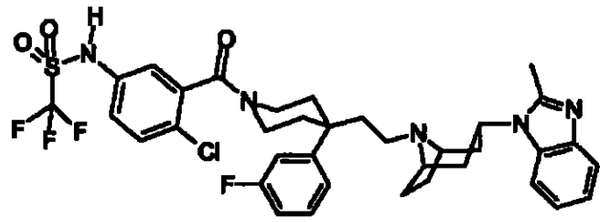


Una solución de metil 2-cloro-5-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzoato (1.0 g, 3.15 mmol), hidróxido de sodio (378 mg, 9.44 mmol), metanol (6 ml) y agua (6 ml) se agitó por 1 hora. La remoción de los volátiles por evaporación giratoria al vacío dio un residuo que se disolvió en 1N de ácido hidroclórico acuoso. La solución acuosa se extrajo con etilacetato (3 veces) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, y se concentraron por evaporación giratoria al vacío para dar ácido 2-cloro-5-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzoico como un sólido cristalino (0.78 g, 82%). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63-7.60

926

(m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H). ES-LCMS m/z 304 (M+H).

d) Preparación de N-{4-cloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida.

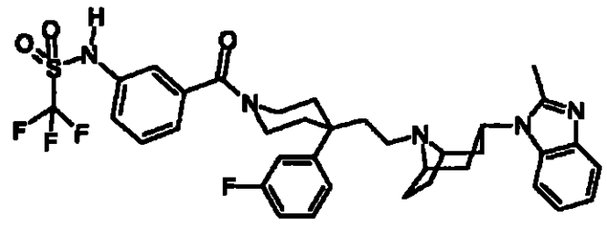


N-{4-Cloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (43m g, 23 %) se obtuvo como un sólido de 1-(8-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (150 mg, 246 mmol), ácido 2-cloro-5-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzoico (82 mg. 270 mmol), HATU (140 mg, 389 mmol), y DIEA (95 mg, 738 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.6 (bs, 1H), 7.56-7.38 (m, 3H), 7.32-7.06 (m, 6H), 6.96-6.77 (m, 2H), 4.90-4.76 (bs, 1H), 4.04-3.82 (m, 3H), 3.40-3.15 (m, 5H+H20), 3.07-2.94 (m, 1H), 2.64-2.36 (m, 2H+DMSO), 2.23-1.68 (m, 14H). ES-LCMS m/z 732 (M+H).

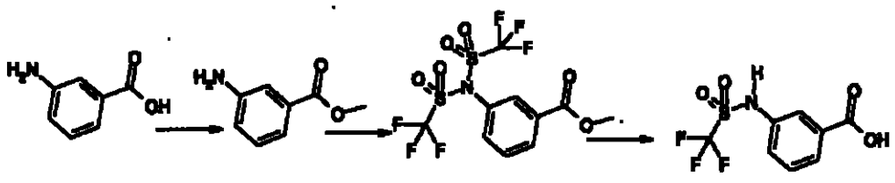
Ejemplo 1172

1,1,1,1,1-Trifluoro-N-{3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}metanosulfonamida

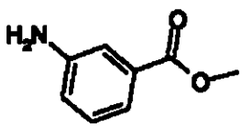
927



a)



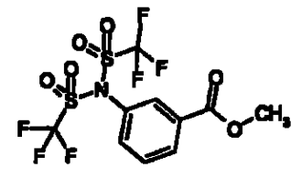
Preparación de metil 3-amino-benzoato.



A una solución de ácido 3-amino-benzoico (10.0 g, 72 mmol) en metanol anhidro (100 ml) se agregó gota a gota cloruro acetil (15 ml) con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitarse por 3 horas, los volátiles se removieron por evaporación giratoria al vacío y el residuo se disolvió en etilacetato y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y después en agua. La capa orgánica se concentró por evaporación giratoria al vacío con la adición de diclorometano (3 veces) dando metil 5-amino-2-clorobenzoato como un sólido blanco. (9.8 g, 89%). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92-7.78 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.4-7.36 (m, 1H), 3.94 (s, 3H) ES-LCMS m/z 152 (M+H).

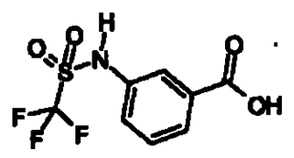
928

b) Preparación de metil {bis[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzoato.



El anhídrido tríflico (3.73 g, 13.2 mmol) se agregó gota a gota a una solución de metil 3-amino-benzoato (2.0 g, 13.2 mmol) y DIEA (2.3 ml) en diclorometano (50 ml) a 0°C mientras se agita bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de calentarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla gruesa se diluyó con diclorometano adicional (200 ml) y se lavó con 1N de ácido hidroclórico acuoso y después en agua. La capa de diclorometano se secó con $MgSO_4$ y los volátiles se removieron por evaporación giratoria al vacío para dar metil 3-bis[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzoato como un aceite curtiente (5.4 g, 100%). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73-7.65 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 3.95 (s, 3H). ES-LCMS m/z 416 (M+H).

c) Preparación de ácido 3-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzoico.

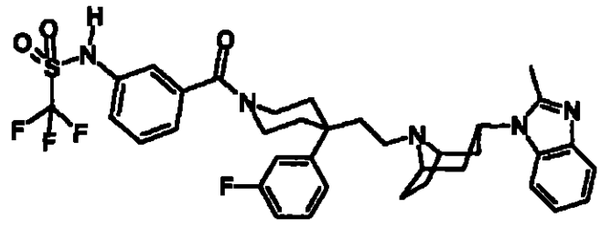


Una solución de metil 3-{bis[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzoato (5.4 g, 13.0 mmol),

929

hidróxido de sodio (3.12 g, 78.0 mmol), metanol (125 ml) y agua (125 ml) se agitó por 2 horas. La solución de concentración para 75 ml por evaporación giratoria al vacío y dilución con 100 ml agua se extrajo con etilacetato. La capa se acidificó con 12N de ácido hidroclórico y nuevamente se extrajo con etilacetato. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró por evaporación giratoria al vacío, con la adición de diclorometano (3 veces) para dar un residuo que se disolvió en 1 N de ácido hidroclórico acuoso. La solución acuosa se extrajo con etilacetato (3 veces) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, y se concentraron por evaporación giratoria al vacío para ácido 3-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzoico como un sólido (2.3 g, 66%). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83-7.78 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H). ES-LCMS m/z 269 (M+H).

d) Preparación de 1,1,1-trifluoro-N-{3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}metanosulfonamida.



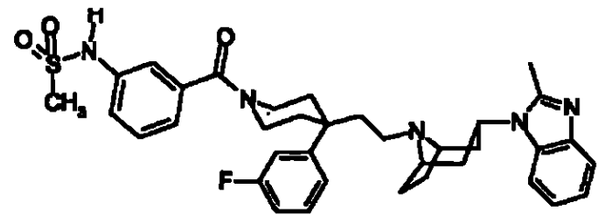
1,1,1-Trifluoro-N-{3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}metanosulfonamida (72 mg, 100%) se obtuvo como un sólido de

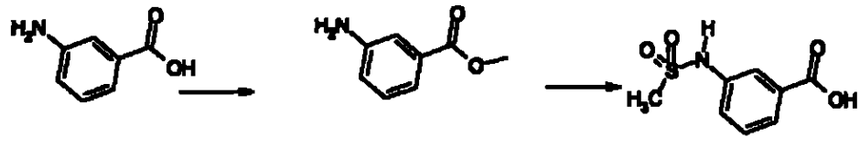
930

1-(8-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (150 mg, 246 mmol), ácido 3-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzoico (73 mg. 270 mmol), HATU (140 mg, 369 mmol), y DIEA (95 mg, 738 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83-8.68 (bs, 1H), 7.58-7.49 (m, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.49-7.38 (m, 2H), 7.21-7.05 (m, 4H), 7.02-6.91 (m, 2H), 6.79-6.67 (m, 1H), 5.03-4.76 (m, 1H), 4.13-3.96 (m, 3H), 3.57-3.01 (m, 6H), 2.54-2.39 (M, 5H), 2.24-1.97 (m, 8H), 1.97-1.68 (m, 3H), 1.31-1.14 (m, 2H). ES-LCMS m/z 698 (M+H).

Ejemplo 1173

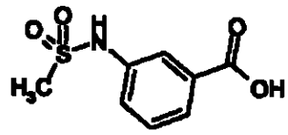
N-{3-[(4-(3-Fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}metanosulfonamida





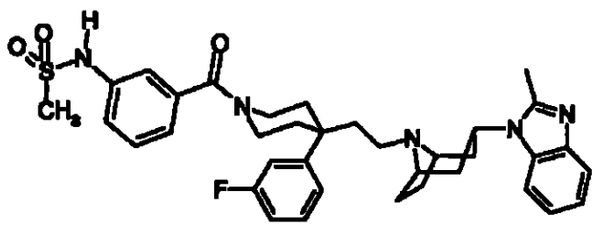
a) Preparación de ácido 3-[metilsulfonil)amino]benzoico.

931



A una solución de metil 3-amino-benzoato (2.0 g, 13.2 mmol) y piridina (2.30 g, 29.1 mmol) en diclorometano (50 ml) a -10°C bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó lentamente cloruro metanosulfonil (2.25 ml, 29.1 mmol) por jeringa. Después de 2 horas, se agregó agua y los volátiles se removieron por evaporación giratoria al vacío. Una solución del residuo e hidróxido de sodio (3.175 g, 79.4 mmol) en metanol (50 ml) y agua (50 ml) se agitó por 18 horas. El residuo después de la remoción de los volátiles por evaporación giratoria al vacío se disolvió en 1N de ácido hidroclórico y se extrajo con etilacetato. La capa orgánica se lavó con agua y los volátiles se removieron por evaporación giratoria al vacío para dar ácido 3-[(metilsulfonil)amino]benzoico como un aceite (1.32 g, 46%). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83-7.78 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 3.80 (s, 3H). ES-LCMS m/z 216 (M+H).

b) Preparación de N-{3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}metanosulfonamida.



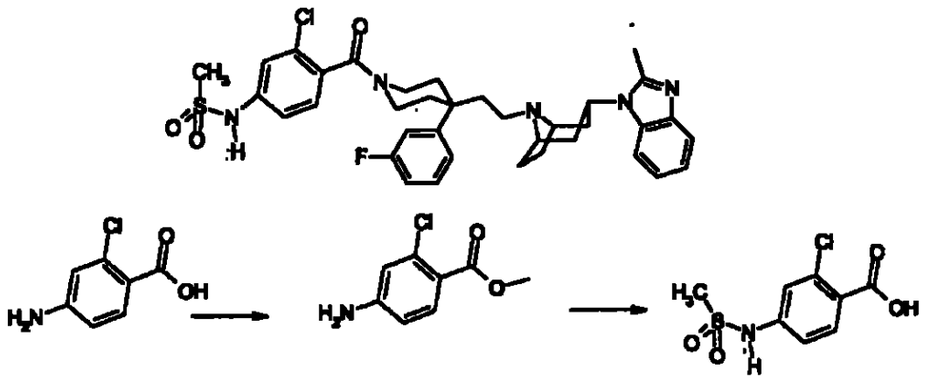
N-(3-[(4-(3-Fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}metanosulfonamida (72 mg, 100%) se obtuvo como un sólido de 1-(8-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-piperidinil]etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (150 mg, 246 mmol ácido 3-[(metilsulfonil)amino]benzoico (73 mg. 270 mmol), HATU (140 mg, 369 mmol), y DIEA (95 mg, 738 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.90 (bs 1H), 7.49-7.49 (m, 1H), 7.44-7.31 (m, 3H), 7.27-7.20 (m, 3H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.14-7.00 (m, 4H), 4.55-4.39 (m, 1H), 3.91-3.79 (m, 1H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.40-3.09 (m, 2H), 3.03-2.96 (m, 3H), 2.51-2.45 (m, 5H), 2.44-2.40 (m, 3H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.17-1.96 (m, 2H), 1.91-1.70 (m, 4H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.25-1.10 (m, 1H).

ES-LCMS m/z 644 (M+H).

932

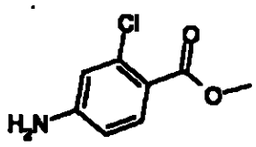
Ejemplo 1174

N-{3-Cloro-4-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}metanosulfonamida.



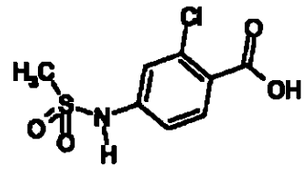
933

a) Preparación de metil 4-amino-2-clorobenzoato.



Metil 4-amino-2-clorobenzoato (5.1 g, 94 %) se obtuvo como sólido de ácido 4-amino-2-clorobenzoico (5.0 g, 29.1 mmol)) siguiendo el procedimiento señalado para metil 5-amino-2-clorobenzoato. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64-7.57 (m, 1H), 6.65-6.57 (m, 1H), 6.51-6.39 (m, 1H), 6.16 (bs, 2H), 3.71 (s, 3H). ES-LCMS m/z 186 (M+H).

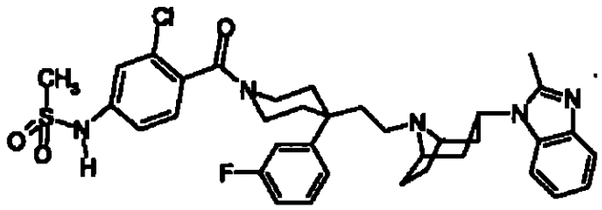
b) Preparación de ácido 2-cloro-4-[(metilsulfonil)amino]benzoico.



El ácido 2-Cloro-4-[(metilsulfonil)amino]benzoico (5.1 g, 94 %) se obtuvo como un aceite de metil 4-amino-2-clorobenzoato (5.0 g, 29.1 mmol)) siguiendo el procedimiento señalado para el ácido (metilsulfonil)amino]benzoico. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.11 (bs, 1H), 10.29 (bs, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 3.11 (s, 3H). ES-LCMS m/z 250 (M+H).

c) Preparación de N-{3-cloro-4-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenilmetanosulfonamida.

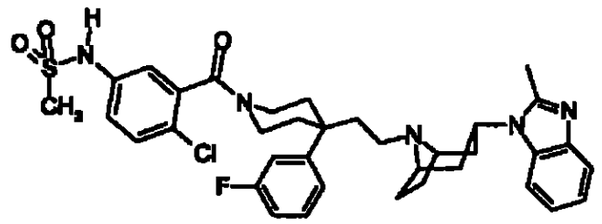
934



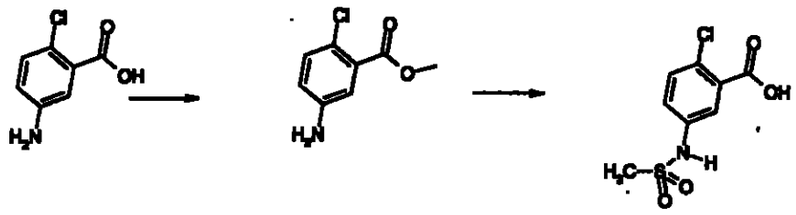
N-{3-Cloro-4-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}metanosulfonamida (29 mg, 17.4%) se obtuvo como un sólido de 1-(8-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (150 mg, 246 mmol), ácido 2-cloro-4-[(metilsulfonil)amino]benzoico (68 mg. 0.270 mmol), HATU (140 mg, 369 mmol), y DIEA (95 mg, 738 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55-7.44 (m, 1H), 7.44-7.27 (m, 3H), 7.27-6.98 (m, 8H), 4.56-4.42 (m, 1H), 3.97-3.82 (m, 1H), 3.39-3.17 (m, 3H), 3.10-2.93 (m, 5H), 2.44-2.40 (m, 3H), 2.39-2.29 (m, 2H), 2.19-2.02 (m, 3H), 1.93-1.69 (m, 6H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.24-1.07 (m, 2H), 0.98-0. 91 (m, 1H). ES-LCMS m/z 678 (M+H).

Ejemplo 1175

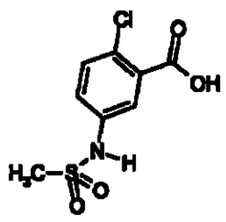
N-{4-cloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}metanosulfonamida



935

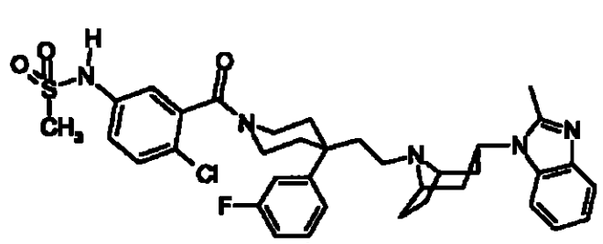


a) Preparación de ácido 2-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]benzoico.



El ácido 2-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]benzoico (1.83 g, 68%) se obtuvo como un aceite de metil 5-amino-2-clorobenzoato (2.0 g, 10.8 mmol)) siguiendo el procedimiento señalado para ácido 2-cloro-4-[(metilsulfonilamino]benzoico. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.46 (bs, 1H), 10.05 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 3.02 (s, 3H). ES-LCMS m/z 249 (M+H).

b) Preparación de N-{4-cloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}metanosulfonamida.



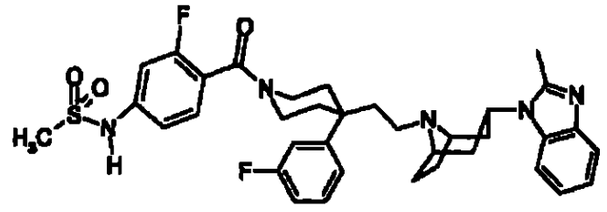
N-{4-Cloro-3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-

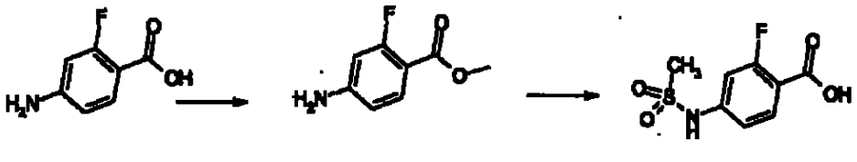
936

benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}metanosulfonamida (103 mg, 61.6 %) se obtuvo como un sólido de 1-(8-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-piperidinil]etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (150 mg, 246 mmol ácido 2-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]benzoico (68 mg. 0.270 mmol), HATU (140 mg, 369 mmol), y DIEA (95 mg, 738 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (bs, 1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.45-7.34 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 3H), 7.18-7.02 (m, 4H), 4.57-4.43 (m, 1H), 3.98-3.83 (m, 1H), 3.45-3.21 (m, 8H), 3.11-2.99 (m, 4H), 2.46-2.41 (m, 3H), 2.41-2.30 (m, 2H), 2.21-2.02 (m, 2H), 1.99-1.72 (m, 6H), 1.65-1.56 (m, 2H). ES-LCMS m/z 678 (M+H).

Ejemplo 1176

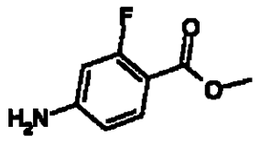
N-{3-Fluoro-4-[(4-{3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil)-1-piperidinil)carbonil]fenil}metanosulfonamida.





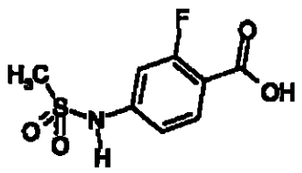
a) Preparación de metil 4-amino-2-fluorobenzoato.

937



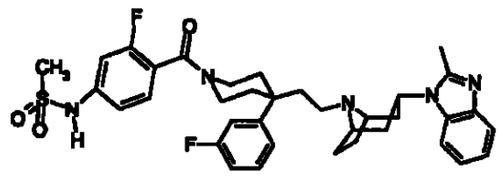
Metil 4-amino-2-fluorobenzoato (1.98 g, 98 %) se obtuvo como sólido de ácido 4-amino-2-fluorobenzoico (2.0 g, 12.90 mmol)) siguiendo el procedimiento señalado para metil 5-amino-2-clorobenzoato. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61-7.58 (m, 1H), 6.42-6.37 (m, 1H), 6.32-6.25 (m, 3H), 3.72 (s, 3H). ES-LCMS m/z 170 (M+H).

b) Preparación de ácido 2-fluoro-4-[(metilsulfonil)amino]benzoico.



El ácido 2-Fluoro-4-[(metilsulfonil)amino]benzoico (5.1 g, 94 %) se obtuvo como un aceite de metil 4-amino-2-fluorobenzoato (5.0 g, 29.1 mmol)) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo ácido 3-[(metilsulfonil)amino]benzoico. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69-7.59 (m, 1H), 6.45-6.40 (m, 1H), 6.40-6.32 (m, 3H), 3.72 (s, 3H). ES-LCMS m/z 234 (M+H).

c) Preparación de N-{3-fluoro-4-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1piperidinil)carbonil]fenil}metanosulfonamida.

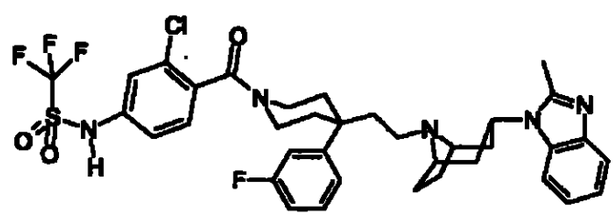


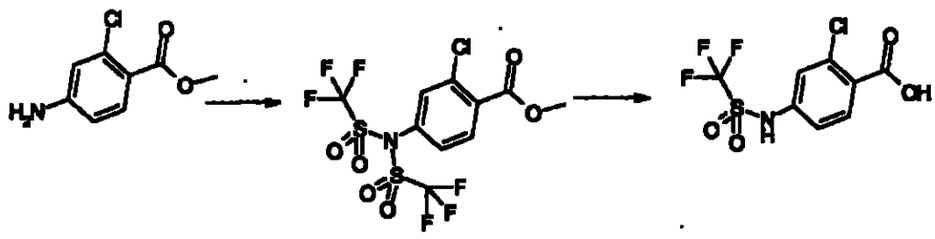
938

N-{3-Fluoro-4-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}metanosulfonamida (26 mg, 15%) se obtuvo como un sólido de 1-(8-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (150 246 mmol), ácido 2-cloro-4-[(metilsulfonil)amino]benzoico (U20375/163/1) (68 mg. 0.270 mmol), HATU (140 mg, 369 mmol), y DIEA (95 mg, 738 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49-7.45 (m, 1H), 7.43-7.28 (m, 3H), 7.25-7.01 (m, 8H), 4.54-4.42 (m, 1H), 3.95-3.83 (m, 1H), 3.38-3.196 (m, 5H+H2O), 3.08-2.97 (m, 4H), 2.51-2.40 (m, 2H), 2.39-2.29 (m, 2H), 2.18-2.01 (m, 3H), 1.91-1.70 (m, 6H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.23-1.10 (m, 2H), 0.98-0.92 (m, 1H). ES-LCMS m/z 662 (M+H).

Ejemplo 1177

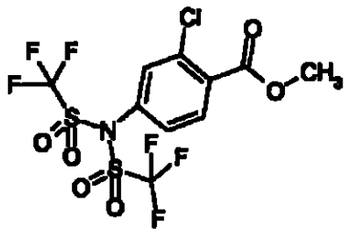
N-{3-Cloro-4-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil-1-piperidinil)carbonil]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida





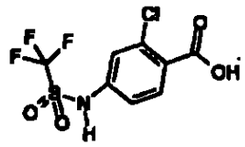
939

b) Preparación de metil 4-{bis [(trifluorometil)sulfonil]amino}-2-clorobenzoato.



El anhídrido trífilico (3.73 g, 13.2 mmol) se agregó gota a gota a una solución de metil 4-amino-2-clorobenzoato (2.45 g, 13.2 mmol) y etil[bis(1-metiletil)]amina (2.3 ml) en diclorometano (50 ml) a 0°C mientras se agita bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de calentarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla gruesa se diluyó con diclorometano adicional (200 ml) y se lavó con 1N de ácido hidroclórico acuoso y después con agua. La capa de diclorometano se secó con $MgSO_4$ y los volátiles se removieron por evaporación giratoria al vacío para dar metil 4-{bis[(trifluorometil)sulfonil]amino}-2-clorobenzoato como un aceite curtiente (5.9 g, 100 %). ES-LCMS m/z 450 (M+H).

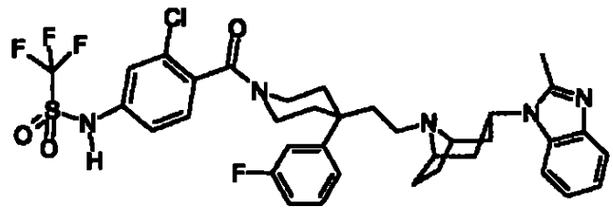
c) Preparación de ácido 2-cloro-4-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzoico.



940

Una solución de metil 4-{bis[(trifluorometil)sulfonil]amino}-2-clorobenzoato (5.9 g, 13.1 mmol), hidróxido de sodio (3.12 g, 78.0 mmol), metanol (125 ml) y agua (125 ml) se agitó por 2 horas. La solución de concentración para 75 ml por evaporación giratoria al vacío y dilución con 100 ml agua se extrajo con etilacetato. La capa acuosa se acidificó con 12N de ácido hidroclórico y nuevamente se extrajo con etilacetato. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró por evaporación giratoria al vacío, con la adición de diclorometano (3, veces) para dar un residuo que se disolvió en 1 N ácido hidroclórico acuoso. La solución acuosa se extrajo con etilacetato (3 veces) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, y se concentraron por evaporación giratoria al vacío ácido 2-cloro-4-{[(trifluorometil)sulfonil]amonio}benzoico (3.6 g, 61 %). ES-LCMS m/z 304 (M+H).

d) Preparación de N-{3-cloro-4-[(4-(3-fluorofenil)-4-2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}-1,1, 1-trifluorometanosulfonamida.



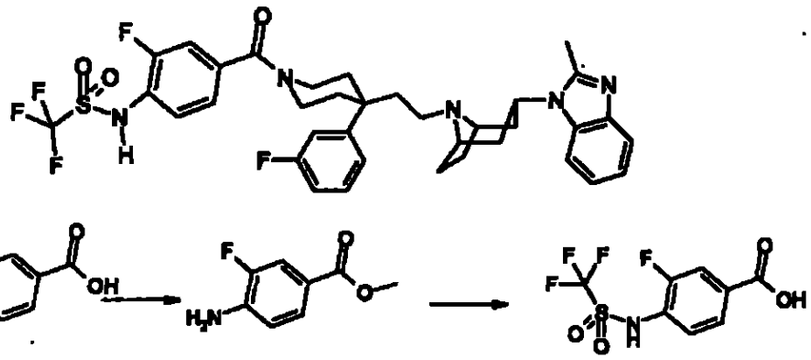
N-{3-cloro-4-{(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-

941

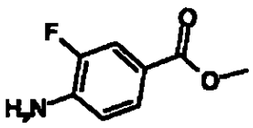
benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (35 mg, 19%) se obtuvo como un sólido de 1-(8-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (150 mg, 246 mmol), ácido 2-cloro-4-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzoico (82 mg. 270 mmol), HATU (140 mg, 369 mmol), y DIEA (95 mg, 738 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ES-LCMS m/z 732 (M+H).

Ejemplo 1178

1,1,1-Trifluoro-N-{2-fluoro-4-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}metanosulfonamida.



a) Preparación de Metil 4-amino-3-fluorobenzoato.

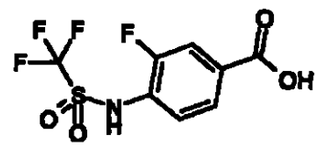


Metil 4-amino-3-fluorobenzoato (1.01 g, 92 %) se obtuvo como sólido de ácido 4-amino-3-fluorobenzoico (1.0 g, 6.4 mmol)

siguiendo el procedimiento señalado en Ejemplo 1171. ES-LCMS m/z 170 (M+H).

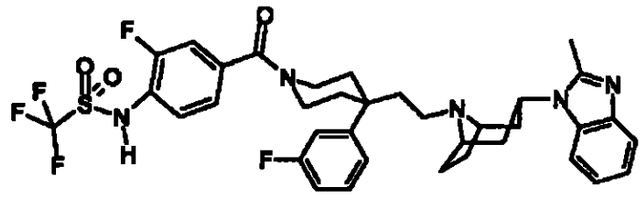
942

b) Preparación de ácido 3-fluoro-4-{[(trifluorometil)sulfonil]amino]benzoico.



El ácido 3-fluoro-4-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzoico (0.892 g, 97 %) se obtuvo como un aceite de metil 4-amino-3-fluorobenzoato (1.80 g, 6.39 mmol)) siguiendo el procedimiento señalado en Ejemplo 1174. ES-LCMS m/z 288 (M+H).

c) Preparación de 1,1,1-trifluoro-N-{2-fluoro-4-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}metanosulfonamida.



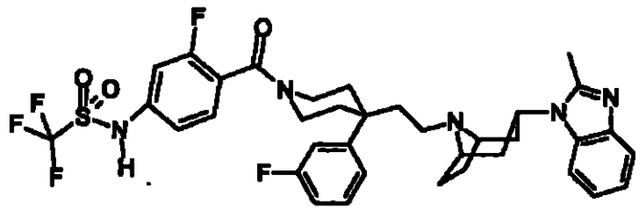
1,1,1-trifluoro-n-{2-fluoro-4-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil] fenil}metanosulfonamida (85 mg, 48%) se obtuvo como un sólido de 1-(8-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-piperidinil]etil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (150 mg, 246

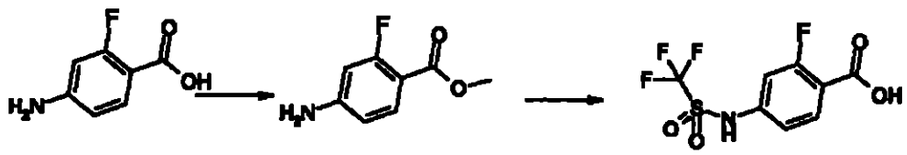
943

mmol), ácido 3-fluoro-4-{[(trifluromoetil)sulfonil]amino}benzoico (78 mg. 270 mmol), HATU (140 mg, 369 mmol), y DIEA (95 mg, 738 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ES-LCMS m/z 716 (M+H).

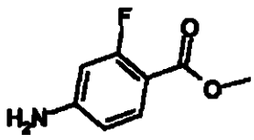
Ejemplo 1179

1,1,1-Trifluoro-N-{3-fluoro-4-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}metanosulfonamida.





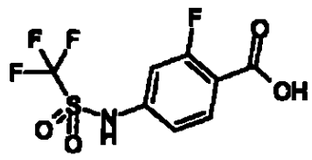
a) Preparación de metil 4-amino-2-fluorobenzoato.



Metil 4-amino-2-fluorobenzoato (1.85 g, 84 %) se obtuvo como sólido de ácido 4-amino-2-fluorobenzoico (2.0 g, 12.90 mmol)) siguiendo el procedimiento señalado en Ejemplo 1171.ES-LCMS m/z 170 (M+H).

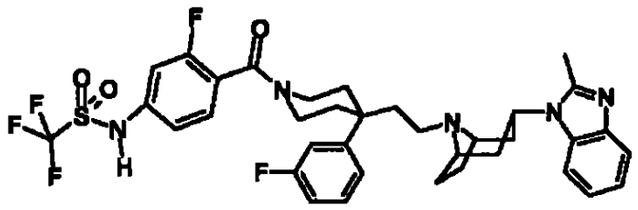
b) Preparación de ácido 2-fluoro-4-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzoico.

944



El ácido 2-Fluoro-4-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzoico (1.32 g, 74 %) se obtuvo como un aceite de metil 4-amino-2-fluorobenzoato (1.05 g, 6.2 mmol)) siguiendo el procedimiento señalado en Ejemplo 1174. ES-LCMS m/z 288 (M+H).

c) Preparación de 1,1,1-trifluoro-N-{3-fluoro-4-[(4-(3-fluorofenil0-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}metanosulfonamida.



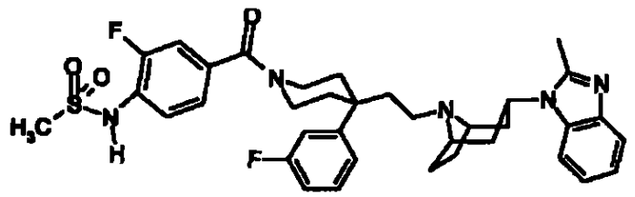
1,1,1-Trifluoro-N-{3-fluoro-4-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}metanosulfonamida (85 mg, 48%) se obtuvo como un sólido de 1-(8-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (150 mg, 246 mmol), ácido 2-fluoro-4-{[(trifluorometil) sulfonil]amino}benzoico (78 mg, 270 mmol), HATU (140 mg, 369 mmol), y DIEA (95 mg, 738 mmol)

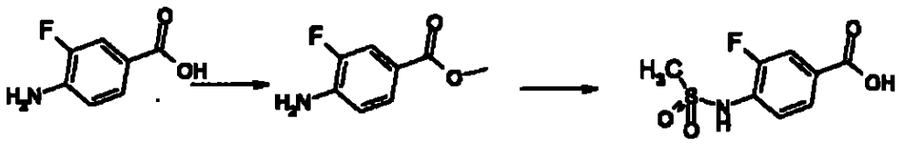
siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ES-LCMS m/z 716 (M+H).

945

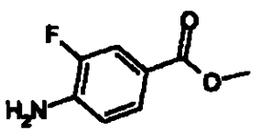
Ejemplo 1180

N-{2-fluoro-4-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}metanosulfonamida.



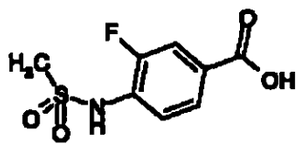


a) Preparación de metil 4-amino-3-fluorobenzoato



Metil 4-amino-3-fluorobenzoato (0.98 g, 90.0 %) se obtuvo como sólido de ácido 4-amino-3-fluorobenzoico (1.0 g, 6.45 mmol)) siguiendo el procedimiento señalado en Ejemplo 1171. ES-LCMS m/z 170 (M+H).

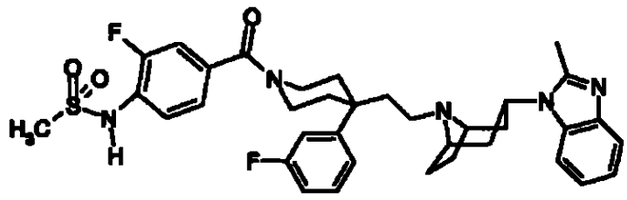
b) Preparación de ácido 3-fluoro-4-[(metilsulfonil)amino]benzoico.



946

El ácido 3-Fluoro-4-[(metilsulfonil)amino]benzoico (490 mg, 66%) se obtuvo como un aceite de metil 4-amino-3-fluorobenzoato (0.54 g, 3.19 mmol)) siguiendo el procedimiento señalado en Ejemplo 1174. ES-LCMS m/z 234 (M+H).

c) Preparación de N-{2-fluoro-4-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}metanosulfonamida.

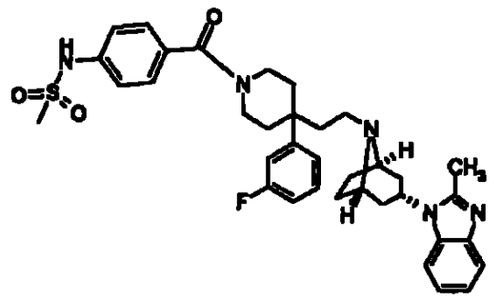


N-{2-Fluoro-4-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}metanosulfonamida (92 mg, 52 %) se obtuvo como un sólido de 1-(8-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (150 mg, 246 mmol), ácido 3-fluoro-4-[(metilsulfonil)amino]benzoico (U20375/147/1) (78 mg. 270 mmol), HATU (140 mg, 369 mmol), y DIEA (95 mg, 738 mmol) siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 5. ES-LCMS m/z 662 (M+H).

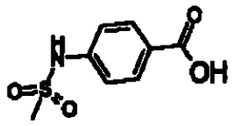
Ejemplo 1181

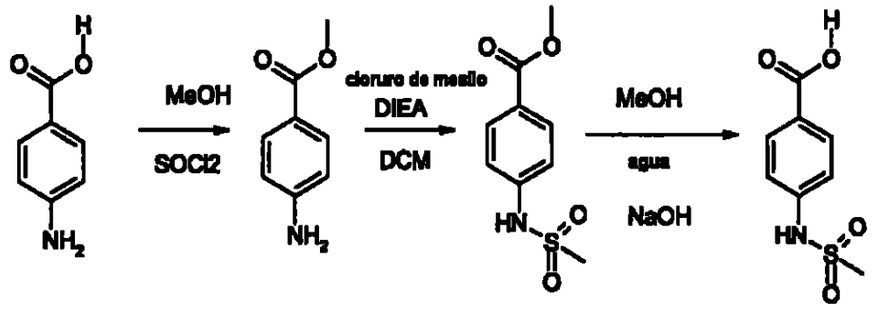
947

N-{4-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1 R, 5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}metanosulfonamida



La síntesis de ácido 4-[(metilsulfonil)amino]benzoico





2.1 g (15.6 mmol de ácido 4-aminobenzóico se disolvío en MeOH anhidro, se agregó 14.47 g (123.3 mmol) de cloruro tionil gota a gota bajo N2 mientras que se agita a ta. Después de secarse por cuatro horas, los solventes se removieron y se volvieron a disolver en 100 mL de EtOAc y 40 mL de $NaHCO_3$ saturado ac, se agitó 30 min, se separó y se lavó con 3 x 20 ml de agua. Los orgánicos se secaron

produciendo 2.17 g (producción 92.1%) de metil 4-aminobenzoato. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.66 (2H, d, J=8.6 Hz), 4.19 (2H, s amplio), 3.88 (3H, s). 13C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : 167.8 (C=O), 151.4 (Cq), 131.9 (2x CH), 120.0 (Cq), 113.8 (2x CH), 50.9 (CH_3). 948

1.13g (7.48 mmol) de metil 4-aminobenzoato se disolvió en 20 mL de DCM anhidro y 1.97g (17.19 mmol) de cloruro mesil se agregó a 4°C, seguido por los 2.22 g (17.19 mmol) de la dietilisopropilamina. La reacción se llevó a cabo durante la noche a temperatura ambiente dando como resultado metil 4-[(metilsulfonil)amino]benzoato, el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

3.6 g (90 mmol) de NaOH se agregó a la solución de metil 4-[(metilsulfonil)amino]benzoato en 40 mL de metanol y 20 mL agua y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los solventes se removieron así y el producto se purificó por extracción de etilacetato de 1N de ácido hidroclórico acuoso, proporcionando 1.2 g (producción 74.6%) del ácido 4-[(metilsulfonil)amino]benzoico ^{1}H NMR en d-cloroformo: 8.03 (2H, d, J=8.7Hz), 7.34 (2H, d, J=8.7Hz), 3.09 (3H, s). 13C NMR en d-cloroformo: 131.2, 117.9, 38.6.

La síntesis de N-{4-[(4-(3-fluorofenil)-4-{(1R,5S)-3-(3-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil)-1-piperidinil)carbonil]fenil}metanosulfonamida

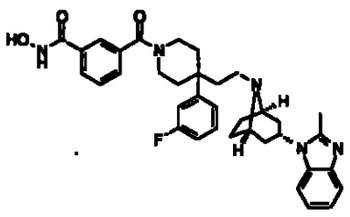
270 mg (0.61 mmol) de sal de dihidrocloruro de 1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-

949

3-il)-2-metil-1H-benzimidazola se disolvió en el diclorometano, y se agregó 195 mg (0.91 mmol) del ácido 4-[(metilsulfonil)amino]benzoico, 440 mg (0.91 mmol) de HATU y 391 mg (3.03 mmol) del dietilisopropilamina y la reacción se llevó a cabo según se describe en el ejemplo 5, dando como resultado N-{4-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]fenil}metanosulfonamida, producción 32% después de la purificación HPLC.

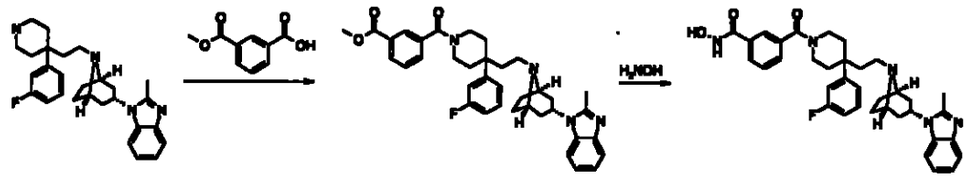
^{1}H NMR (d_4-metanol, 400 MHz) δ 7.53 (1H, m), 7.40 (4H, m), 7.31 (2H, d, J=7.7Hz), 7.22 (4H), 6.99 (1H, m), 4.74 (1H, m), 4.09 (1H, s amplio), 3.68 (1H, s amplio), 3.39 (4H, m), 3.03 (4H, m), 2.52 (s, 3H), 2.45 (2H, m), 2.32 (1H, s amplio), 2.23 (1H, s amplio), 1.95 (10H, m), 1.71 (1H, m).

Ejemplo 1074



3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-N-hidroxibenzamida

Ejemplo 1074 se preparó de acuerdo al esquema de abajo.



950

1-((1R,5S)-8-{2-[4-(3-fluorofenil0-4-piperidinil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-benzimidazola (500mg, 0. 962 mmol) se combinó con ácido 3-[(metiloxi)carbonil]benzoico (173 mg, 0.962 mmol) y DIPEA (373 mg, 2.88 mmol) en 8 mL de DMF y se trató con HATU (366 mg, 0.962 mmol) a temperatura ambiente por 16h. La mezcla de reacción se trató con $NaHCO_3$ sat. el cual produjo un precipitado sólido que se filtró, se lavó con agua y se secó para dar metil 3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]benzoato (395 mg, 0.649 mmol, 67%) como un sólido blanco. ES-LCMS m/z 609. 1 (M+H).

La hidroxilamina.HCl (26 mg, 0.360 mmol) disuelta en 5 mL de EtOH se enfrió en un baño frío y se trató con 0.5M de $NaOCH_3$ (1.92 mL, 0.96 mmol) por 15 min con agitación. Metil 3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]benzoato (183 mg, 0.300 mmol) se agregó a la mezcla de reacción y se dejó agitar 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para resequedad y se purificó por RP-HPLC en una columna C-18 eluida con 0→50% de CH_3CN en H_2O con 0.1% de regulador de ácido fórmico. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron

951

para dar 3-[(4-(3-fluorofenil)-4-{2-[(1R,5S)-3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}-1-piperidinil)carbonil]-N-hidroxibenzamida (20 mg, 0.032 mmol, 9%) como un vidrio claro. ES-LCMS m/z 610.14 (M+H), 608.21 (M-1).

Unión de Receptor 5 CC-Quimoquina por Ensayo de Proximidad de Escintilación

Los compuestos de esta invención se evaluaron como antagonistas de CCR5 por selección de alto rendimiento utilizando la unión de ensayo de proximidad de escintilación (SPA) que mide la inhibición de unión de ^{125}I-MIP1α al receptor quimioquina CCR5.

Los receptores CCR5 humanos se expresaron en células de ovario de hámster chino (CHO). Las células crecieron en suspensión y 50 a 80 ml de pastillas de célula CCR5 se prepararon.

Las membranas se prepararon de acuerdo al siguiente procedimiento: 1) se pesó la pastilla; 2) se preparó un regulador frío de 50 mM HEPES, conteniendo 0.0025 mg/ml de Pefabloc, 0.0001 mg/ml de Pepstatin A, 0.0001 mg/ml de Leupeptin, 0.0001 mg/ml Aprotinin (cocktail de inhibidor proteasa), pH 7.4;3) pastilla homogenizada en 5 volúmenes de regulador HEPES, 4) se homogenizó nuevamente con un homogenizador de vidrio por 10 a 20 veces; 5) se centrífugo el homogenato a 18,000 rpm en un rotor F28/36 utilizando un Sorvall RC26 PIUS Centrífugo refrigerado por 30 minutos; 6) se descartó el sobrenadante y se volvió a suspender la pastilla en 3 volúmenes de regulador HEPES; 7) se homogenizó y se centrífugo nuevamente utilizado las etapas 4-6 por 2 veces más; 8) se

952

volvió a pesar la pastilla y se homogenizó en tres veces el peso a volumen de regulador HEPES; 9) se colocó la alícuota 0.5 a 1.5 ml de la preparación de membrana en frascos pequeños y se almacenó a –80°C; 10) se determinó la concentración de proteína de la preparación de membrana utilizando el Bio-Rad o método BCA; y 11) se caracterizó el homogenato de membrana por las condiciones de ensayo incluyendo la concentración de proteína, proporción óptima de proteína-a-perla en SPA, y la curva de saturación para determinar K_d y B_{max} (número de sitios de unión) en SPA.

El experimento de unión de curva de saturación se realizó al agregar las cantidades diversas de [^{125}I]MIP1α (0.8.5 nM) a las membranas y perlas en concentraciones seleccionadas de la proporción óptima de proteína/perla. La información se analizó utilizando un programa de ajuste de curva no lineal. La K_d y B_{max} se derivaron de la curva.

50 mg/ml de bacitracina se disolvió en agua desmineralizada, se trajo a un hervidor por 5 minutos (para destruir la actividad de proteasa) y se enfrió. Las alícuotas de un milímetro se prepararon y se almacenaron a –80°C.

El cocktail de inhibidor de proteasa se preparó al disolver 25 mg/ml de Pefabloc, 1 mg/ml de Leupeptin, 1 mg/ml de Aprotinin y 1 mg/ml de Pepstain A en 100% de DMSO. El cocktail podrá alícuotarse y almacenarse congelado a –20°C hasta que sea necesario.

Cualquier de los recipientes y las botellas reactivas que entren en contacto con el radioligante, se trataron con Sigmacote para

953

reducir la adhesión. Los contenedores se enjuagaron con Sigmacote sin diluir y con agua desmineralizada por varias veces y se dejó secar por aire antes de utilizarse.

El ensayo de enfriamiento por color se realizó con un equipo de enfriamiento por color [^{125}I]SPA PVT (No. de Cat. RPAQ 4030, Amersham, Ltd). Una curva de enfriamiento por color se generó para cada Conteo Superior Packard y se almacenó en cada protocolo de conteo específico para el ensayo. Esto se hizo para prevenir los compuestos coloreados de enfriar los conteos de escintilación.

Los compuestos de esta invención se prepararon para SPA de acuerdo al siguiente protocolo. Los compuestos para una determinación de concentración única (una dosis) se suministraron en Optiplacas Packard de 96 cavidades que contienen 1 µl de compuesto en 100% de DMSO en columnas A1-H10 (80 compuestos/placa). La columna A11 a H11 se utilizó para la unión total (Bo:estándar cero-conteos radioactivos de rebote en la ausencia de inhibidor o compuesto de prueba) (Vehículo-5 µl de la concentración adecuada de DMSO) y columna A12 a D12 se utilizó para la determinación de unión no específica (NSB). No se requirió preparación adicional. Los compuestos para las curvas de concentración-respuesta (10 puntos) se suministraron en Optiplacas Packard de 96 cavidades conteniendo 1 µl de compuesto en 100% de DMSO en columnas A1-H10. Una curva de concentración-respuesta de 10 puntos se deseó para cada compuesto con una concentración de inicio alta de 30 µM (en el ensayo final). La columna A11 a H11 se utilizó para la unión total

(Bo) (vehículo-5 µl de la concentración adecuada de DMSO) y la columna A12 a D12 se utilizó para la determinación de unión no específica. No se requirió preparación adicional. 954

El regulador de ensayo se preparó al mezclar 50 mM de regulador HEPES (pH 7.4), 1 mM de $CaCl_2$, 5 mM de $MgCl_2$, lo cual podría elaborarse después como una solución 100X, 1% de BSA (albumina de suero de bovino), 0.5 mg/ml de Bacitracina, y cocktail de inhibidor de proteasa (100 uL/100 mL). El DMSO se agregó para igualar una concentración final de 2% por cavidad (incluye el % de compuesto de DMSO) si es necesario.

Las diluciones de radioligante [^{125}I]MIP1α se preparó en los contenedores tratados con Sigmacote. Cada 50 µl de Frasco Ci se reconstituyó con 0.5 ml de agua desmineralizada y se almacenó a 4°C. La actividad específica fue 2,000 Ci/mmol. 50 µL (~60,000 cpm; 0.17 nM) de [^{125}I]MIP1α se agregó a cada cavidad de ensayo.

El estándar cero (Bo) se preparó al hacer un 20% de solución de DMSO y agregar 5 µl de 20% de solución de DMSO a cada cavidad en columnas A11-H11. Esto dio una concentración final de 2% de DMSO para la cavidad cuando se agrega al 1% en el regulador de ensayo.

Una dilución concentrada de MIP1α a 100 uM se elaboró utilizando agua desmineralizada y alicuotándose y congelándose. La solución concentrada MIP-1α se diluyó a una concentración de 2 µM en el mismo 20% de solución de DMSO anteriormente utilizada. 5 µl de la solución resultante se agregó a las cavidades en la columna A12

955

a D12 para dar una concentración final de ensayo de 100 nM. Este procedimiento se condujo en un contenedor tratado por Sigmacote.

La concentración final de ensayo para la membrana fue 15 µg por cavidad. Las perlas SPA se prepararon al agregar 5 ml de regulador de ensayo a un frasco de 500 mg. La concentración final de perlas SPA en el ensayo fue 0.25 mg/cavidad.

Las membranas y las perlas se premezclaron como una mezcla 1:1 (membrana:perla) y se mantuvieron en la mezcla a 4°C con agitación constante. 50 µl de la mezcla se agregó a cada cavidad de ensayo. Después de que todos los reactivos se habían agregado a las placas (total de volumen de ensayo 100 µl), las placas se agitaron por 4 horas a temperatura ambiente. Después de 4 horas, las placas se colocaron en el Conteo Superior en un conteo de las placas en el Conteo Superior por 30 seg. por cavidad utilizando un programa adecuado (es decir, uno con una curva de enfriamiento establecida para las condiciones del ensayo).

La reducción de información se realizó utilizando Microsoft Excel Addins Robofit o Robosage. Para los ensayos de concentración única (una dosis), el resultado de cada cavidad de prueba se expresó como % de inhibición utilizando la siguiente fórmula: 100*(1-(U1-C2)/(C1-C2)), en donde U1 fue la muestra desconocida en cpm observada en una cavidad en particular, C1 fue el promedio de la columna 12 cpm observado en la ausencia de cualquier inhibidor agregado, y la C2 fue el promedio de columna 11 cpm observado en la presencia de 1 uM de MIP1α. Para los ensayos

956

de concentración-respuesta, el resultado de cada cavidad de prueba se expresó como % de B/Bo (% de total de unión específica) utilizando la siguiente fórmula: 100*(U1-C2)/(C1-C2). Las curvas se generaron al representar por diagrama el % de B/Bo contra la concentración y el IC_{50} se derivó utilizando la ecuación y=V max* (1-(x^n/(k^n+x^n))).

Para los controles y estándares, cada placa contuvo 12 cavidades de unión total (columna A11-H11). La cpm/cavidad se promediaron y se utilizaron en la reducción de información como valor C1. Cada placa también contuvo 4 cavidades de unión no específica (cavidades A12-D12). Los conteos de estas cavidades se promediaron y se utilizaron en la reducción de información como valor C2. Una placa estándar se incluyó en cada experimento. Esta placa contuvo una curva de concentración-respuesta de 14 puntos (en triplicado) para el compuesto estándar MIP1α a una concentración de inicio de 1 μM. El pK_I histórico promedio obtenido con MIP1α fue 7.6.

El campo de respuesta biológica relevante para una concentración única (una dosis) fue % de inhibición. Los valores de inhibición de >40 o >50% se consideraron respuestas positivas. El campo de respuesta biológica relevante para un experimento de concentración-respuesta fue pK_I.

<u>Ensayo HOS (También referido como Ensayo de HOS-LTR-Luciferasa)</u>

La estirpe de célula de Osteosarcoma Humano:HOS-CD4-CCR5-LTR-Luciferasa (δ de Registro Bioresource 21164) se elaboró para sobreexpresar CD4 humano y CCR5 humano (δ de cat.

Repositorio SIDA 3318) establemente transfectado con reportador VIH-1-LTR-Luciferasa.

957

El Crecimiento y Mantenimiento de la estirpe de célula:HOS-CD4.CCR5-LTR-Luciferasa: Las células se propagaron en DMEM conteniendo 2% de FBS. Las células se dividieron por tripsinización estándar cuando la confluencia alcanzó 80% (rigurosamente cada 2 a 3 días).

La concentración de las concentraciones de virus:concentraciones de virus VIH-1 se concentraron en el sistema de ensayo a fin de obtener un estimado del número de partículas infecciosas por volumen de unidad (descrito como RLU/ml). Las concentraciones de virus se diluyeron en DMEM conteniendo 2% de FBS y se ensayaron según se describe en la sección de "procedimiento" de abajo.

Procedimiento: las placas de cultivo de tejido de 96 cavidades de pared negra se cultivaron con HOS-CD4.CCR5-LTR-Luciferasa @ 0.6 a 1.2x10^3 células por cavidad en 50 µl de DMEM conteniendo 2% de FBS y se colocaron en una incubadora humidificada a 37°C, 5% de CO_2 durante la noche. Al siguiente día, los compuestos de prueba se concentraron 4 veces a 2X de la concentración final en DMEM +2% de FBS + 0.2% de DMSO. 50 µl de compuesto concentrado se transfirió a las células HOS y las placas se colocaron en una incubadora humidificada a 37°C, 5% de CO_2 por 1 hora. Un adicional de 60 µl de 2X de compuesto concentrado se transfirió a una placa de cultivo de tejido de 96 cavidades de pared

958

clara y 60 µl de VIH (diluido a m.o.i adecuado) se agregó a cada cavidad y se mezcló completamente. 100 µl de la mezcla de VIH/compuesto se transfirió a las placas de pared clara conteniendo 100 µl de células/compuesto. Las placas se colocaron en una incubadora humidificada a 37°C, 5% de CO_2 por 72 horas. Siguiente a la incubación de 72 horas, 150 µl de sobrenadante se removió y 50 µl de LUCLITE reconstituido (reactivo de equipo) se agregó a cada cavidad. Cada placa se selló y se leyó en un Luminímetro Conteo Superior (Packard) a 1s/cavidad.

La reducción de información: Unidades de Luz Relativa (RLU) se expresaron como % de control (RLU a concentración de fármaco/RLU sin fármaco)*100=% de Control. Los valores IC_{50} se determinaron por cualquiera de los siguientes cuatro modelos de regresión no lineal.

y=Vmax*(1-(x^n/(K^n+x^n)))+Y2;

y=Vmax*(1-(x^n/(K^n+x^n)));

y=Vmax*(1-(x/(K+x)))+Y2;

y=Vmax*(1-(x/(K+x)));

en donde K es IC_{50}, Y2 es línea base, y N es Coeficiente Hill.

Cada uno de los compuestos de la presente invención proporciona un valor pIC_{50} de al menos 5 cuando se probaron en cada uno de los ensayos anteriormente descritos.

Los compuestos de prueba se emplean en forma de sal o libre.

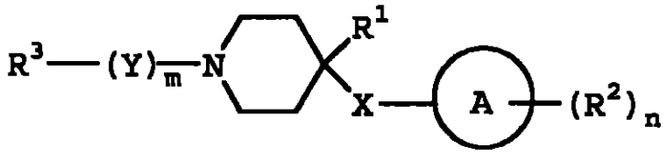
Mientras que anteriormente hemos presentado un número

de modalidades de esta invención, es aparente que nuestra construcción básica puede alterarse para proporcionar otras modalidades que utilicen los compuestos y los métodos de esta invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de la invención es el ser definido por las reivindicaciones anexas en lugar de por las modalidades específicas que se han representando a manera de ejemplo. 959

REIVINDICACIONES

960

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es alquilo, carbociclilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo, en donde dicho alquilo se substituye opcionalmente por uno o más R^7, dicho carbociclilo o heterociclilo se substituye opcionalmente por uno o más R^8 y dicho arilo o heteroarilo se substituye opcionalmente por uno o más R^6; o R^1 y X tomados juntos forman un anillo de 5-7 miembros aromático, parcialmente saturado, saturado que tiene 0-3 heteroátomos elegidos de oxígeno, azufre, nitrógeno y fósforo que se fusiona al Anillo A;

X es una cadena de alquileno C_{1-5}, en donde dicha cadena de alquileno C_{1-5} se substituye opcionalmente por uno o más grupos elegidos de =O, =S y halo, y en donde dicha cadena de alquileno C_{1-5} opcionalmente contiene 1-3 heteroátomos elegidos de oxígeno, azufre, nitrógeno y fósforo;

Anillo A es un anillo bicíclico de 8-10 miembros o monocíclico de 5-6 miembros aromático, parcialmente saturado o saturado que tiene 0-5 heteroátomos de anillo elegidos de oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada R^2 se elige independientemente de $-OR^0$, $-C(O)R^0$, -

$C(O)N(R^0)_2$, $-N(R^0)(-V_m-R^+)$, $-S(O)_2-R^0$, $-S(O)_2-N(R^0)_2$, $-(CH_2)_a-N(R^0)(-V_b-R^+)$, $-(CH_2)_a-(-V_b-R^+)$, halo, alquilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo y heterociclilo, en donde dicho alquilo se substituye opcionalmente por uno o más R^7, dicho arilo o heteroarilo se substituye opcionalmente por uno o más R^6, y dicho carbociclilo o heterociclilo se substituye opcionalmente por uno o más R^6; o dos R^2s adyacentes en el Anillo A se toman opcionalmente juntos para formar un anillo de 4-7 miembros aromático, parcialmente saturado o saturado, fusionado que tiene 0-3 heteroátomos elegidos de oxígeno, azufre, nitrógeno y fósforo; o dos R^2s germinales se toman opcionalmente juntos para formar un anillo de 5-6 miembros aromático, parcialmente saturado o saturado, espiro que tiene 0-3 heteroátomos elegidos de oxígeno, azufre y nitrógeno, dicho anillo espiro o fusionado siendo opcionalmente substituido por uno o más grupos elegidos de oxo, alquilo opcionalmente substituido por uno o más R^7, y arilo opcionalmente substituido por uno o más R^6;

961

cada a es independientemente 0-3;

cada b es independientemente 0 o 1;

V es alquilo, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, o $-C(O)-N(R^0)-$ (en donde V se une a R^+ a través del lado a mano derecha del radical como se muestra de aquí en adelante);

R^+ es alquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroaralquilo, en donde dicho alquilo se substituye opcionalmente por uno o más R^7 y dicho aralquilo o arilo es opcionalmente substituido por uno o más R^6;

m es 0 o 1;

n es 0-5;

R^3 es H, halo, $-N(R^0)_2$, $-N(R^0)C(O)R^0$, -CN, $-CF_3$, alquilo opcionalmente substituido por uno o más grupos elegidos de R^7, y –S-arilo opcionalmente substituido por $-(CH_2)_{1-6}-N(R^0)SO_2(R^0)$, carbociclilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde dicho carbociclilo o heterociclilo se substituye opcionalmente por uno o más R^6, y dicho arilo o heteroarilo se substituye opcionalmente por uno o más R^6;

962

Y es $-(CR^4R^5)_p-$, -C(O)-, -C(O)C(O)-, -C(S)-, $-O-(CH_2)_{0-4}-C(O)-$, $-N(R^0)-C(O)-$, $-C(O)-N(R^0)-$, $-N(R^0)-C(S)-$, $-S(O)_t-$, -O-C(=N-CN)-, O-C(=N-R^0)-, -S-C(=N-CN)-, $-N(R^0)-C(=N-CN)-$, -C(=N-CN)-, $-N(R^0)-C[=N-C(O)-R^0]-$, $-N(R^0)-C[=N-S(O)_t-R^0]-$, $-N(R^0)-C(=N-OR^0)-$, $-N(R^0)-C(=N-R^0)-$, $-C(=N-R^0)-$, $-(CH_2)_{0-4}-C(O)-O-$, -C(=N-CN)-O-, -C(=N-R^0)-O-, o -C(=N-CN)-S- cuando Y se une a R^3 a través del lado a mano izquierda del radical;

cada R^4 es independientemente H o alquilo opcionalmente substituido por R^7;

cada R^5 es independientemente elegido de H, $-C(O)-OR^0$, arilo opcionalmente substituido por R^6, $-C(O)-OR^6$, $-C(O)-N(R^0)_2$, $-S(O)_2-N(R^0)_2$, $-S(O)_2-R^0$, y heteroarilo opcionalmente substituido por R^6;

p es 1-5;

t es 1 o 2;

cada R^6 es independientemente elegido de halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^0$, $-SR^0$, $-SCF_3$, $-R^0$, metilenodioxi, etilenodioxi, $-NO_2$, -CN, -

963

$N(R^0)_2$, $-NR^0C(O)R^0$, $-NR^0C(O)N(R^0)_2$, $-NR^0C(S)N(R^0)_2$, $-NR^0CO_2R^0$, $-NR^0NR^0C(O)R^0$, $-NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$, $-NR^0NR^0CO_2R^0$, $-C(O)C(O)R^0$, $-C(O)CH_2C(O)R^0$, $-CO_2R^0$, $-O-C(O)R^0$, $-C(O)R^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-OC(O)N(R^0)_2$, $-S(O)_tR^0$, $-S(O)_t-OR^0$, $-SO_2N(R^0)C(O)R^0$, $-NR^0SO_2N(R^0)_2$, $-NR^0SO_2R^0$, $-C(=S)N(R^0)_2$, $-C(=NH)-N(R^0)_2$, $-C(=N-OR^0)-N(R^0)_2$, $-O-(CH_2)_{0-6}-SO_2N(R^0)_2$, $-(CH_2)_{1-6}NHC(O)R^0$, $-SO_2N(R^0)_2$, $-(CH_2)_{1-6}-OR^0$, $-(CH_2)_{1-6}-SR^0$, $-(CH_2)_{1-6}-CN$, $-(CH_2)_{1-6}-N(R^0)_2$, $-(CH_2)_{1-6}CO_2R^0$, $-C(O)N(R^0)N(R^0)_2$, $-C(O)N(R^0)OH$, $-C(O)N(R^0)SO_2R^0$, $-S(O)_tN(R^0)OR$, y $-(CH_2)_{1-6}-C(O)R^0$, en donde los dos R^0s en el mismo nitrógeno opcionalmente tomados juntos forman un anillo aromático, parcialmente saturado o saturado de 5-8 miembros que tienen 0-4 heteroátomos de anillo adicionales elegidos de oxígeno, nitrógeno, azufre y fósforo;

cada R^7 se selecciona independientemente de halógeno, $-CF_3$, $-R^0$, $-OR^0$, $-SR^0$, arilo opcionalmente substituido por R^6, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^0)_2$, $-NR^0C(O)R^0$, $-NR^0C(O)N(R^0)_2$, $-N(R^0)C(S)N(R^0)_2$, $-NR^0CO_2R^0$, $-NR^0NR^0C(O)R^0$, $-NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$, $-NR^0NR^0CO_2R^0$, $-C(O)C(O)R^0$, $-C(O)CH_2C(O)R^0$, $-CO_2R^0$, $-C(O)R^0$, $-C(O)N(R^0)-N(R^0)_2$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-C(O)NR^0SO_2R^0$, $-OC(O)N(R^0)_2$, $-S(O)_tR^0$, $-NR^0SO_2N(R^0)_2$, $-NR^0SO_2R^0$, $-C(=S)(R^0)_2$, $C(=NH)-N(R^0)_2$, $-(CH_2)_{1-6}-C(O)R^0$, $-SO_2N(R^0)_2$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $-(CH_2)_{1-6}-SR^0$, metilenodioxi, etilenodioxi, $-(CH_2)_{1-6}=CN$, $-(CH_2)_{1-6}-N(R^0)_2$, $-S(O)_tN(R^0)OR^0$, $-(CH_2)_{1-6}-C(O)R^0$, $-C(=N-OR^0)-N(R^0)_2$, $-O-(CH_2)_{0-6}-SO_2N(R^0)_2$, y $-(CH_2)_{1-6}-NHC(O)R^0$, en donde los dos R^0s en el mismo nitrógeno opcionalmente tomados juntos forman un anillo aromático, parcialmente saturado o saturado de 5-8

miembros que tienen 0-4 heteroátomos de anillo adicionales elegidos de oxígeno, nitrógeno, azufre y fósforo;

964

cada R^8 se elige independientemente de R^7, =O, =S, =N(R^0), y =N(CN);

cada R^0 se elige independientemente de R*, -C(O)-aralquilo, -$S(O)_t$-heteroarilo, carbociclilalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, y heterociclilalquilo, en donde cada miembro de R^0 excepto H es opcionalmente substituido por uno o más grupos elegidos de R*, -OR*, $N(R^*)_2$, =O, =S, halo, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, -C(O)R*, $-CO_2R^*$, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -O-arilo, aralquilo, -$S(O)_t$-arilo, $-NR^*SO_2R^*$, $-NR^*C(O)R^*$, $-NR^*C(O)N(R^*)_2$, $-N(R^*)C(S)N(R^*)_2$, $-NR^*CO_2R^*$, $-NR^*NR^*C(O)R^*$, $-NR^*NR^*C(O)N(R^*)_2$, $-NR^*NR^*CO_2R^*$, $-C(O)C(O)R^*$, $-C(O)CH_2C(O)R^*$, $-C(O)N(R^*)N(R^*)_2$, $-C(O)N(R^*)_2$, $-C(O)NR^*SO_2R^*$, $-OC(O)N(R^*)_2$, -$S(O)_tR^*$, $-NR^*SO_2N(R^*)_2$, y $-SO_2N(R^*)_2$; en donde los dos R*s en el mismo nitrógeno opcionalmente tomados juntos forman un anillo aromático, parcialmente saturado o saturado de 5-8 miembros que tienen 0-4 heteroátomos de anillo adicionales elegidos de oxígeno, nitrógeno, azufre y fósforo; y

cada R* es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo.

2. El compuesto según la reivindicación 1 teniendo una o más de las características seleccionadas del grupo que consiste de:

(a) R^1 es alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en

965

donde dicho alquilo es opcionalmente substituido por uno o más R^7, dicho arilo o heteroarilo se substituye opcionalmente por uno o más R^8, y dicho heterociclilo se substituye opcionalmente por uno o más R^8;

(b) X es una cadena de alquileno C_{1-5} opcionalmente substituida por uno o más grupos elegidos de =O y halo;

(c) Anillo A es un anillo biciclico de 8-10 miembros que tiene 0-5 heteroátomos de anillo elegidos de oxígeno, azufre y nitrógeno.

(d) R^2 es arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde dicho arilo o heteroarilo se substituye opcionalmente por uno o más R^8 y dicho heterociclilo se substituye opcionalmente por uno o más R^8;

(e) Y es $C(R^0)[C(O)OR^0]$-, -C(O)-, -O-C(O)-, $-N(R^0)-C(O)$-, $-S(O)_2$-, -O-C(=N-CN)-, -S-C(=N-CN)-, $-N(R^0)-C(=N-CN)$-, -C(=N-CN)-, $-N(R^0)-C(S)$-, $-N(R^0)-C(=N-OR^0)$-, $-N(R^0)-C[=N-S(O)_1R^0]$, $-O-C(=N-R^0)$-, $-N(R^0)-C[=N-C(O)-R^0]$, $-N(R^0)-C(=N-R^0)$-, o $-C(=N-R^0)$-; en donde cada R^0 es independientemente R^* y m es 1; y

(f) R^3 es alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, en donde dicho alquilo es opcionalmente substituido por uno o más R^7, dicho arilo o heteroarilo es opcionalmente substituido por uno o más R^8, y dicho heterociclilo o carbociclilo es opcionalmente substituido por uno o más R^8.

3. El compuesto según la reivindicación 2, caracterizado porque:

(a) R^1 es arilo opcionalmente substituido por uno o más

R^6;

(b) X es una cadena de alquileno C_2 opcionalmente substituida por uno o más grupos elegidos de =O y halo;

(c) Anillo A es un anillo biciclico de 8-9 miembros que tiene un nitrógeno de anillo y 0-4 heteroátomos de anillo adicionales elegidos de oxígeno, azufre y nitrógeno;

(d) R^2 es heteroarilo opcionalmente substituido por uno o más R^6, o heterocicllo opcionalmente substituido por uno o más R^6;

(e) Y es-$C(R^0)[C(O)OR^0]$-, -CH(COOH)-, -C(O)-, -O-C(O)-, $S(O)_t$, -$N(R^0)$-C(O)-, -O-C(=N-CN)-, o -$N(R^0)$-C(S)-; en donde cada R^0 es independientemente R^* y m es 1; y

(f) R^3 es alquilo opcionalmente substituido por uno o más R^7, arilo o heteroarilo en donde dicho arilo o heteroarilo es opcionalmente substituido por uno o más R^6.

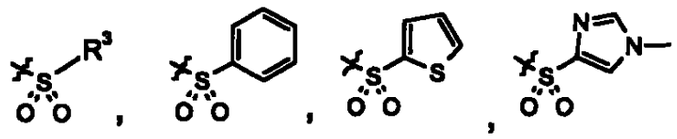
4. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es arilo opcionalmente substituido.

5. El compuesto según la reivindicación 4, caracterizado porque R^1 es fenilo mono- o di-substituido con halógeno.

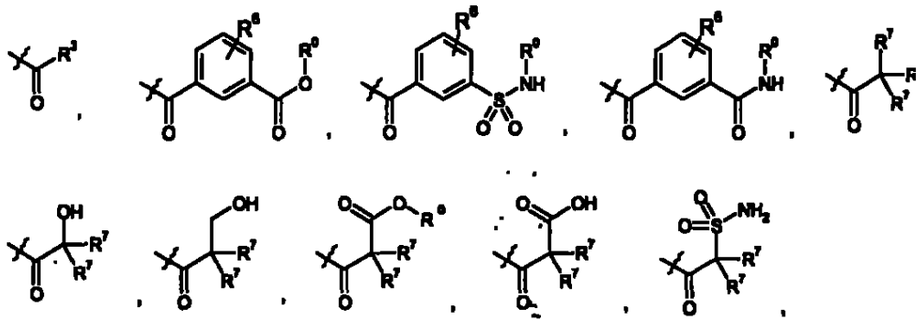
6. El compuesto según la reivindicación 5, caracterizado porque R^1 es fenilo substituido con F.

7. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque m es 1, Y se selecciona del grupo que consiste de

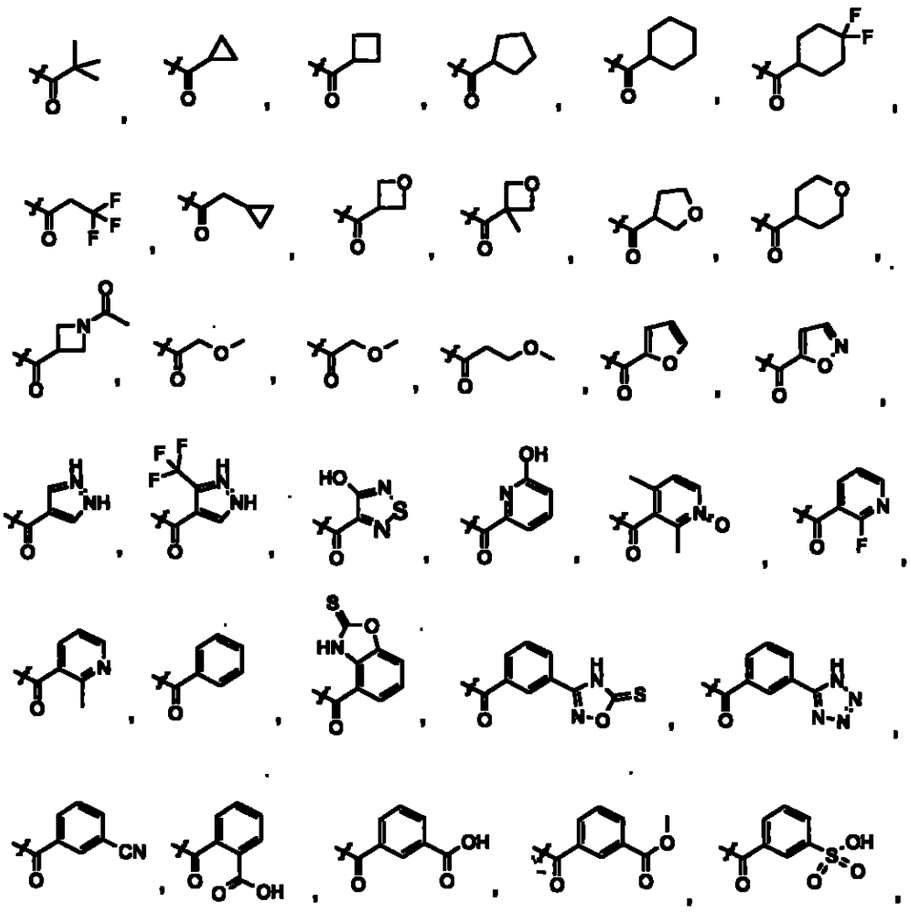
967



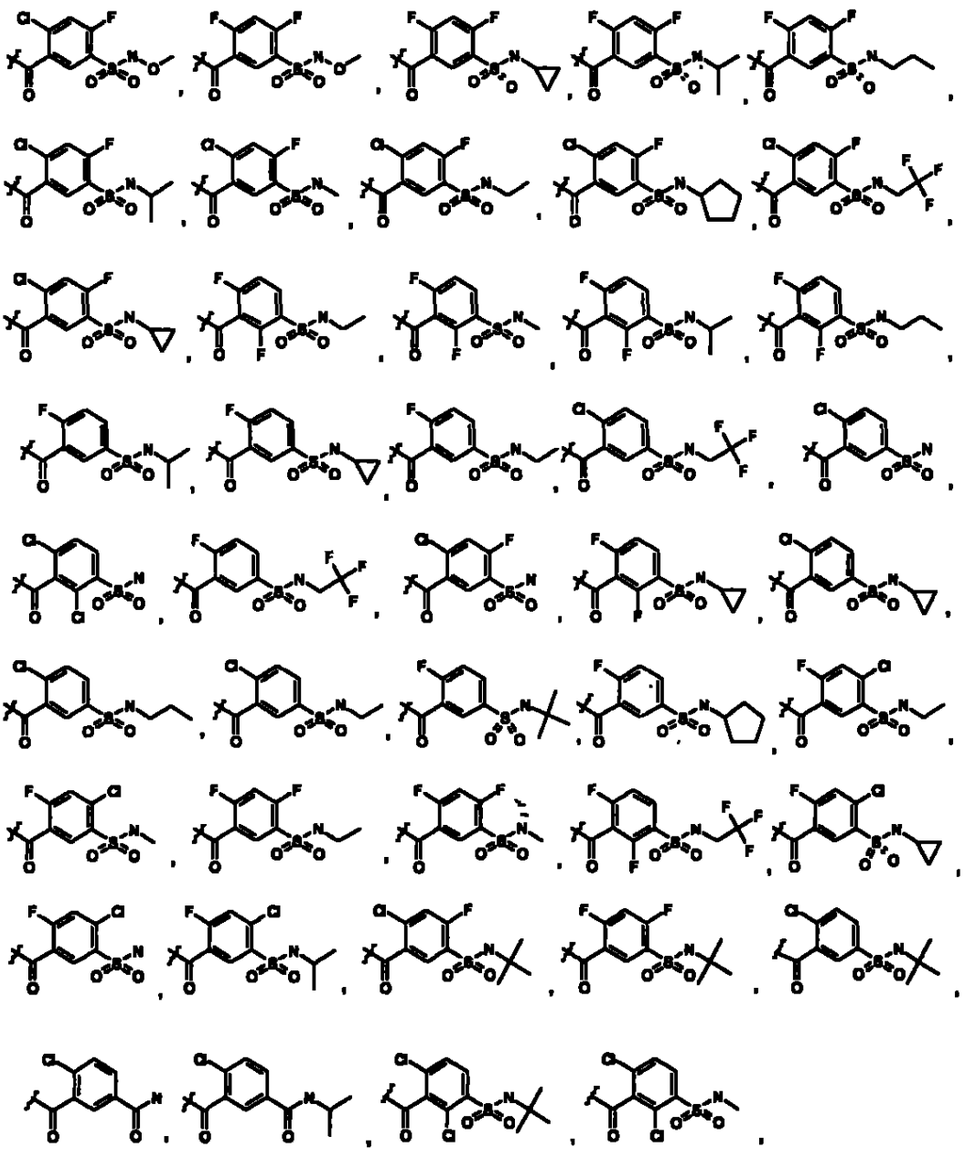
8. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque m es 1, y Y-R^3 se selecciona del grupo que consiste de



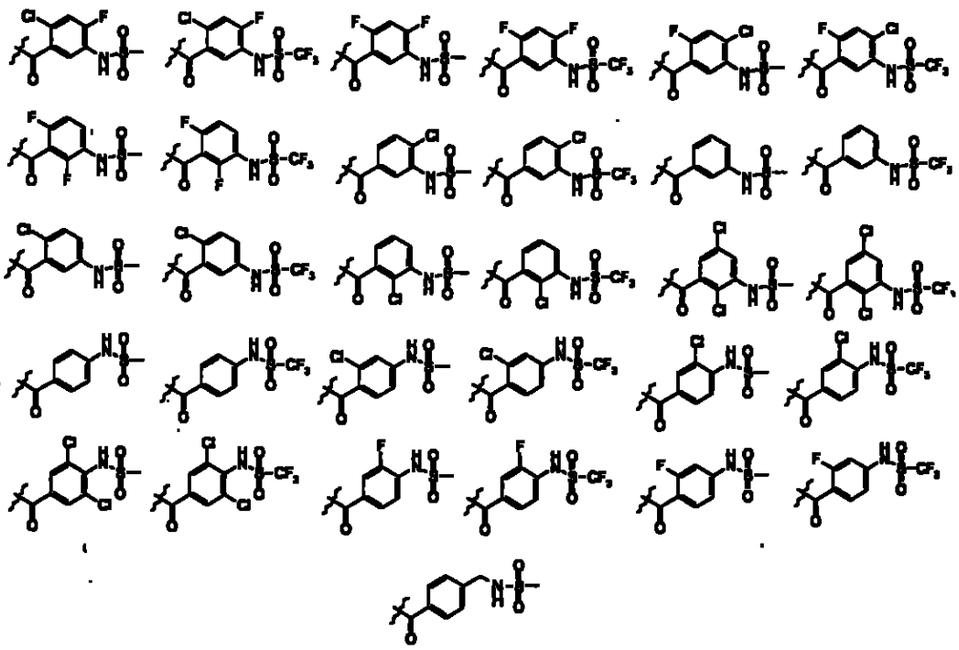
968

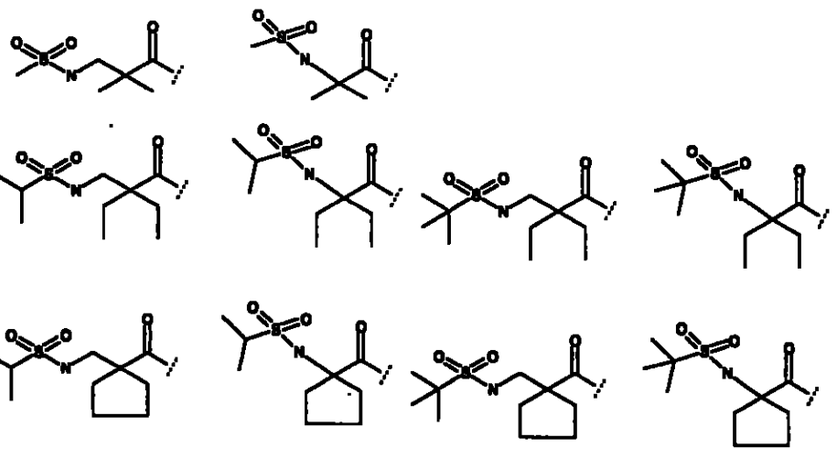


969

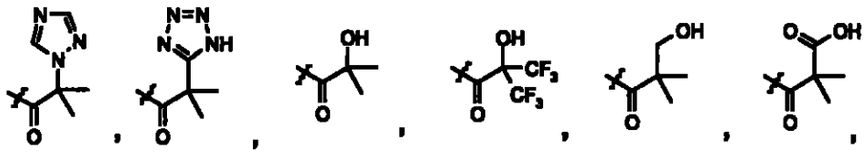


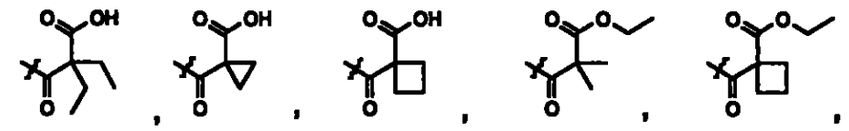
970

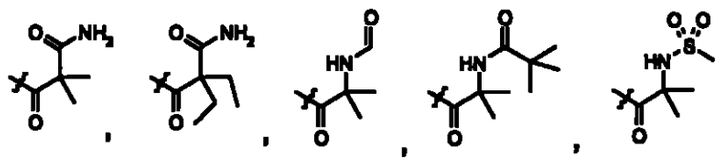


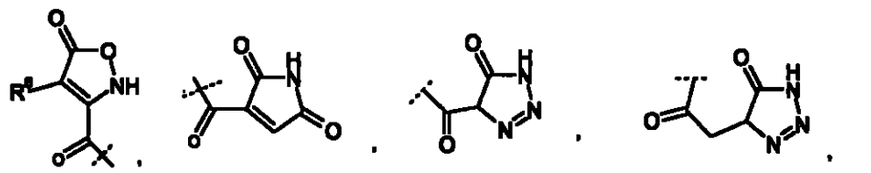


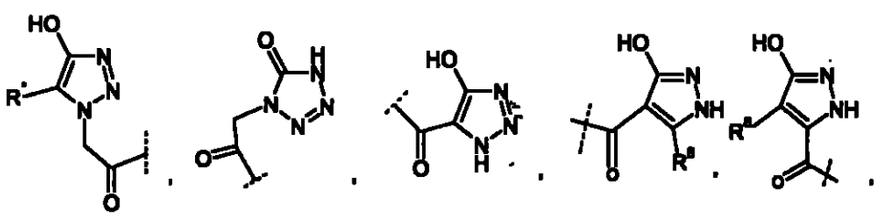
971

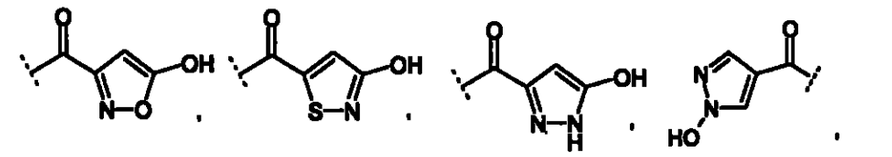


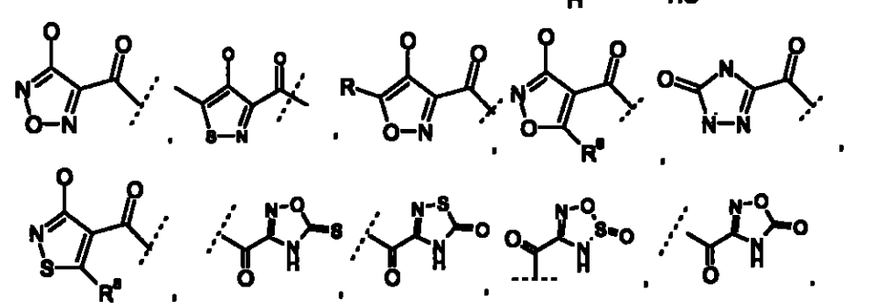




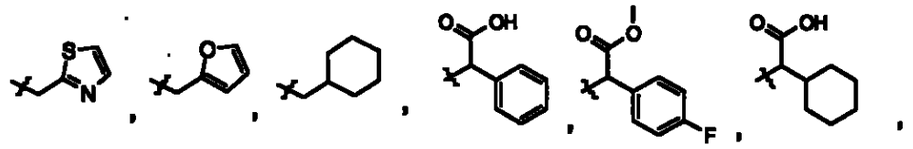


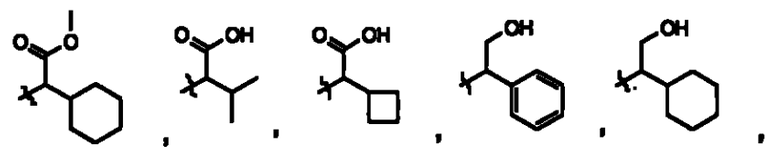


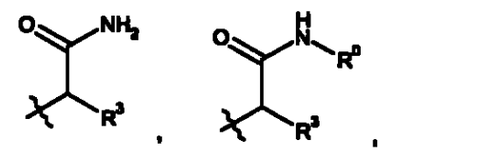


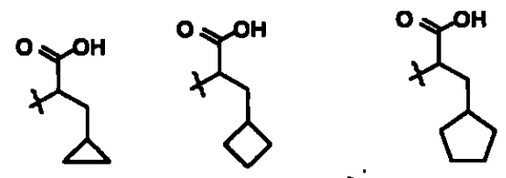


9. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque m es 1, Y-R^3 se selecciona del grupo que consiste de 972



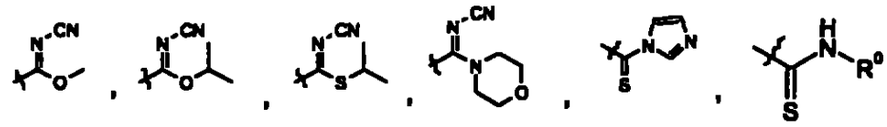






10. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque m es 0, R^3 se une directamente a N, y R^3 es arilo opcionalmente substituido, alquilo opcionalmente substituido, cicloalquilo opcionalmente substituido, heteroarilo opcionalmente sbstituido, o heterociclilo opcionalmente substituido.

11. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque m es 1, Y-R^3 se selecciona del grupo que consiste de



973

12. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque m es 1, Y es –C(O)O-1 y R^3 es alquilo opcionalmente substituido o arilo opcionalmente substituido.

13. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque X es $–(CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2)-$ o $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$.

14. El compuesto según la reivindicación 13, caracterizado porque X se substituye opcionalmente por uno o más halógeno u oxo.

15. El compuesto según la reivindicación 14, caracterizado porque X es disubstituido con halógeno.

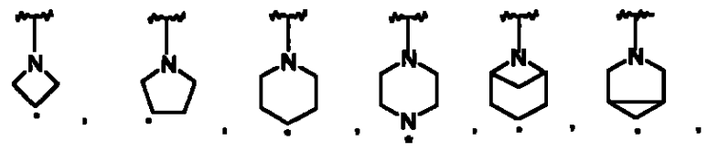
16. El compuesto según la reivindicación 15, caracterizado porque X es disubstituido con fluoro.

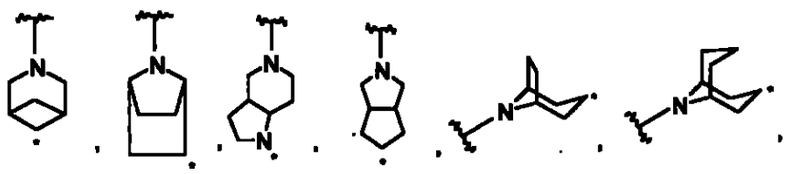
17. El compuesto según la reivindicación 16, caracterizado porque X es $–(CF_2-CH_2)-$.

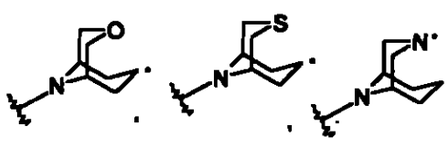
18. El compuesto según la reivindicación 13, caracterizado porque X opcionalmente tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, fósforo, azufre y nitrógeno.

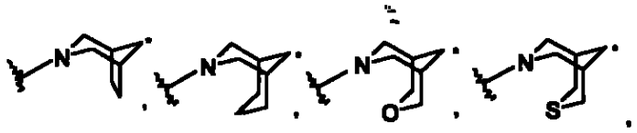
19. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque el anillo A se selecciona de, en donde el astérico (*) indica el(los) punto(s) preferidos, pero no limitante(s) de substituición.

974

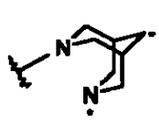






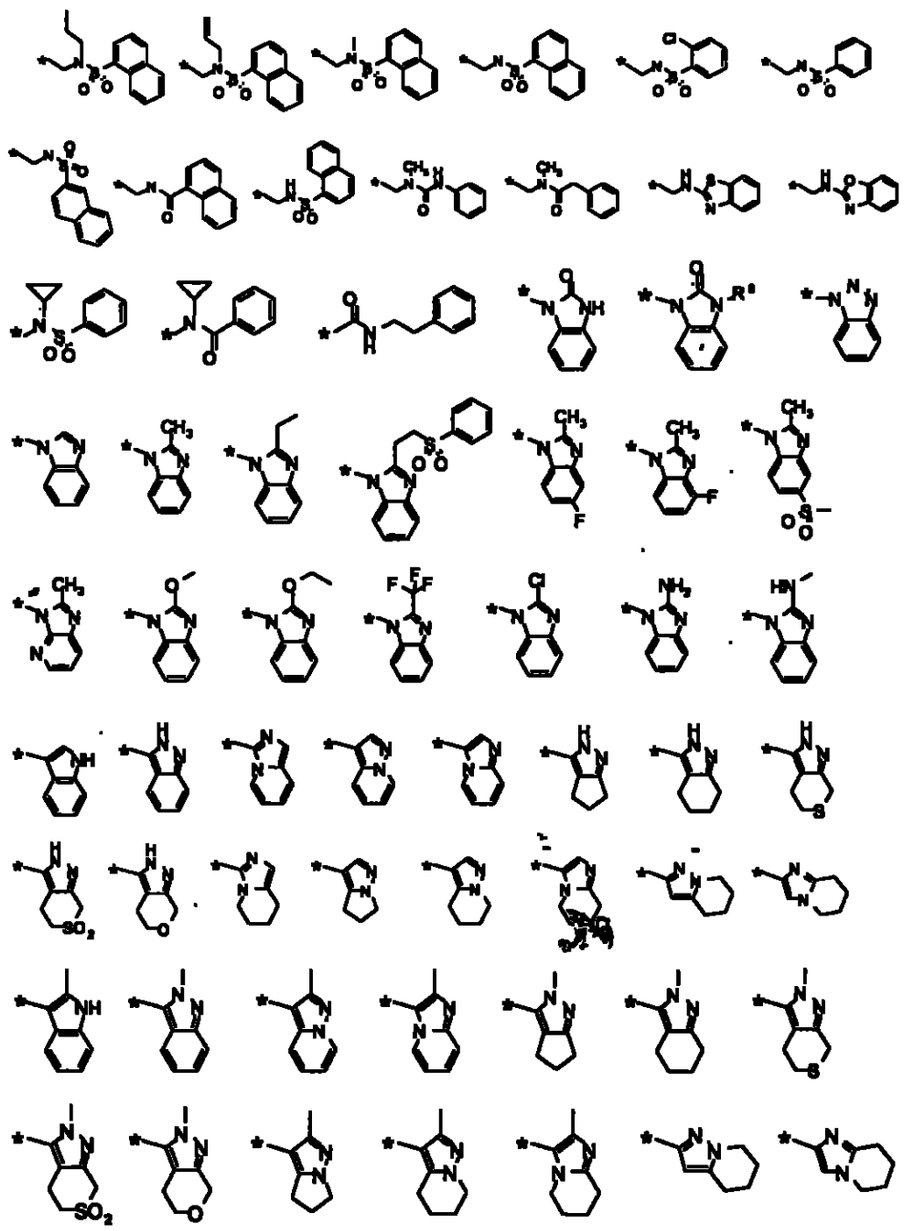


y

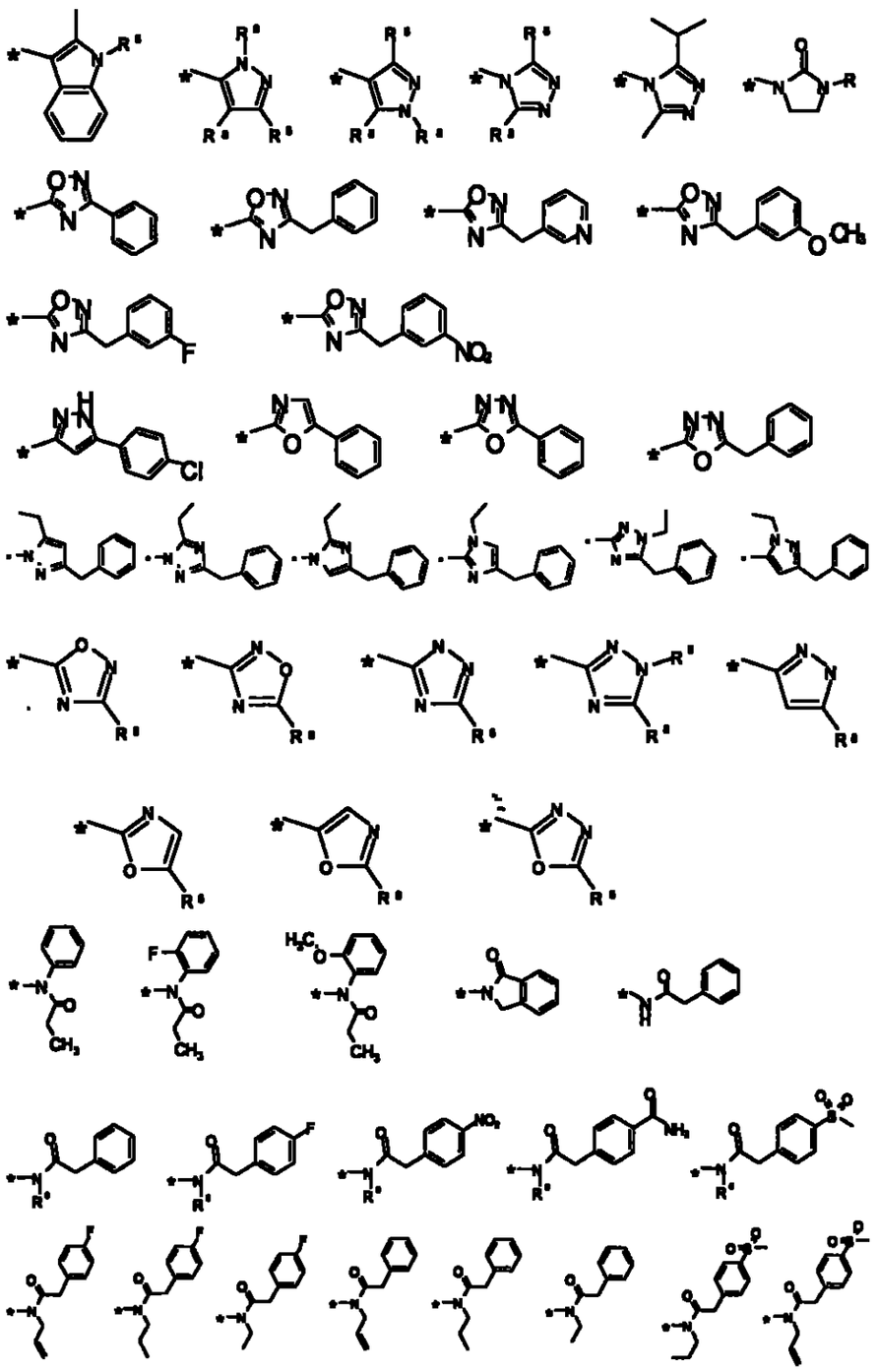


20. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque cada R^2, con un asterisco indicando un punto de substitución de anillo A, se selecciona independientemente del grupo que consiste de

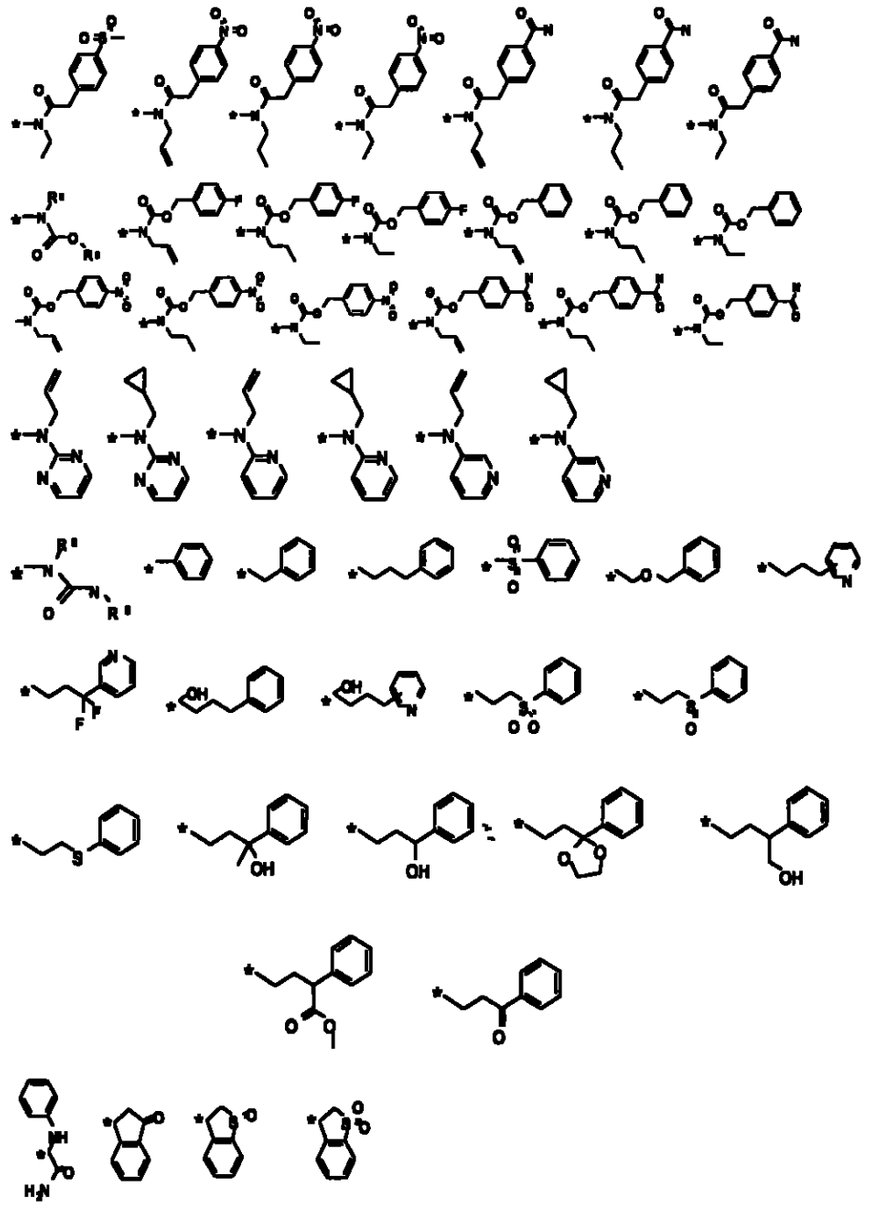
975



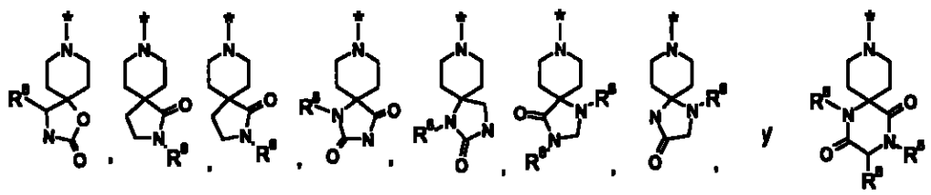
976



977



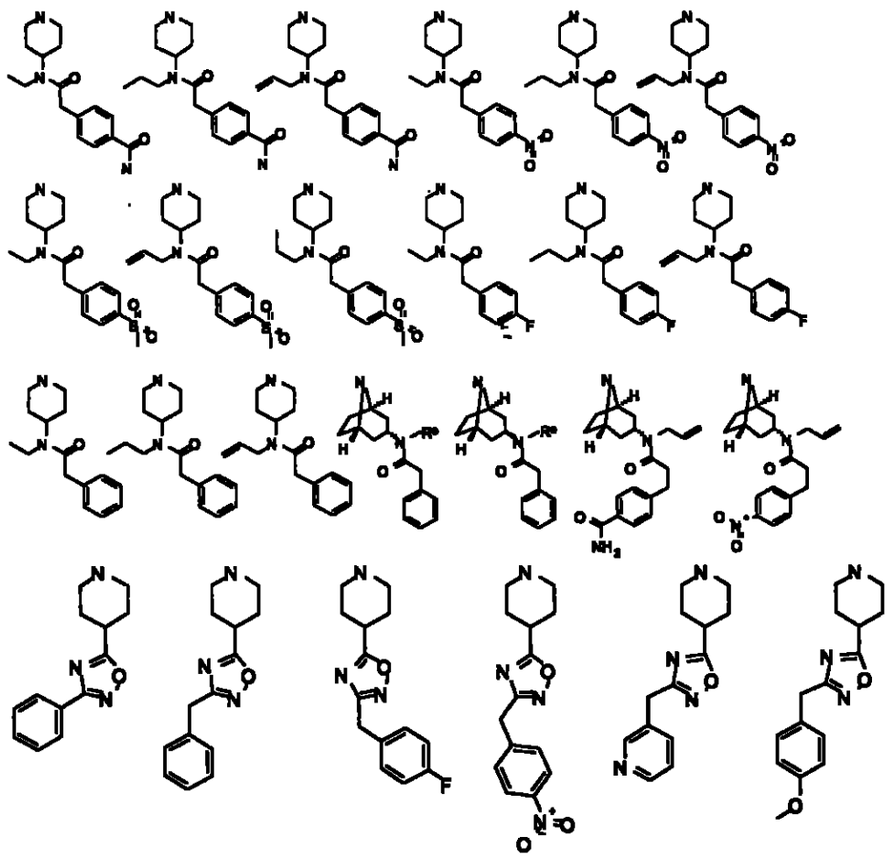
21. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque el anillo A, con dos R^2s germinales, se selecciona del grupo que consiste de



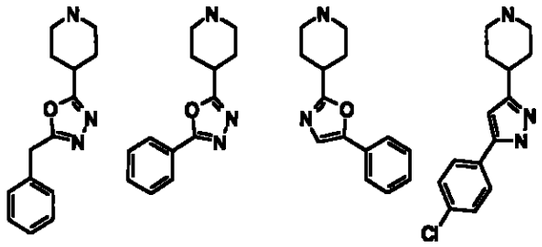
978

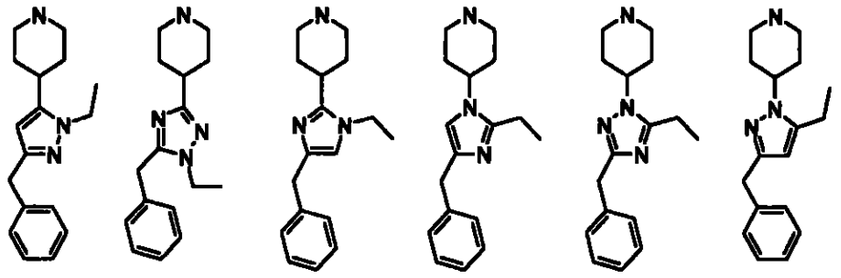
22. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque el anillo A es tropano o piperidina, ya sea opcionalmente substituido con uno o más R^2.

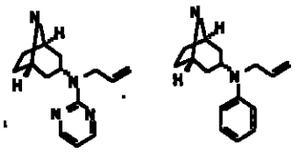
23. El compuesto según la reivindicación 22, caracterizado porque el anillo A en combinación con R^2 es

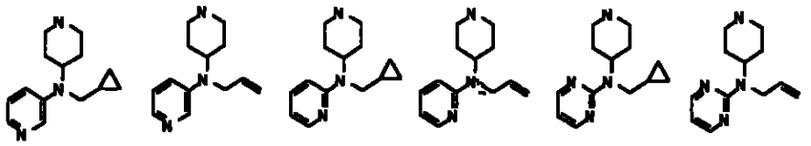


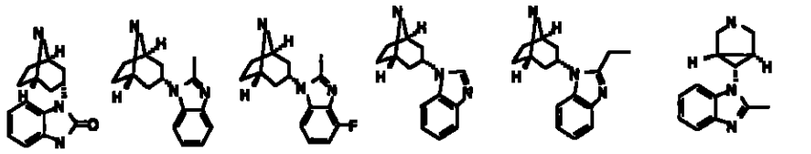
979

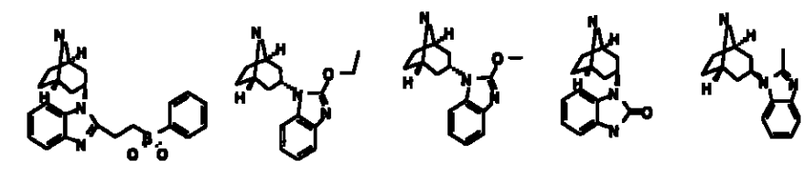




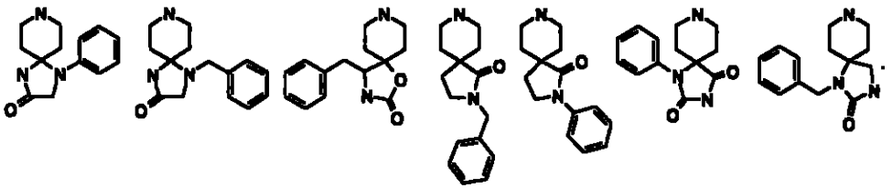


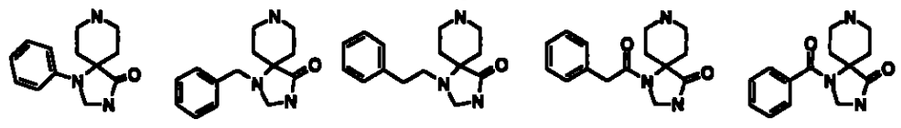


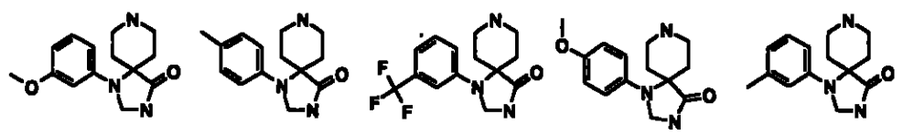


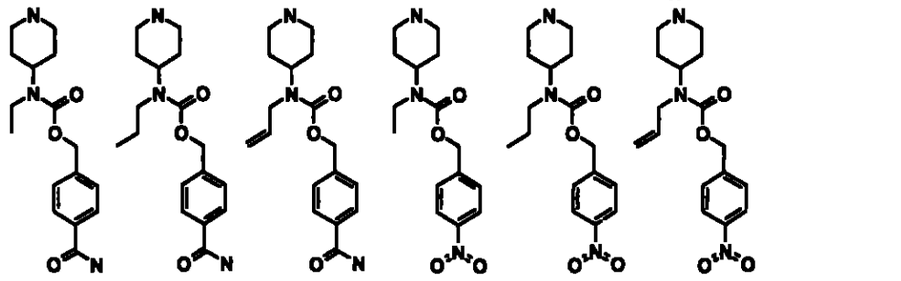


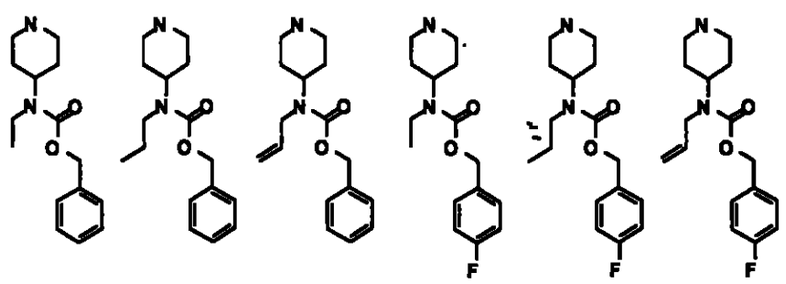
980

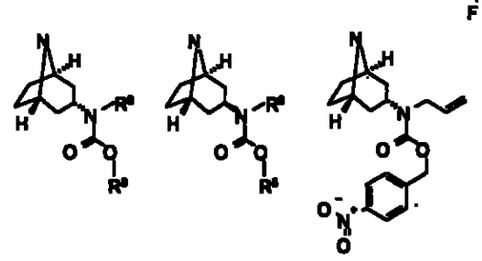




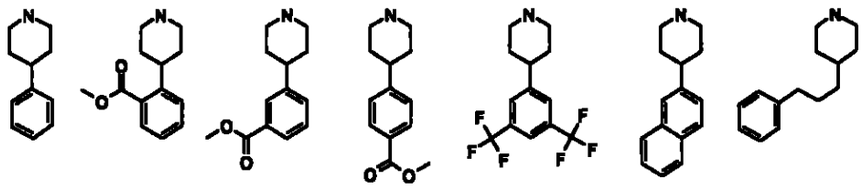


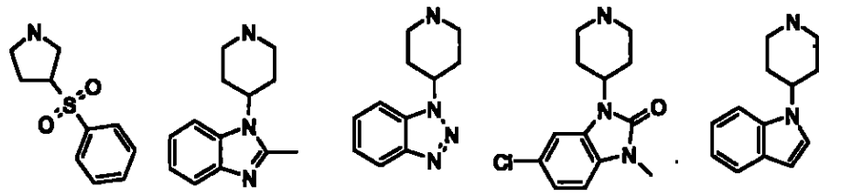


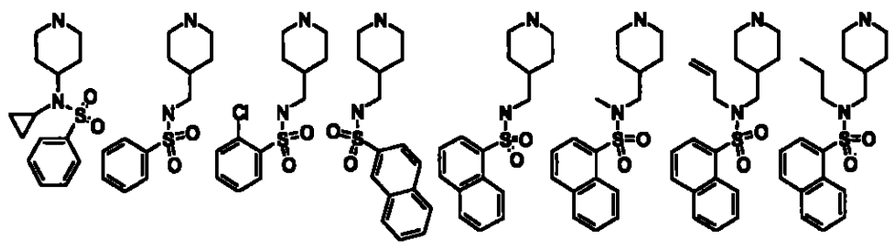


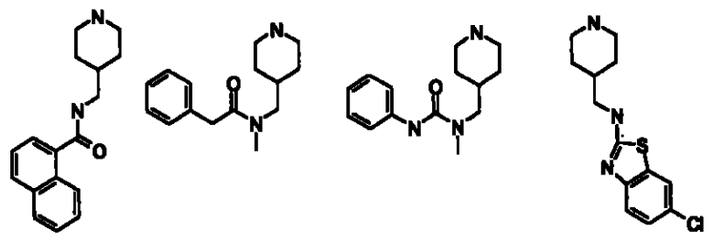


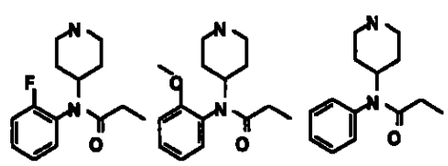
981

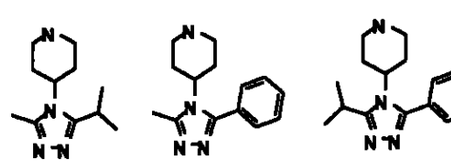


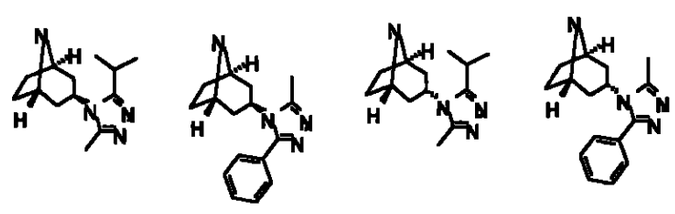




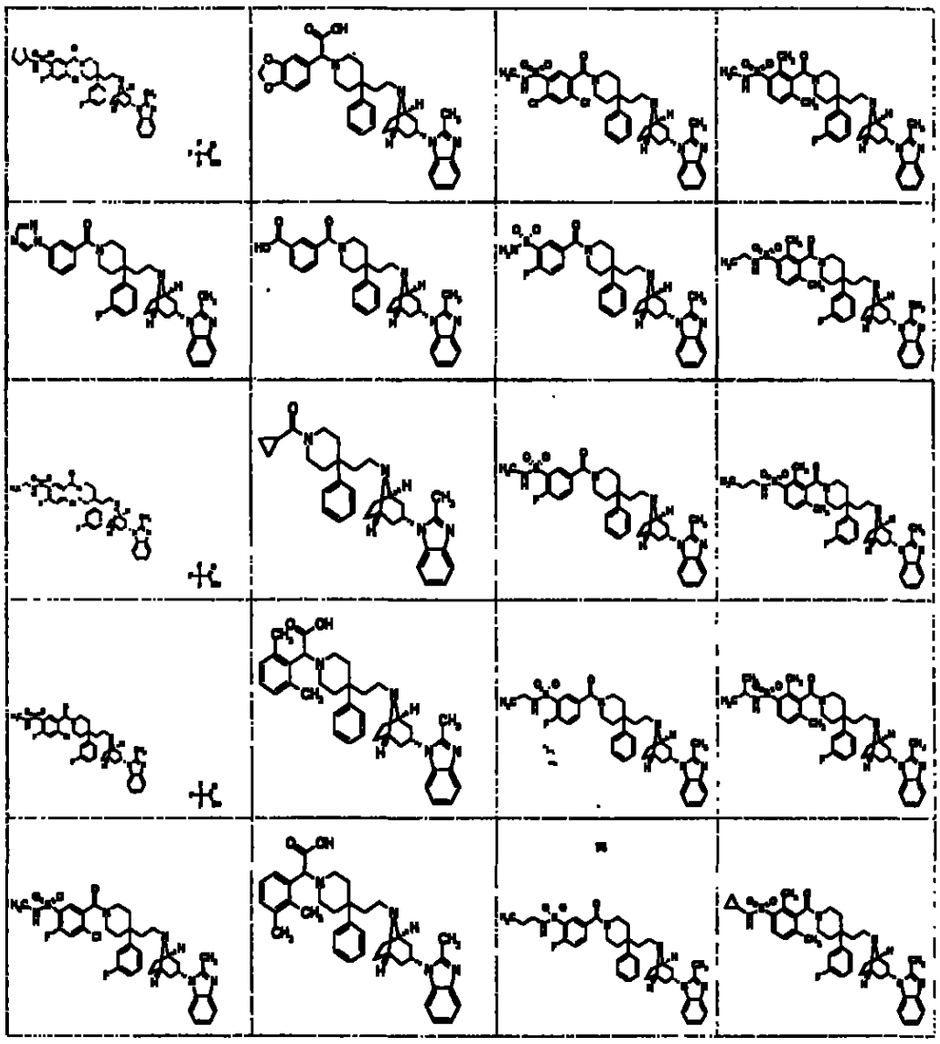




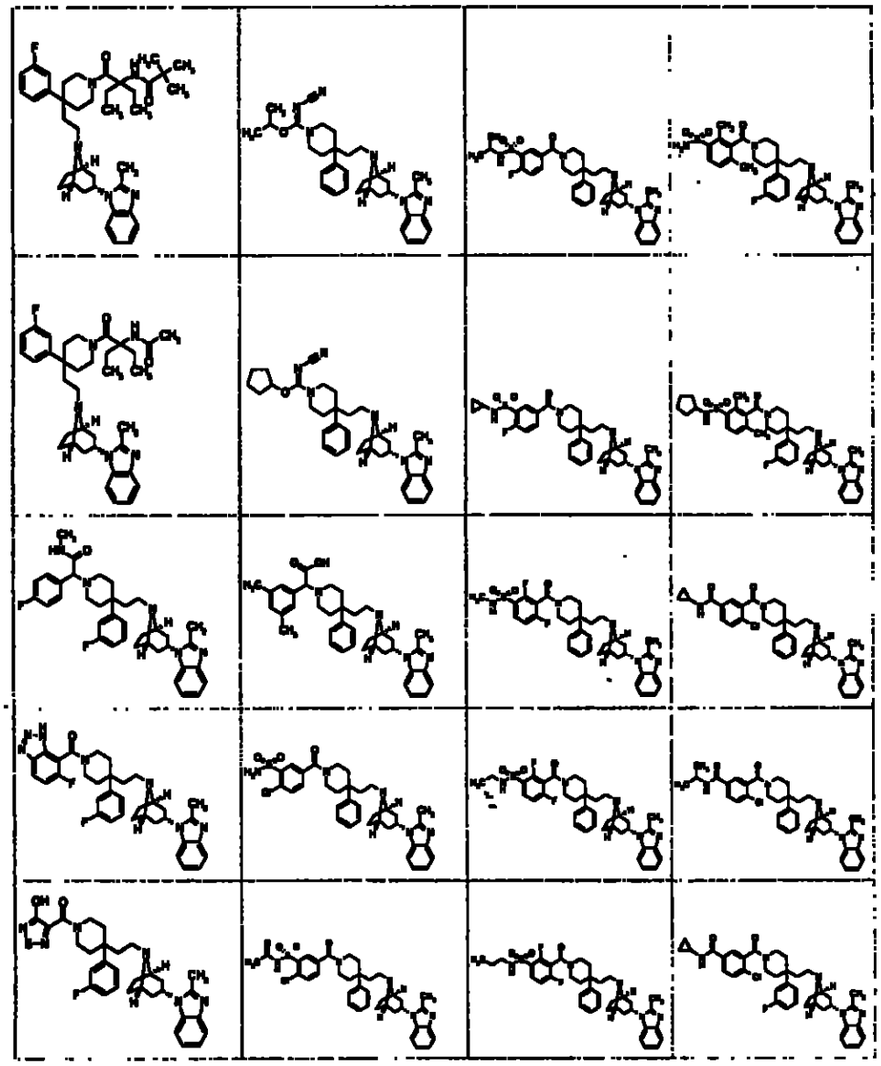




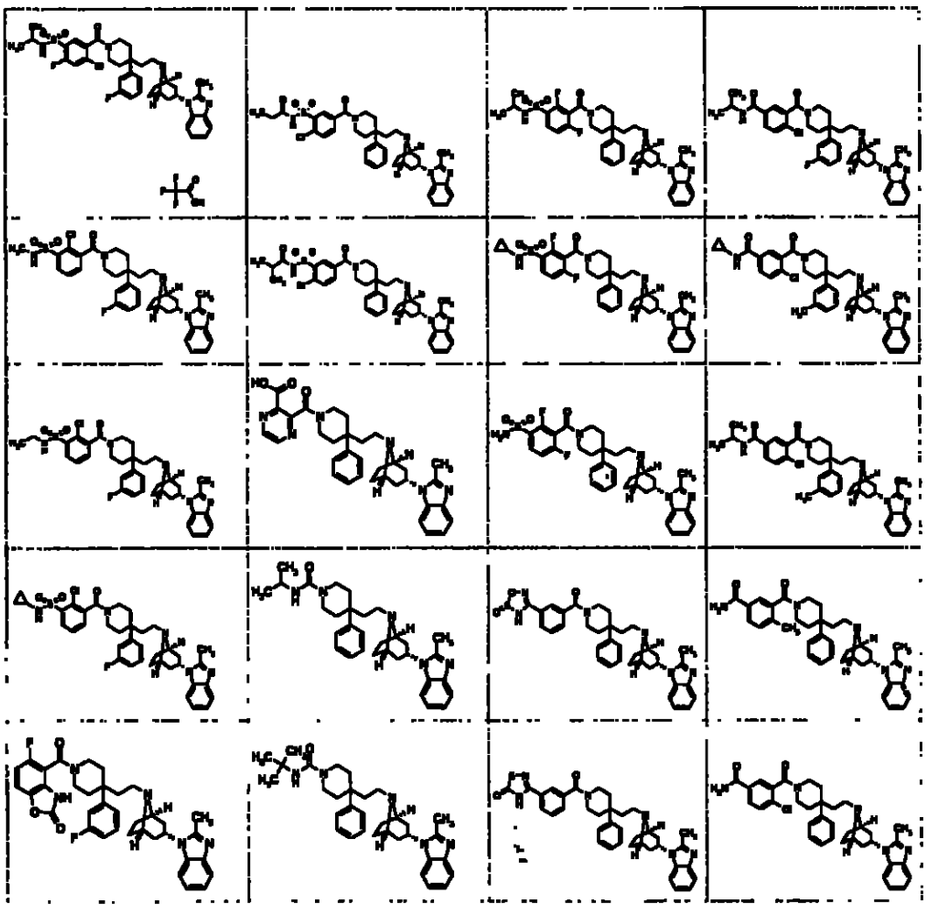
24. El compuesto según la reivindicación ~~1~~, seleccionado entre el grupo que consiste de: 982



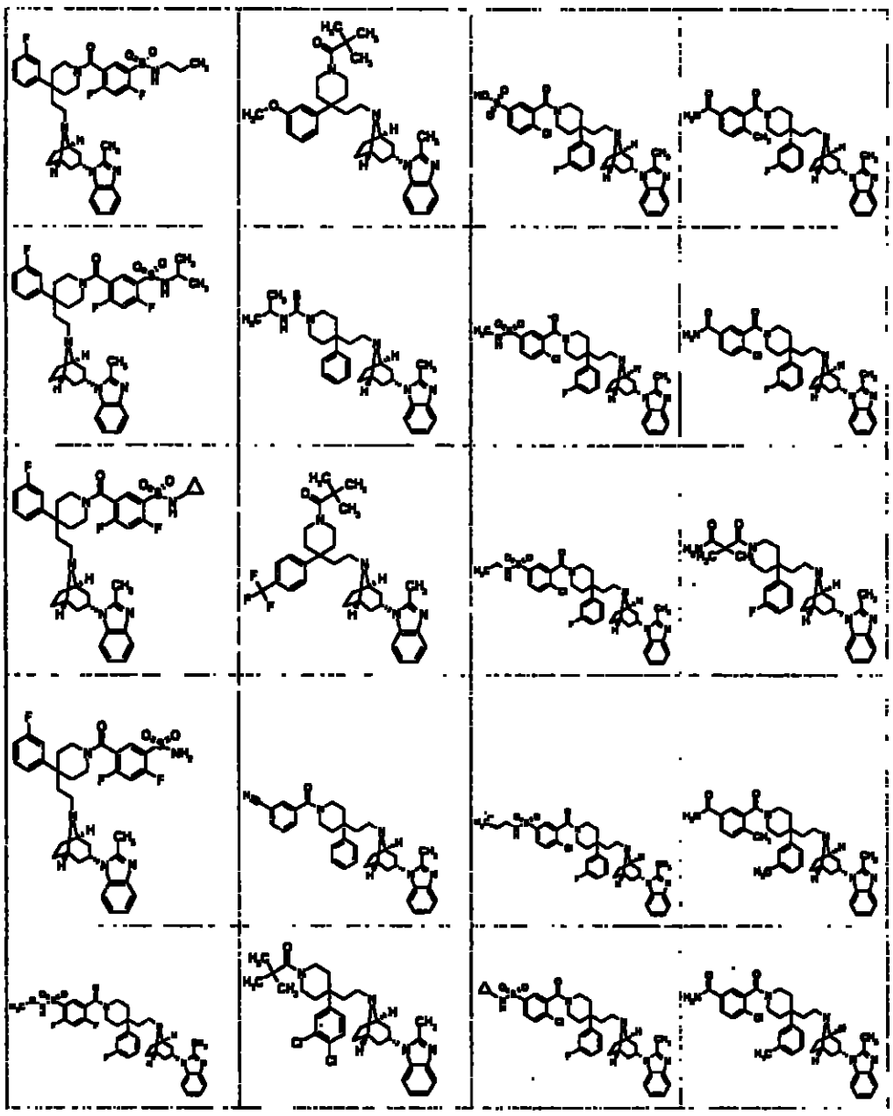
983



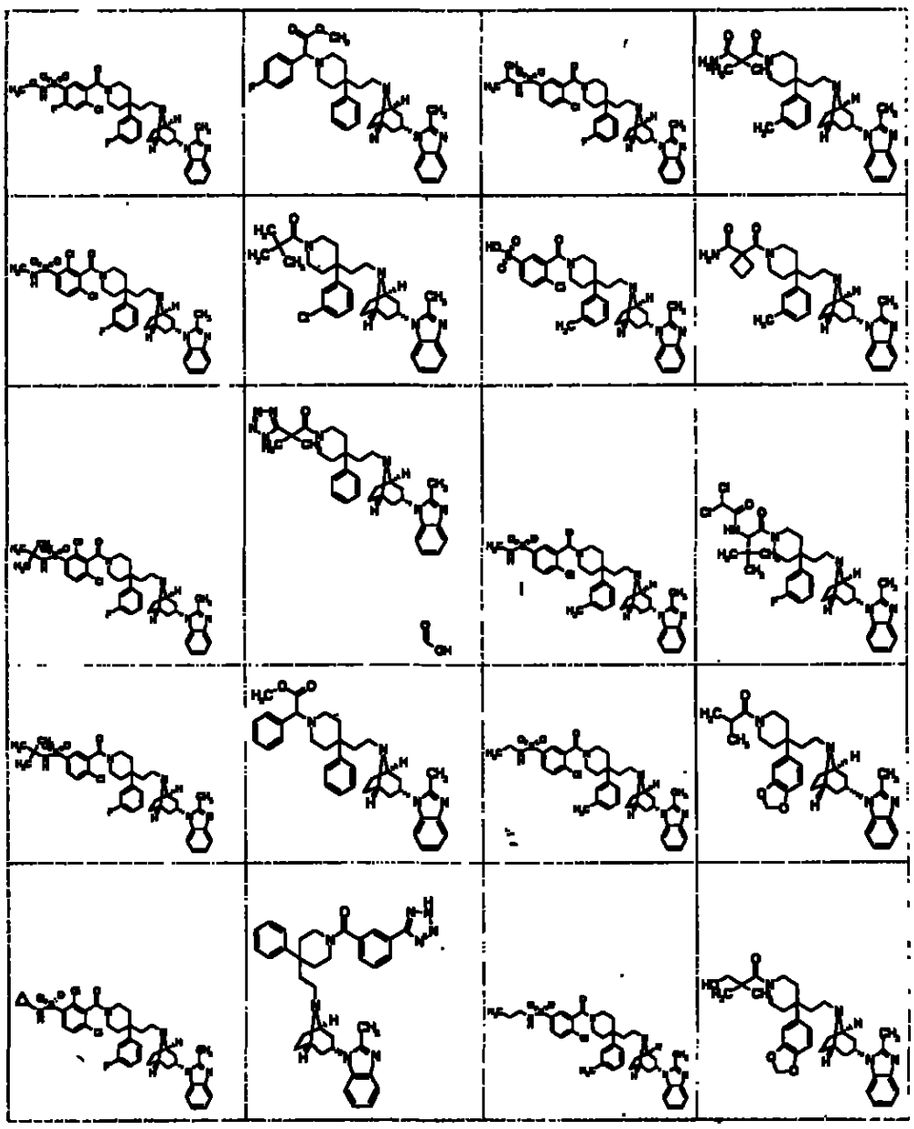
984



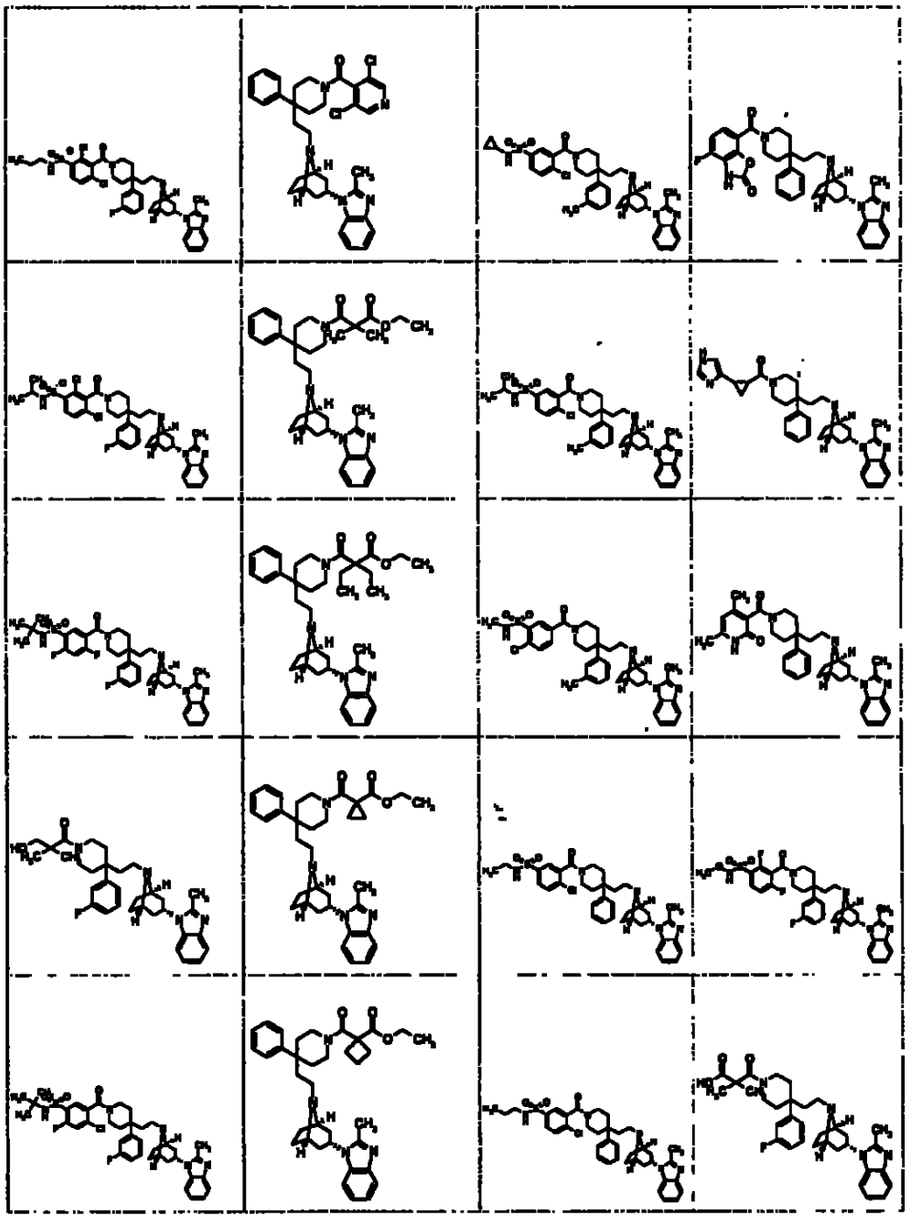
985



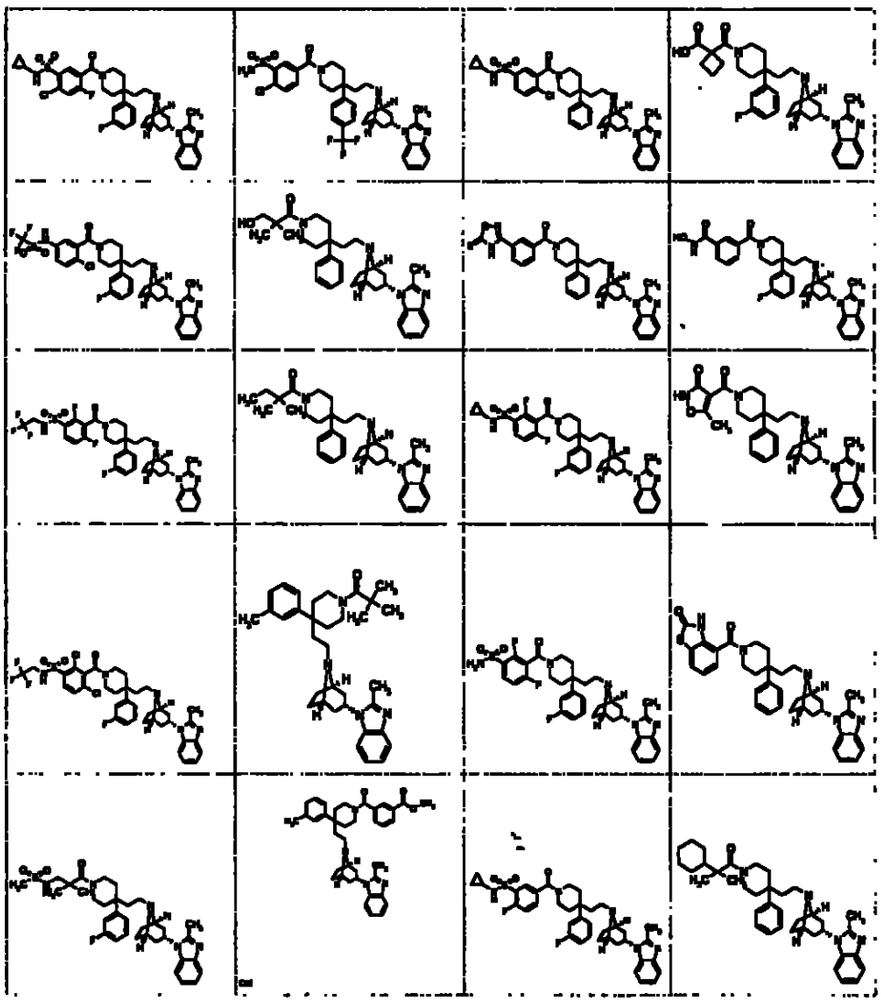
986



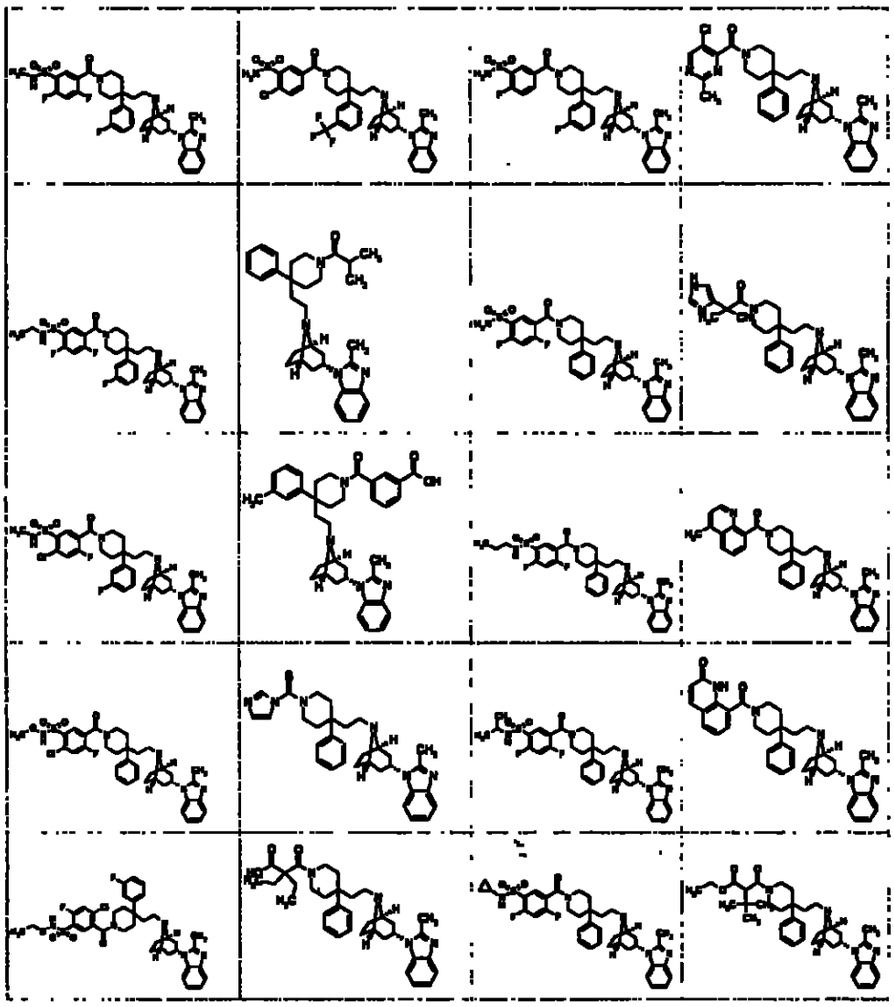
987



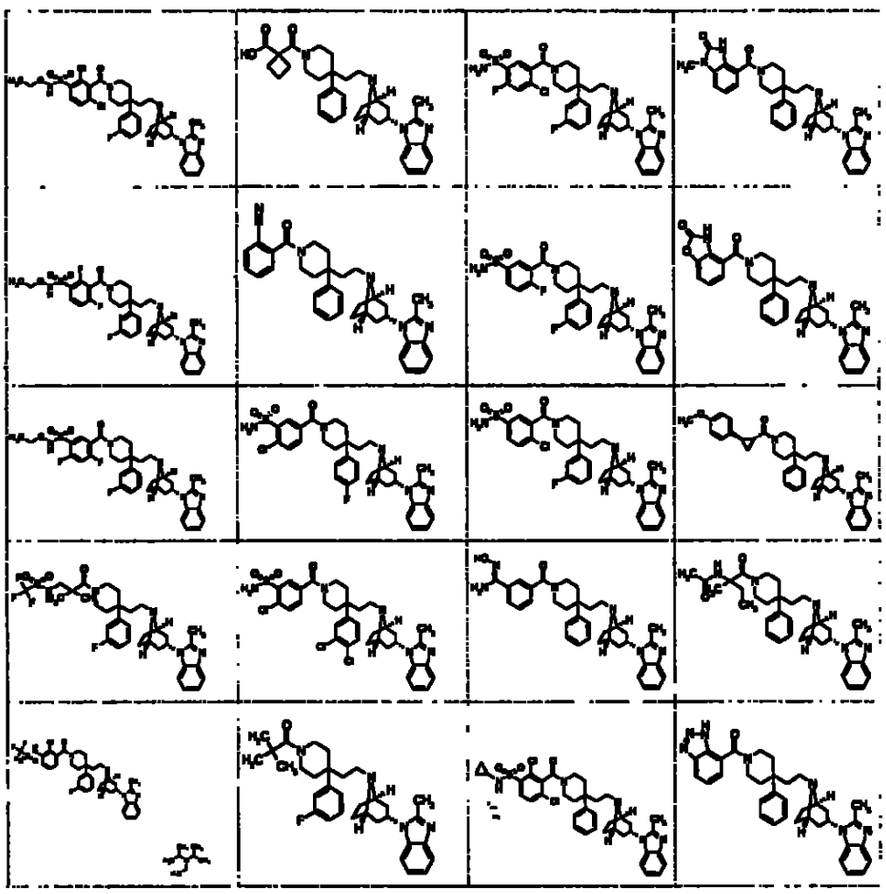
988



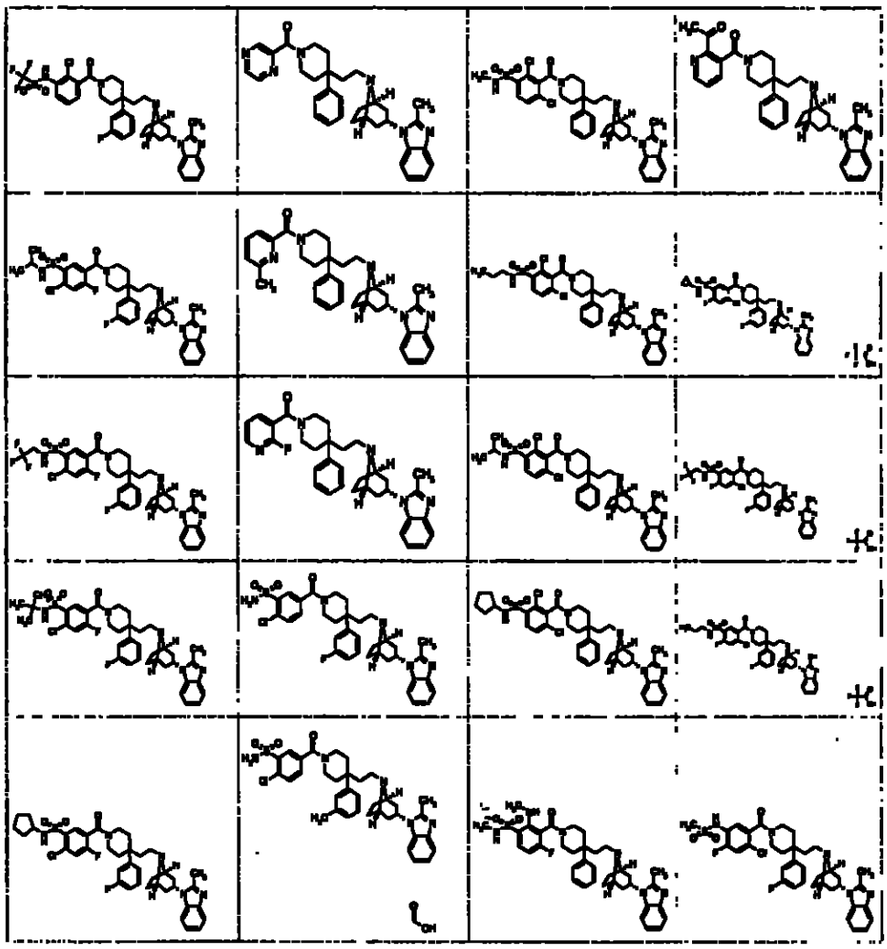
989

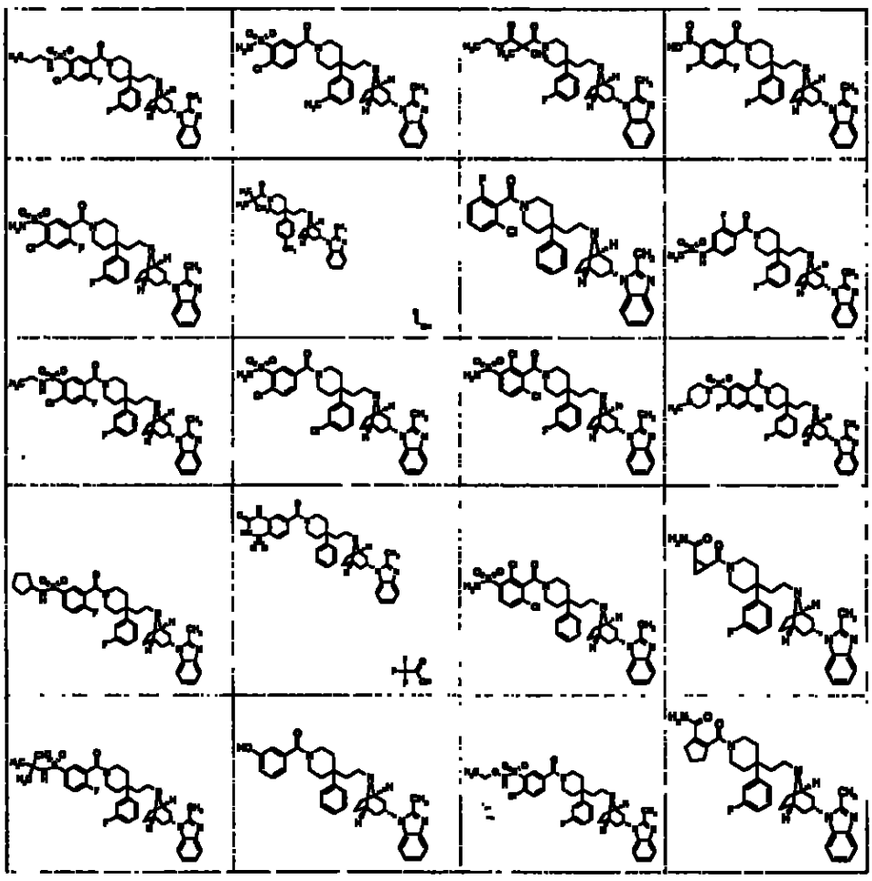


990



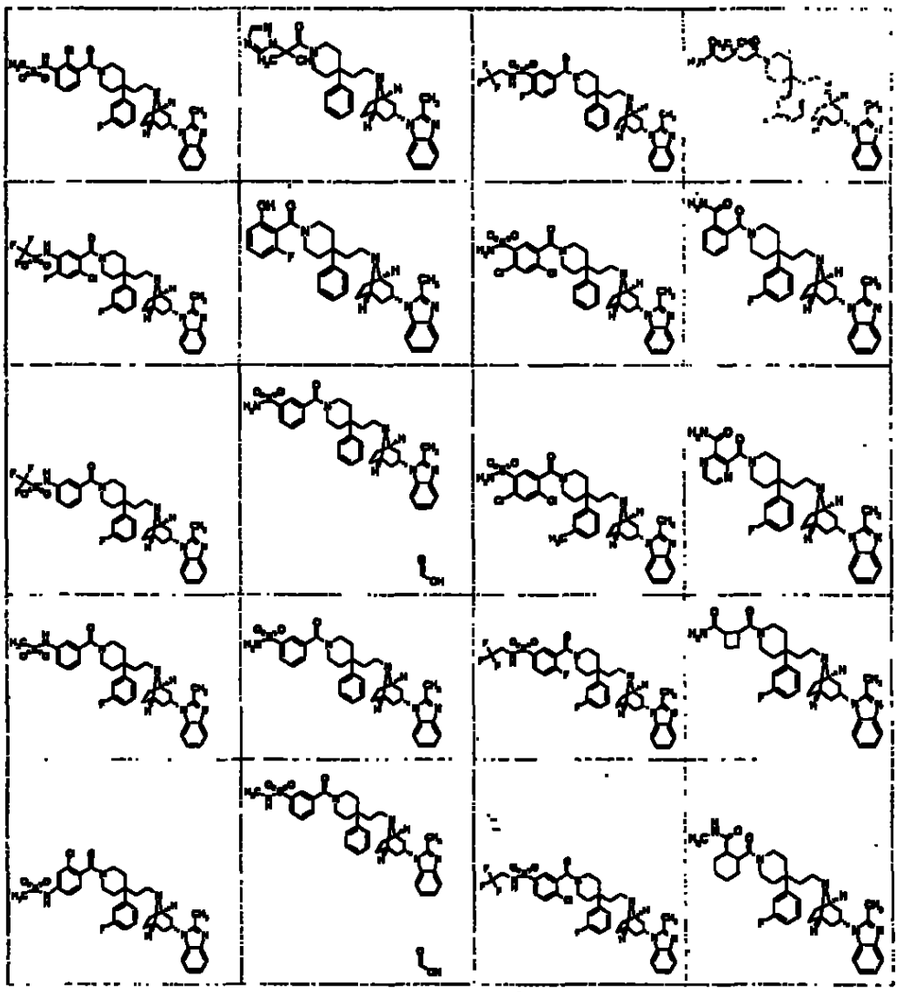
991



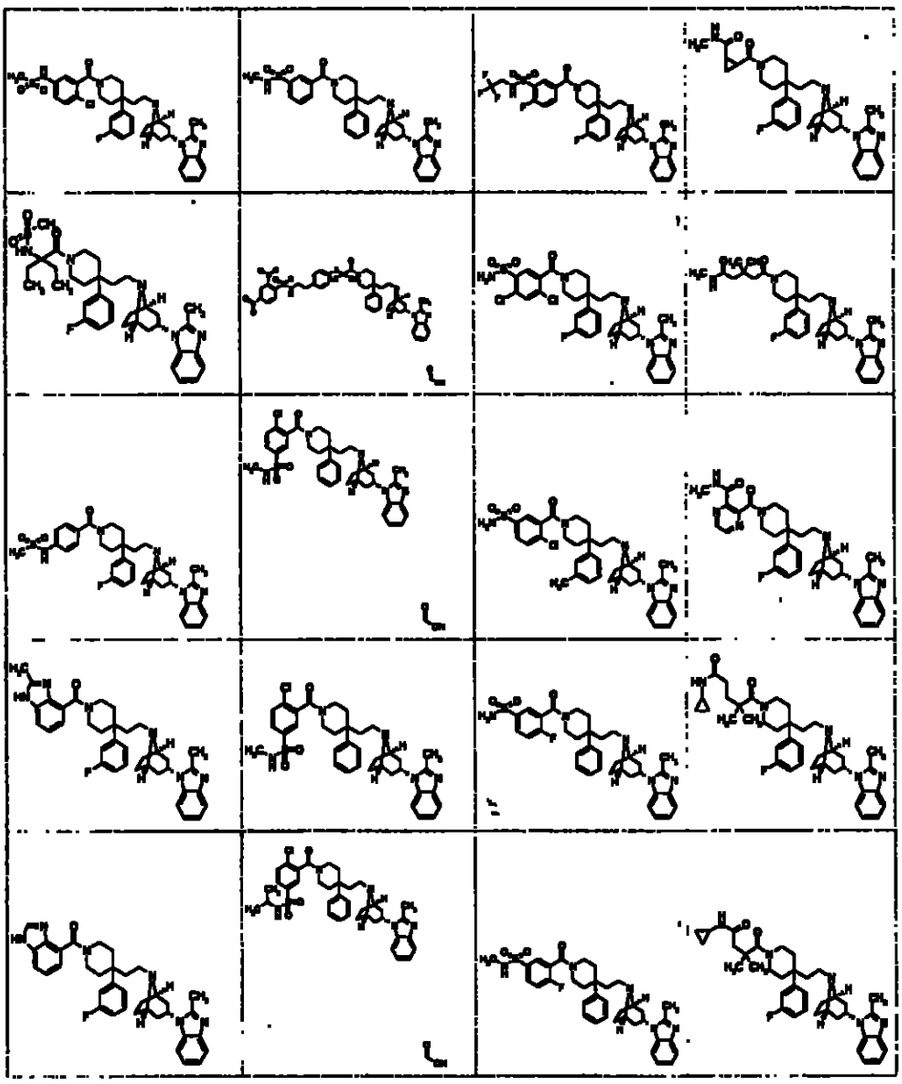


992

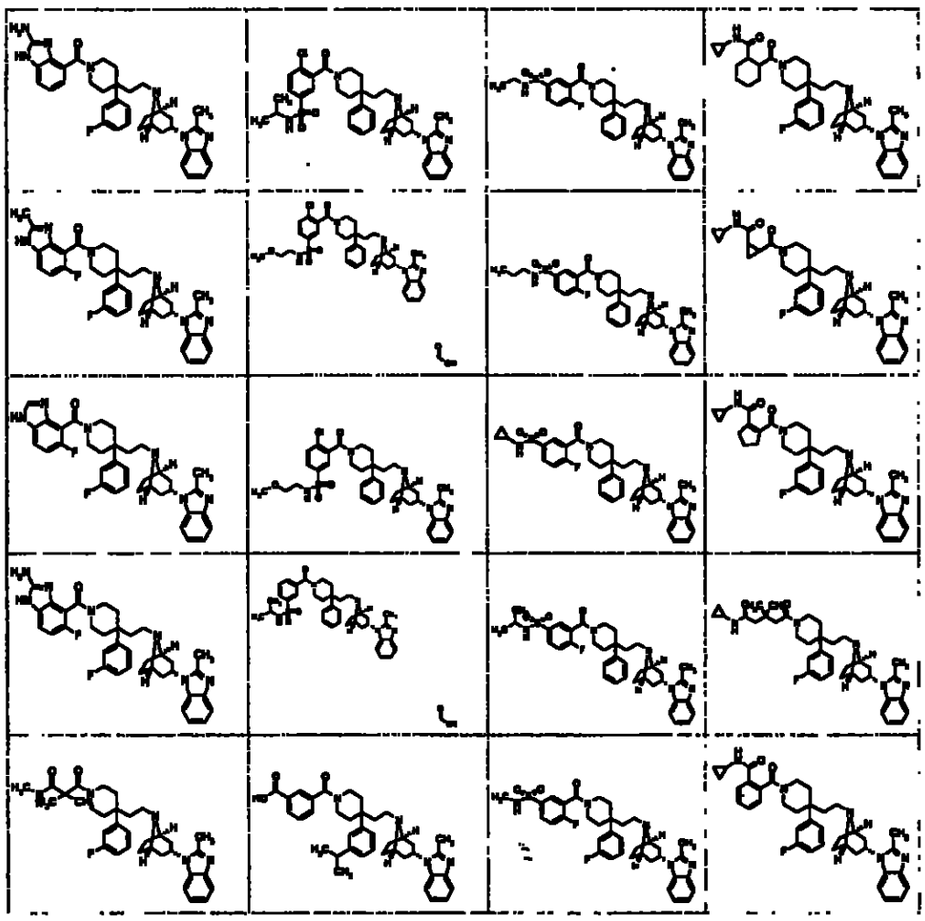
993



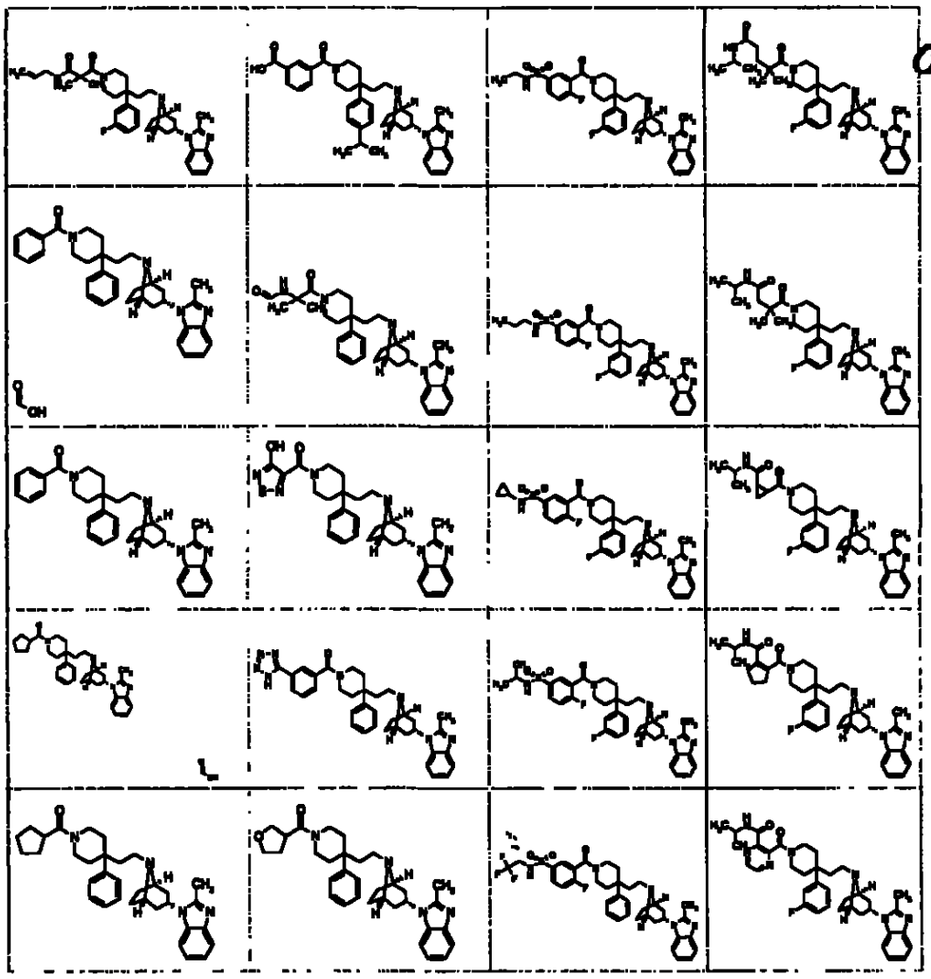
994



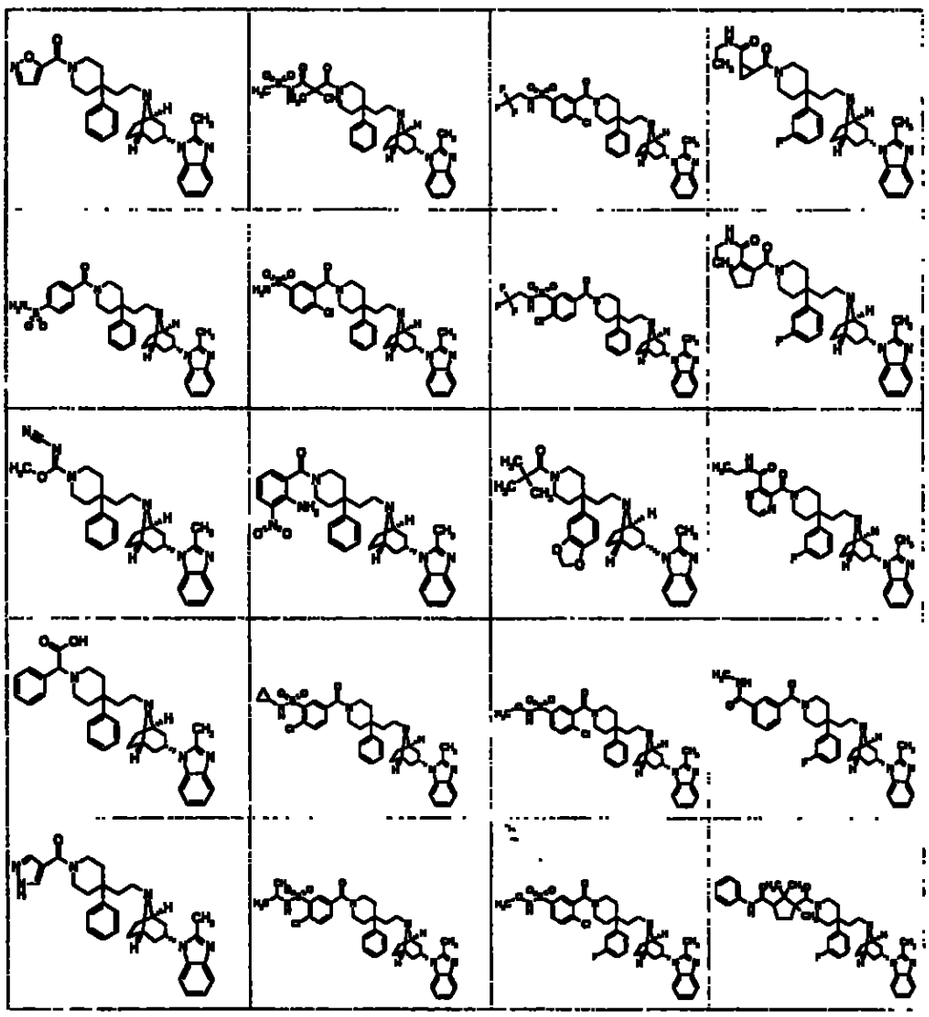
995



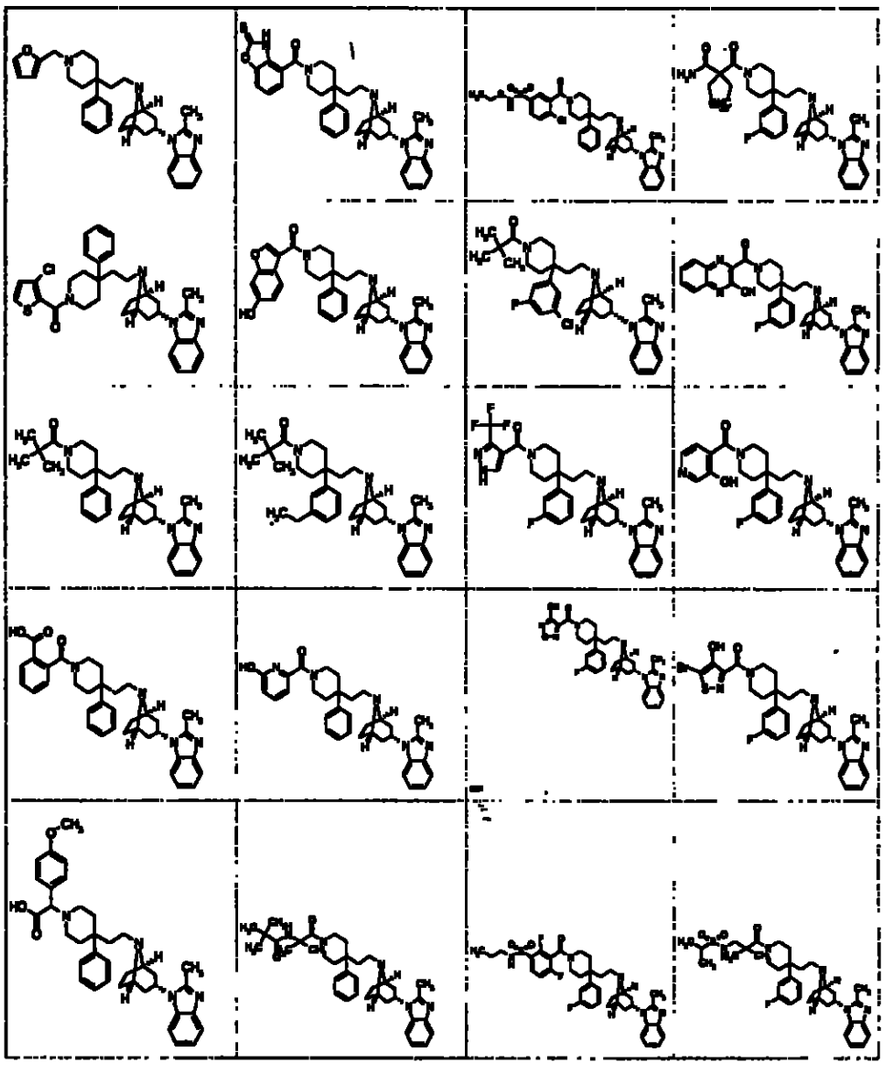
996



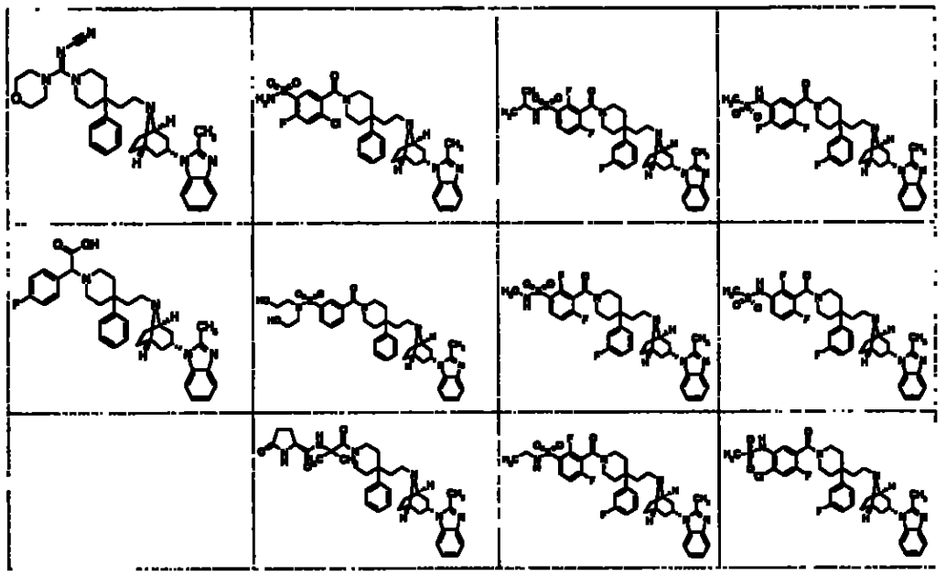
997



998



999



25. Una composición que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, adyuvante o portador.

26. La composición según la reivindicación 25 que comprende además un segundo agente terapéutico.

27. La composición según la reivindicación 25 en la forma de una tableta o cápsula.

28. La composición según la reivindicación 25 en la forma de un líquido.

29. La composición según la reivindicación 26, en donde dicho segundo agente terapéutico se selecciona de (1-alfa, 2-beta, 3-alfa)-9-[2,3-bis(hidroximetil)ciclobutil]guanina[(-)BHCG, SQ-34514, lobucavir]; 9-[(2R,3R,4S)-3,4-bis(hidroxi metil)2-oxetanosil]adenina (oxetanocin-G); nucleósidos acíclicos, inhibidores

de reductasa ribonucleótido, inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósido, inhibidores de proteasa, interferones, inhibidores de excreción renal, inhibidores de transporte de nucleósido, inmunomoduladores, inhibidores de transcriptasa inversa sin nucleósido, antagonistas de glicoproteina 120, antagonistas de citoquina, inhibidores de integrasa; e inhibidores de fusión. 1000

30. La composición según la reivindicación 29, caracterizada porque dicho nucleósido aciclico se elige de aciclovir, valaciclovir, famciclovir, ganciclovir, penciclovir; fosfonatos de nucleósido acíclico, (S)-1-(3-hidroxi-2-fosfonil-metoxipropil) citosina (HPMPC), ácido [[[2-(6-amino-9H-purin-9-il)etoxi]metil]fosfinilideno]bis(oximetileno)-2,2-dimetilpropanóico (bis-POM PMEA, adefovir dipivoxil), 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);

31. La composición según la reivindicación 29, caracterizada porque dicho inhibidor de reductasa se elige de 2-acetilpiridina 5-[(2-cloroanilino)tiocarbonil]tiocarbonohidrazona e hidroxiurea.

32. La composición según la reivindicación 29, caracterizada dicho inhibidor de transcriptasa inversa de nucleósido se elige de 3'-azido-3'-deoxitimidina(AZT, zidovudina), 2',3'-dideoxicitidina(ddC, zalcitabina), 2',3'-dideoxiadenosina, 2',3'-dideoxiinosina (ddI, didanosina), 2',3'-didehidrotimidina(d4T,

stavudina), (-)-beta-D-2,6-diaminopurina dioxolano (DAPD), 3'-azido-2',3'-dideoxitimidina-5'-H-fosfofonato(fosfonovir), 2'-deoxi-5-yodo-uridina(idoxuridina),(-)-cis-1-(2-hidroximetil)-1,3-oxatiolano 5-il)-citosina(lamivudina), cis-1-(2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il)-5-fluorocitosina(FTC), 3'-deoxi-3'-fluorotimidina, 5-cloro-2',3'-dideoxi-3'-fluorouridina, (-)-cis-4-[2-amino-6-(ciclo-propilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol(abacavir), 9-[4-hidroxi-2-(hidroximetil)but-1-il]-guanina(H2G), ribavirin ABT-606(2HM-H2G)

1001

33. La composición según la reivindicación 29, caracterizada porque dicho inhibidor de proteasa se selecciona de indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, saquinavir, fosamprenavir, (R)-N-tert-butil-3[(2S,3S)-2-hidroxi-3-N-[(R)-2-N-(isoquinolin-5-iloxiacetil) amino-3-metiltio-propanoil]amino-4-fenilbutanoil]-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida (KNI-272), 4R-(4alfa, 5alfa, 6beta)]-1,3-bis[(3-aminofenil)metil]hexahidro-5,6-dihidroxi-4,7-bis(fenilmetil)-2H-1,3-diazepin-2-ona dimetanesulfonato (mozenavir), 3-[1-[3-[2-(5-trifluorometilpiridinil)-sulfonilamino]fenil]propil]-4-hidroxi-6alfa-fenetil-6beta-propil-5, 6- dihidro-2-piranona (tipranavir), N'-[2(S)-Hidroxi-3(S)-[N-(metoxicarbonil)-l-tert-leucilamino]-4-fenilbutil-N^{alfa}-(metoxicarbonil)-N'-[4-(2-piridil)benzil]-L-tert-leucilhidrazida (BMS-232632), 3-(2(S)-Hidroxi-3(S)-(3-hidroxi-2-metilbenzamido)-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-N-(2-metilbenzil)tiazolidina-4(R)-carboxamida (AG-1776), N-(2(R)-hidroxi-1(S)-indanil)-2(R)-fenil-metil-4(S)-hidroxi-5-(1-(1-(4-benzo[b]furanilmetil)-2(S)-N'-(tert-butil carboxamido)piperazinil)pentanamida (MK-944A).

34. La composición según la reivindicación 29, caracterizada porque dicho interferon es α-interferon. 1002

35. La composición según la reivindicación 29, caracterizada porque dicho inhibidor de excreción renal es probenécido.

36. La composición según la reivindicación 29, caracterizada porque dicho inhibidor de transporte de nucleósido se elige de dipiridamola, pentoxifillina, N-acetilcisteina (NAC), Procisteina, α-tricosantin y ácido fosfonofórmico.

37. La composición según la reivindicación 29, caracterizada porque dicho inmunomodulador se selecciona de interleukin II o timosina, factores estimulantes de la colonia de macrófago, eritropoetina, CD_4 soluble y derivados genéticamente formados de los mismos.

38. La composición según la reivindicación 29, caracterizada porque dicho inhibidor de transcriptasa inversa sin nucleósido (NNRTIs), se elige de neviparina (BI-RG-587), alfa-((2-acetil-5-metilfenil)amino)-2,6-dicloro-benzenoacetamida (lovirida), 1-[3-(isopropil amino)-2-piridil]-4-[5-(metanosulfonamido)-1H-indol-2-ilcarbonil]piperazina monometanosulfonato (delavirdina), (10R, 11S, 12S)-12-Hidroxl-6,6, 10,11-tetrametil-4-propil-11,12-dihidro-2H, 6H, 10H-benzo(1,2-b:3,4-b':5,6-b")tripiran-2-ona ((+) calanolida A), (4S)-6-Cloro-4-[1E)-ciclopropil etenil)-3,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2(1H)-quinazolinona (DPC-083), (S)-6-cloro-4-(ciclopropil etinil)-1,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (efavirenz, DMP 266), 1-

(etoxi metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-2,4(1H,3H)-pirimidinadiona (MKC-442), y 5-(3,5-dicloro fenil)tio-4-isopropil-1-(4-piridil) metil-1H-imidazol-2-ilmetil carbamato (capravirina). 1003

39. La composición según la reivindicación 29, caracterizada porque dicho antagonista de glicoproteina 120 se elige de PRO-2000, PRO-542 y 1,4-bis[3-[(2,4-diclorofenil)carbonil amino]-2-oxo-5,8-disodiumsulfanil]naftalil-2,5-dimetoxifenil-1,4-dihidrazona (FP-21399).

40. La composición según la reivindicación 29, caracterizada porque dicho antagonista de citoquina se selecciona de reticulosa (Producto-R), 1,1'-azobis-formamida (ADA), 1,11-(1,4-fenilenebis(metileno))bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano octahidrocloruro (AMD-3100).

41. La composición según la reivindicación 33, caracterizada porque dicho inhibidor de proteasa es ritonavir-

42. Un método para antagonizar una actividad de receptor CCCR-5 de quimoquina en un paciente en necesidad de la misma, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición según la reivindicación 25.

43. Un método para antagonizar una actividad de receptor CCR5 de quimoquina en una muestra biológica, que comprende contactar la muestra biológica con una cantidad efectiva de un compuesto según la reivindicación 1 o una composición según la reivindicación 25.

1004

44. Un método para tratar una infección viral en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición según la reivindicación 25.

45. El método según la reivindicación 44, caracterizado porque la infección viral es una infección por VIH.

46. Un método para tratar una infección viral en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición según la reivindicación 26.

47. El método según la reivindicación 33, caracterizado porque la infección viral es una infección por VIH.

48. Un método para tratar una enfermedad o desorden seleccionado de complejo relacionado con SIDA, linfadenopatía generalizada progresiva, sarcoma de Kaposi, purpura trombobocitopénica, condiciones neurológicas relacionadas con SIDA, esclerosis múltiple, paraperesis tropical, anticuerpo positivo anti-VIH, o condiciones positivas de VIH en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición según la reivindicación 25.

49. El método según la reivindicación 48, caracterizado porque dicha enfermedad o desorden es complejo relacionado con SIDA, sarcoma de Kaposi y demencia por SIDA.

50. Un método para tratar una enfermedad o desorden

1005

seleccionado de complejo relacionado con SIDA, linfadenopatía generalizada progresiva, sarcoma de Kaposi, purpura trombobocitopénica, condiciones neurológicas relacionadas con SIDA, esclerosis múltiple, paraperesis tropical, anticuerpo positivo anti-VIH, o condiciones positivas de VIH en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición según la reivindicación 26.

51. El método según la reivindicación 50, caracterizado porque dicha enfermedad o desorden es complejo relacionado con SIDA, sarcoma de Kaposi y demencia por SIDA.

52. Un método para tratar o prevenir esclerosis múltiple, artritis reumatoide, diabetes autoinmune, rechazo de implante crónico, asma, artritis reumatoide, enfermedad de Chrohn, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad inflamatoria crónica, enfermedad glomerular, nefritis de suero nefrotóxico, enfermedad del riñón, enfermedad de Alzheimer, encefalomielitis autoinmune, trombosis arterial, rinitis alérgica, arterioesclerosis, síndrome de Sjogren, lupus sistémico eritematoso, rechazo de injerto, cánceres con infiltración de leucocito de la piel u órganos, infección de virus de papiloma humano, cáncer de próstata, curación de herida, esclerosis lateral amiotrófica, desordenes mediados por inmune, o infecciones bacterianas en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición según la reivindicación

25.

1006

53. Un método para tratar o prevenir esclerosis múltiple, artritis reumatoide, diabetes autoinmune, rechazo de implante crónico, asma, artritis reumatoide, enfermedad de Chrohn, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad inflamatoria crónica, enfermedad glomerular, nefritis de suero nefrotóxico, enfermedad del riñón, enfermedad de Alzheimer, encefalomielitis autoinmune, trombosis arterial, rinitis alérgica, arterioesclerosis, síndrome de Sjogren (dermatomiositis), lupus sistémico eritematoso, rechazo de injerto, cánceres con infiltración de leucocito de la piel u órganos, infección de virus de papiloma humano, cáncer de próstata, curación de herida, esclerosis lateral amiotrófica, desordenes mediados por inmune, en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición según la reivindicación 26.

54. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-24 para utilizarse en terapia médica.

55. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-24 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección viral.

56. El uso según la reivindicación 55, caracterizado porque la infección viral es una infección por VIH.

57. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-24 en la fabricación de un medicamento para el

1007

tratamiento o profilaxis de una enfermedad o desorden seleccionado de complejo relacionado con SIDA, linfadenopatía generalizada progresiva, sarcoma de Kaposi, purpura trombobocitopénica, condiciones neurológicas relacionadas con SIDA, esclerosis múltiple, paraperesis tropical, anticuerpo positivo anti-VIH, o condiciones positivas de VIH.

58. El uso según la reivindicación 57, caracterizado porque dicha enfermedad o desorden es complejo relacionado con SIDA, sarcoma de Kaposi o demencia por SIDA.

59. Un uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-24 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de esclerosis múltiple, artritis reumatoide, diabetes autoinmune, rechazo de implante crónico, asma, artritis reumatoide, enfermedad de Chrohn, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad inflamatoria crónica, enfermedad glomerular, nefritis de suero nefrotóxico, enfermedad del riñón, enfermedad de Alzheimer, encefalomielitis autoinmune, trombosis arterial, rinitis alérgica, arterioesclerosis, síndrome de Sjogren, lupus sistémico eritematoso, rechazo de injerto, cánceres con infiltración de leucocito de la piel u órganos, infección de virus de papiloma humano, cáncer de próstata, curación de herida, esclerosis lateral amiotrófica, o desordenes mediados por inmune.

60. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 55-59, dicho medicamento comprende además un segundo agente terapéutico.

61. El uso según la reivindicación 60, caracterizado porque dicho segundo agente terapéutico se elige de (1-alfa, 2-beta, 3-alfa)-9-[2,3-bis(hidroximetil)ciclobutil]guanina[(-)BHCG, SQ-34514, lobucavir]; 9-[(2R,3R,4S)-3,4-bis(hidroxi metil)2-oxetanosil]adenina (oxetanocin-G); nucleósidos acíclicos, inhibidores de reductasa ribonucleótido, inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósido, inhibidores de proteasa, interferones, inhibidores de excreción renal, inhibidores de transporte de nucleósido, inmunomoduladores, inhibidores de transcriptasa inversa sin nucleósido, antagonistas de glicoproteina 120, antagonistas de citoquina, inhibidores de integrasa; e inhibidores de fusión.

1008

APOSTILLE
(Convention de La Haye 5 octobre 1961)

1009

1. COUNTRY: **UNITED STATES OF AMERICA**

2. This Public Document
has been signed by SHEILA CHESTNUTT

3. acting in the capacity of DEPUTY REGISTER OF DEEDS

4. bears the seal/stamp of LAURA M. RIDDICK, REGISTER OF DEEDS
COUNTY OF WAKE, NORTH CAROLINA

CERTIFIED

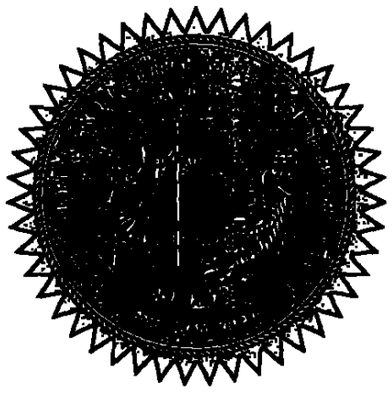
5. at Raleigh, North Carolina

6. the 22ND DAY OF JUNE, 2005

7. by Deputy Secretary of State, State of North Carolina

8. No. 13881

9. Seal/Stamp



10. Signature

Daley A. Montgomery

Wake County Register of Deeds
Post Office Box 1697
Raleigh, North Carolina 27602-1897

Laura M. Riddick
Register Of Deeds

1010

STATE OF NORTH CAROLINA

WAKE COUNTY

CERTIFICATE OF REGISTER OF DEEDS THAT NOTARY PUBLIC WAS ACTING NOTARY AT TIME OF SIGNATURE

I, LAURA M. RIDDICK, REGISTER OF DEEDS OF THE AFORESAID COUNTY AND STATE, DO HEREBY CERTIFY THAT ELAINE MARTENS WAS, AT THE TIME OF SIGNING THE FOREGOING (OR ANNEXED) CERTIFICATE, A DULY COMMISSIONED AND QUALIFIED NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE COUNTY OF WAKE, STATE OF NORTH CAROLINA, AND AS SUCH FULL FAITH AND CREDIT IS DUE TO HIS OFFICIAL ACTS; AND, FURTHER, THAT HIS SIGNATURE THERETO IS IN HIS OWN PROPER HANDWRITING.

IN TESTIMONY WHEREOF, I HAVE HEREUNTO SET MY HAND AND SEAL OF OFFICE THIS, THE 14TH DAY OF JUNE, 2005.

Laura M Riddick
REGISTER OF DEEDS

Sheila Chestnutt
DEPUTY / ~~ASSISTANT~~

(SEAL)

LAURA M. RIDDICK * REGISTER OF DEEDS SEAL * WAKE COUNTY, N.C.

GlaxoSmithKline
PO Box 13398
Five Moore Drive
Research Triangle Park
North Carolina 27709-3398
Tel. 919 483 2100
www.gsk.com

1011

Our Docket Number: **PU4962**

To Whom It May Concern:

I certify that the attached copy of the assignment for **PCT/US03/39644, filed December 12, 2003,** is a **"true copy"** of the assignment recorded in the USPTO. Assignment recorded on **February 25, 2004** under **Reel/Frame: 014378/0686** in the United States Patent and Trademark Office, Assignment branch. This document was received by the GlaxoSmithKline Formality Department at Five Moore Drive, Research Triangle Park, NC from the USPTO.

The Inventors: Wieslaw Mieczyslaw KAZMIERSKI; Christopher Joseph AQUINO, Neil BIFULCO, Eric Eugene BOROS; Felix DEANDA, Jr., Ed Williams MCLEAN, Jennifer Poole PECKHAM; Angilique C. PERKINS; James Benjamin THOMPSON, Dana VANDERWALL, Brian Andrew CHAUDER, Pek Yoke CHONG, Maosheng DUAN, Cecilia Suarez KOBLE

Julie McFalls

Julie McFALLS
Patent Paralegal
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property Department

Date June 9, 2005

State of North Carolina

Durham County

I, Elaine Martens, a Notary Public for said county and State, do hereby certify that Julie McFALLS personally appeared before me this day and acknowledged the due execution of the foregoing instrument. Witness my hand and official seal, this day June 9, 2005.

Elaine Martens

Elaine Martens (commission expires 2/5/2006)

NOTARY PUBLIC

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office
ASSISTANT SECRETARY AND COMMISSIONER
OF PATENTS AND TRADEMARKS
Washington, D.C. 20231

1012

MARCH 02, 2004

PTAS *700068362A*

GLAXOSMITHKLINE
DAVID J. LEVY
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY-MAI-B475
FIVE MOORE DRIVE, P.O. BOX 13398
RESEARCH TRIANGLE PARK, NC 27709-3398

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 703-308-9723. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

RECORDATION DATE: 02/25/2004 REEL/FRAME: 014378/0686
NUMBER OF PAGES: 11

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

ASSIGNOR:
KAZMIERSKI, WIESLAW MIECZYSLAW DOC DATE: 02/16/2004

ASSIGNOR:
AQUINO, CHRISTOPHER JOSEPH DOC DATE: 02/16/2004

ASSIGNOR:
BIFULCO, NEIL DOC DATE: 02/16/2004

ASSIGNOR:
BOROS, ERIC EUGENE DOC DATE: 02/16/2004

ASSIGNOR:
DEANDA, FELIX, JR. DOC DATE: 02/17/2004

ASSIGNOR:
MCLEAN, ED WILLIAMS DOC DATE: 02/16/2004

1013

ASSIGNOR:
PECKHAM, JENNIFER POOLE DOC DATE: 02/16/2004

ASSIGNOR:
PERKINS, ANGILIQUE C. DOC DATE: 02/16/2004

ASSIGNOR:
THOMPSON, JAMES BENJAMIN DOC DATE: 02/16/2004

ASSIGNOR:
VANDERWALL, DANA DOC DATE: 02/19/2004

ASSIGNOR:
CHAUDER, BRIAN ANDREW DOC DATE: 02/16/2004

ASSIGNOR:
CHONG, PEK YOKE DOC DATE: 02/16/2004

ASSIGNOR:
DUAN, MAOSHENG DOC DATE: 02/16/2004

ASSIGNOR:
KOBLE, CECILIA SUAREZ DOC DATE: 02/16/2004

ASSIGNEE:
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
ONE FRANKLIN PLAZA
PHILADELPHIA, PENNSYLVANIA 19102

SERIAL NUMBER: FILING DATE:
PATENT NUMBER: ISSUE DATE:
PCT NUMBER: US0339644

MARY BENTON, EXAMINER
ASSIGNMENT DIVISION
OFFICE OF PUBLIC RECORDS

PU4962
Docket Number

Assignment

1014

WHEREAS, I/we, Wieslaw Mieczyslaw Kazmierski, Christopher Joseph Aquino, Neil Bifulco, Eric Eugene Boros, Felix Deanda, Jr., Ed Williams McLean, Jennifer Pool Peckham, Angilique C. Perkins, James Benjamin Thompson, and Dana Vanderwall, all citizens of the United States of America, Brian Andrew Chauder, a citizen of Canada, Pek Yoke Chong, a citizen of Malaysia, Maosheng Duan, a citizen of China, and Cecilia Suarez Koble, a citizen of Venezuela, and all residing at Durham, North Carolina, has/have invented or discovered certain improvements in CCR5 Antagonists ass Therapeutic Agents, hereinafter referred to as said invention and improvements for which a priority application 60/433,634 was filed on December 13, 2002 in the United States Patent and Trademark Office and for which international application number PCT/US03/39644 was filed on December 12, 2003 designating the United States of America and naming assignor as inventor, and in the United States only applicant/inventor

WHEREAS, SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Pennsylvania and having its principal place of business at One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19102, USA, is desirous of acquiring the whole right, title and interest in and to said invention and improvements and said application, and in and to any Letters Patent to be obtained therefor, in the United States, its territories and possessions, and in and to any applications for said invention and improvements and any Letters Patent to be obtained therefor, in all countries other than the United States, its territories and possessions;

NOW, THEREFORE, to all whom it may concern, be it known that I/we, Wieslaw Mieczyslaw Kazmierski, Christopher Joseph Aquino, Neil Bifulco, Eric Eugene Boros, Felix Deanda, Jr., Ed Williams McLean, Jennifer Pool Peckham, Angilique C. Perkins, James Benjamin Thompson, Dana Vanderwall, Brian Andrew Chauder, Pek Yoke Chong, Maosheng Duan, and Cecilia Suarez Koble, for good and valuable consideration unto me/us moving, the receipt whereof is hereby acknowledged, have sold, assigned and transferred, and by these presents do sell, assign and transfer my/our whole right, title and interest in and to said invention and improvements to said SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, throughout the United States of America, its territories and

possessions, and in and to said application and any extensions, reissues, continuations, continuations-in-part, and any divisions thereof, and in and to any and all Letters Patent of the United States of America;

1015

AND, my/our whole right, title and interest in and to said invention and improvements to SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, in all other countries throughout the world, and in and to any applications in said other countries, and continuations-in-part, patents of addition, revalidation patents, patents of importation, registrations, and any renewals, extensions and divisions thereof, and in and to any and all Letters Patent of said all other countries which may be granted on said invention and improvements including any priority rights under the International Convention.

AND, I/we do hereby authorize and request the issue of any Letters Patent in the respective areas referred to, to said SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, as assignee of my/our whole right, title and interest in and to the same for the sole use and behalf of the said assignees, their successors and assigns as their interests appear herein;

AND, I/we warrant that I/we have not knowingly conveyed to others any right in said invention, improvements, applications or patents or any license to use the same or to make, use or sell anything embodying or utilizing said invention and improvements and that I/we have good right to assign the same to SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,

AND, I/we the undersigned, Wieslaw Mieczyslaw Kazmierski, Christopher Joseph Aquino, Neil Bifulco, Eric Eugene Boros, Felix Deanda, Jr., Ed Williams McLean, Jennfier Pool Peckham, Angilique C. Perkins, James Benjamin Thompson, Dana Vanderwall, Brian Andrew Chesder, Pek Yoke Chong, Maosheng Duan, and Cecilia Suarez Koble, for the consideration aforesaid, do hereby agree that I/we or my/our executors or legal representatives, will provide information and make, execute and deliver any and all other instruments in writing, and any and all further acts, application papers, affidavits, assignments and other documents which may be necessary or desirable to more effectually secure to and vest in said SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, their

successors and assigns, the whole right, title and interest in and to the said invention and improvements, applications, Letters Patent, rights, title and interest hereby sold, assigned and conveyed, or intended so to be. *This assignment should be deemed effective as of December 13, 2002.*

1016

IN WITNESS WHEREOF, I/we have hereunto set my/our hand(s) and affixed my/our seal(s) on the date(s) indicated below.

Inventor: Wieslaw Mieczyslaw Kazmierski — Date: Feby 16, 2004

Inventor: Christopher Joseph Aquino — Date: 2.16.04

Inventor: Neil Biffaloe — Date: 2/16/04

Inventor: Eric Eugene Boros — Date

Inventor: Felix Deanda, Jr. — Date

Inventor: Ed Williams McLean — Date: 2/16/04

Inventor: Jennifer Pool Peckham — Date: 2/16/04

Inventor: Angilique C. Perkins — Date: 2/16/04

successors and assigns, the whole right, title and interest in and to the said invention and improvements, applications, Letters Patent, rights, title and interest hereby sold, assigned and conveyed, or intended so to be. *This assignment should be deemed effective as of December 13, 2002.*

1017

IN WITNESS WHEREOF, I/we have hereunto set my/our hand(s) and affixed my/our seal(s) on the date(s) indicated below.

Inventor: Wieslaw Mieczyslaw Kazmierski Date

Inventor: Christopher Joseph Aquino Date

Inventor: Neil Bifulco Date

Eric Eugene Boros 2/16/04

Inventor: Eric Eugene Boros Date

Inventor: Felix Deanda, Jr. Date

Inventor: Ed Williams McLean Date

Inventor: Jennfier Pool Peckham Date

Inventor: Angilique C. Perkins Date

successors and assigns, the whole right, title and interest in and to the said invention and improvements, applications, Letters Patent, rights, title and interest hereby sold, assigned and conveyed, or intended so to be. *This assignment should be deemed effective as of December 13, 2002.* 1018

IN WITNESS WHEREOF, I/we have hereunto set my/our hand(s) and affixed my/our seal(s) on the date(s) indicated below.

Inventor: Wieslaw Mieczyslaw Kazmierski Date

Inventor: Christopher Joseph Aquino Date

Inventor: Neil Bifulco Date

Inventor: Eric Eugene Boros Date

Felix Deanda 2/17/2004

Inventor: Felix Deanda, Jr. Date

Inventor: Ed Williams McLean Date

Inventor: Jennifer Pool Peckham Date

Inventor: Angilique C. Perkins Date

PII4962
Docket Number

Inventor: James Benjamin Thompson — Date 16 February 2004

1019

Inventor: Dana Vanderwall — Date

Inventor: Brian Andrew Chauder — Date

Inventor: Pek Yoke Chong — Date

Inventor: Maoshang Duan — Date

Inventor: Cecilia Suarez Koble — Date

PU4962
Docket Number

Inventor: James Benjamin Thompson Date

Inventor: Dana Vanderwall 2/19/04 Date 1020

Inventor: Brian Andrew Chauder Date

Inventor: Pek Yoke Chong Date

Inventor: Maosheng Duan Date

Inventor: Cecilia Suarez Koble Date

PU4962
Docket Number

Inventor: James Benjamin Thompson Date

1021

Inventor: Dana Vanderwall Date

Brian A. Chaudor 2-16-04

Inventor: Brian Andrew Chaudor Date

Inventor: Pek Yoke Chong Date

Inventor: Maosheng Duan Date

Inventor: Cecilia Suarez Koble Date

PU4962
Docket Number

1022

Inventor: James Benjamin Thompson — Date

Inventor: Dana Vanderwall — Date

Inventor: Brian Andrew Chauder — Date

2/16/04
Inventor: Pek Yoke Chong — Date

2/16/2004
Inventor: Maosheng Duan — Date

Inventor: Cecilia Suarez Koble — Date

PU4962
Docket Number

Inventor: James Benjamin Thompson — Date

1023

Inventor: Dana Vanderwall — Date

Inventor: Brian Andrew Chauder — Date

Inventor: Pek Yoke Chong — Date

Inventor: Maosheng Duan — Date

Cecilia Suarez Koble — Feb 16, 2004

Inventor: Cecilia Suarez Koble — Date

1024

TRADUCCIÓN OFICIAL Nº 07/06/138
Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en inglés, el cual para identificación lleva el sello de Ilbar A. Español Español, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución # 0920, 1996 del Ministerio de Justicia, República de Colombia.

APOSTILLA
(Convención de la Haya Octubre 1961)

1. País: **ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**
2. El presente Documento Público ha sido firmado por: SHEILA CHESTNUTT
3. actuando en calidad de: REGISTRADOR DELEGADO DE ESCRITURAS
4. lleva el sello y estampilla de: LAURA M. RIDDICK, REGISTRADOR DE ESCRITURAS, CONDADO DE WAKE, CAROLINA DEL NORTE

CERTIFICADO

5. en Raleigh, Carolina del Norte
6. el día 22 (veintidós) de Junio, año 2005
7. por el Secretario de Estado Delegado, Estado de Carolina del Norte
8. Número: **13881**
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (firma llegible)

N. del T. Hay un sello dorado impreso "State of North Carolina Department of the Secretary of State"

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

[illegible] DE LEGALIZACIONES
[illegible]

129917
Ilbar Espanol
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL -7 A 10 30

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D C

Registro de Escrituras Condado de Wake

1025

Post Office Box 1897

Raleigh, North Carolina 27602-1897

Laura M. Riddick Registradora de Escrituras

ESTADO DE CAROLINA DEL NORTE

CONDADO DE WAKE

CERTIFICACION DEL REGISTRADOR DE ESCRITURAS QUE EL NOTARIO PUBLICO ERA UN NOTARIO EN EJERCICIO EN LA FECHA DE LA FIRMA

YO, LAURA M. RIDDICK, REGISTRADORA DE ESCRITURAS DEL MENCIONADO CONDADO Y ESTADO, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE ELAINE MARTENS ERA, EN EL MOMENTO DE SUSCRIBIR EL ANTERIOR (O ADJUNTO) CERTIFICADO, UN NOTARIO PUBLICO DEBIDAMENTE COMISIONADO Y CALIFICADO EN Y PARA EL CONDADO DE WAKE, ESTADO DE CAROLINA DEL NORTE, Y COMO TAL SE DEBE CONCEDER PLENA FE Y CREDITO A SUS ACTOS OFICIALES; Y ADEMAS: QUE SU FIRMA EN EL PRESENTE ES DE SU PUÑO Y LETRA.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, HE SUSCRITO Y SELLADO EL PRESENTE, ESTE DIA 14 (CATORCE) DE JUNIO DEL AÑO 2005.

Firma (ilegible) Registrador de Escrituras

Firma (ilegible) Delegado

N del T.: hay un sello de tinta Laura M. Riddick, Registrador de Escrituras, Condado Wake N.C.

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpetre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

gsk GlaxoSmithKline 1026

PO Box 13398, Five Moore Drive, Research Triangle Park, North Carolina 27709-3398, Tel. 919 483 2100, www.gsk.com

Nuestro Expediente Nº: **PU4962**

A Quien Pueda Interesar:

Yo certifico que la copia de traspaso adjunta para **PCT/US03/39644**, radicada el día **12 de Diciembre, año 2003**, es una **"copia fiel"** del traspaso radicado en USPTO. Traspaso registrado el día **25 de Febrero, año 2004**, bajo Rollo/cuadro: 014378/0686 en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos, Departamento de Traspasos. Este documento fue recibido de USPTO, por GlaxoSmithKline Formality Department en Five Moore Drive, Research Triangle Park, NC;

Los Inventores: Wieslaw Mieczyslaw KAZMIERSKI; Christopher Joseph AQUINO, Neil BIFULCO, Eric Eugene BOROS; Felix DEANDA, Jr., Ed Williams MCLEAN, Jennifer Poole PECKHAM; Angilique C. PERKINS; James Benjamin THOMPSON, Dana VANDERWALL, Brian Andrew CHAUDER, Pek Yoke CHONG, Maosheng DUAN, Cecilia Suarez KOBLE

Firma (illegible) Julie McFALLS – Paralegal de Patentes – GlaxoSmithKline – Departamento de Propiedad Intelectual Corporativa.
Fecha Junio 9, 2005.

Estado de North Carolina
Condado de Durham

Yo, Elaine Martens, un Notario Público para dicho condado y Estado, por el presente certifico que Julie McFALLS compareció personalmente ante mi este día y reconoció el debido otorgamiento del anterior documento. Testifico con mi firma y sello oficial, este día 9 (nueve) de Junio año 2005.

Firma (ilegible) Elaine Martens (la comisión expira 2/5/2006)

N. del T.: hay un sello en relieve, dorado. Elaine Martens, Notario Público.

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpetre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

1027

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

OFICINA DE PATENTES Y MARCAS REGISTRADAS SECRETARIO ADJUNTO Y

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS WASHINGTON, D.C. 20231

* 700068362A *

MARZO 2, 2004

GLAXOSMITHKLINE
DAVID J. LEVY
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY –MAI-B475
FIVE MOORE DRIVE, P.O. BOX 13398
RESEARCH TRIANGLE PARK, NC 27709-3398

OFICINA DE PATENTES Y MARCAS ESTADOS UNIDOS

NOTIFICACION DE REGISTRO DEL DOCUMENTO DE TRASPASO

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA DIVISION DE TRASPASOS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS U.S. UNA COPIA COMPLETA EN MICROFILM ESTA DISPONIBLE EN LA SALA DE BUSQUEDA EN EL NUMERO DE ROLLO Y CUADRO INDICADOS ENSEGUIDA.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION. LA INFORMACION INCLUIDA EN ESTE REPORTE DE REGISTRO REFLEJA LOS DATOS PRESENTES EN EL SISTEMA DE TRASPASOS DE PATENTES Y MARCAS. SI ENCUENTRA ALGUN ERROR O TIENE PREGUNTAS REFERENTES A ESTA NOTIFICACION, PUEDE CONTACTAR AL EMPLEADO CUYO NOMBRE APARECE EN EL PRESENTE EN EL 703-308-9723. POR FAVOR ENVIE LA SOLICITUD DE CORRECCION

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpetre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 09
Agosto de 1996

A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231. 1028

FECHA DE REGISTRO: 02/25/2004 ROLLO/CUADRO 014378/0686

CANTIDAD DE PAGINAS: 11

RELACION: TRASPASO DE INTERESES DEL CEDENTE (VER DOCUMENTO PARA DETALLES)

CEDENTE:

KAZMIERSKI, WIESLAW MIECZYSLAW DOC FECHA: *02/16/2004*

CEDENTE:

AQUINO, CHRISTOPHER JOSEPH DOC FECHA: *02/16/2004*

CEDENTE:

BIFULCO, NEIL DOC FECHA: *02/16/2004*

CEDENTE:

BOROS, ERIC EUGENE DOC FECHA: *02/16/2004*

CEDENTE:

DEANDA, FELIX, JR. DOC FECHA: *02/17/2004*

CEDENTE:

MCLEAN, ED WILLIAMS DOC FECHA: *02/16/2004*

CEDENTE:

PECKHAM, JENNIFER POOLE DOC FECHA: *02/16/2004*

CEDENTE:

PERKINS, ANGILIQUE C. DOC FECHA: *02/16/2004*

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpetre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

1029

CEDENTE:

THOMPSON, JAMES BENJAMIN DOC FECHA: *02/16/2004*

CEDENTE:

VANDERWALL, DANA DOC FECHA: *02/19/2004*

CEDENTE:

CI-IAUDER, BRIAN ANDREW DOC FECHA: *02/16/2004*

CEDENTE:

CHONG, PEK YOKE DOC FECHA: *02/16/2004*

CEDENTE:

DUAN, MAOSHENG DOC FECHA: *02/16/2004*

CEDENTE:

KOBLE, CECILIA SUAREZ DOC FECHA: *02/16/2004*

CESIONARIO:

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

ONE FRANKLIN PLAZA

PHILADELPHIA, PENNSYLVANIA 19102

PCT NUMBER: US0339644

MARY BENTON, EXAMINADORA – DIVISION DE TRASPASOS – OFICINA DE REGISTRO PUBLICO.

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
9 Agosto de 1996

TRASPASO

1030

Expediente N° 4962

CONSIDERANDO QUE, nosotros Wieslaw Mieczyslaw KAZMIERSKI; Christopher Joseph AQUINO, Neil BIFULCO, Eric Eugene BOROS; Felix DEANDA, Jr., Ed Williams MCLEAN, Jennifer Poole PECKHAM; Angilique C. PERKINS; James Benjamin THOMPSON, Dana VANDERWALL, todos ciudadanos de los Estados Unidos de América, Brian Andrew CHAUDER, ciudadano de Canadá, Pek Yoke CHONG, ciudadano de Malasia, Maosheng DUAN, ciudadano de China y Cecilia Suarez KOBLE, ciudadana de Venezuela, y todos residentes en Durham, North Carolina, hemos inventado o descubierto ciertos perfeccionamientos en Antagonistas CCR5 cómo Agentes Terapéuticos, de aquí en adelante denominados cómo dicha invención y perfeccionamientos, para los cuales una solicitud de prioridad 60/433.634 fue registrada el día 13 de Diciembre del año 2002 en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos y para la cual la solicitud internacional número PCT/US03/39644 fue registrada el día 12 de Diciembre del año 2003 designando a los Estados Unidos de América y nombrando al Cedente cómo inventor, y en los Estados Unidos solamente solicitante/inventor.

CONSIDERANDO QUE, **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**, una compañía organizada y existente bajo y por virtud de las leyes del Estado de Pennsylvania y con su sede comercial principal en One Franklin Plaza, Filadelfia, Pennsylvania 19102, U.S.A., desea adquirir el derecho total, título e interés en y para dicha invención y perfeccionamientos y dicha solicitud, y en y para cualquier Patente a ser obtenida por ella, en los Estados Unidos, sus territorios y posesiones,

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

y en y para cualquiera solicitudes para dicha invención y mejoramientos y cualquier Patente a ser obtenida por ella, en todos los países diferentes a los Estados Unidos, sus territorios y posesiones;

EN CONSECUENCIA: sepan todos aquellos a quien les interese que nosotros ,

Wieslaw Mieczyslaw KAZMIERSKI; Christopher Joseph AQUINO, Neil BIFULCO, Eric Eugene BOROS; Felix DEANDA, Jr., Ed Williams MCLEAN, Jennifer Poole PECKHAM; Angilique C. PERKINS; James Benjamin THOMPSON, Dana VANDERWALL, Brian Andrew CHAUDER, Pek Yoke CHONG, Maosheng DUAN, y Cecilia Suárez KOBLE, por una contraprestación válida y efectiva, cuya recepción y suficiencia se reconoce en el presente, hemos vendido, traspasado y transferido, y por el presente, vendemos, traspasamos y transferimos nuestros derecho total, título e interés en y para dicha invención y perfeccionamientos a dicha **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**, a través de los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones, y en y para dicha solicitud y cualquiera extensiones, re expediciones, continuaciones, continuaciones parciales, y cualquier división de las mismas, y en y para todas las Patentes de los Estados Unidos de América;

Y, nuestro derecho pleno, título e interés en y para dicha invención y perfeccionamientos a **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**, en todos los otros países a nivel mundial, y en y para cualquiera solicitudes en dichos otros países, y continuaciones parciales, patentes de adición, revalidación de patentes, patentes de importación, registros, y cualquiera renovación, extensiones y divisiones de las mismas, y en y para cualquiera y toda Patente de todos los dichos otros países que puedan ser otorgadas sobre dicha

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpetre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0929
Agosto de 1996

invención y perfeccionamientos, incluyendo los derechos de prioridad bajo la Covención Internacional.

Y, nosotros por el presente autorizamos y solicitamos la expedición de cualquier Patente en las respectivas áreas descritas a dicha **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**, cómo cesionario de nuestro derecho pleno, título e interés en y para la misma para el uso único y en nombre de dichos cesionarios, sus sucesores y derechohabientes según aparecen sus intereses en el presente;

Y, garantizamos que con nuestro conocimiento, no hemos traspasado a otros ningún derecho en dicha invención, perfeccionamientos, solicitudes o patentes o alguna licencia para utilizar la misma o para hacer, usar o vender cualquier objeto, incorporando o utilizando dicha invención y perfeccionamientos y que nosotros poseemos el derecho legal par traspasar el mismo a **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**,

Y, nosotros los abajo firmantes, Wieslaw Mieczyslaw KAZMIERSKI; Christopher Joseph AQUINO, Neil BIFULCO, Eric Eugene BOROS; Felix DEANDA, Jr., Ed Williams MCLEAN, Jennifer Poole PECKHAM; Angilique C. PERKINS; James Benjamin THOMPSON, Dana VANDERWALL, Brian Andrew CHAUDER, Pek Yoke CHONG, Maosheng DUAN, y Cecilia Suárez KOBLE, por la contraprestación antes mencionada, por el presente aceptamos que nosotros o nuestros albaceas o representantes legales, proporcionarán información y elaborarán, formalizarán y harán entrega de cualquiera y de todos los documentos escritos, y cualquiera y todas las actas adicionales, documentos de solicitud, declaración, traspasos, y otros documentos que sean

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpetre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

necesarios o deseables para asegurar más efectivamente e investir a dicha **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**, sus sucesores y derechohabientes, el derecho pleno, título e interés en y para dicha invención y perfeccionamientos, solicitudes, Patentes, derechos, título e interés vendido, asignado o traspasado por el presente o que se intenta efectuar. *Este traspaso se considerará efectivo en la fecha de Diciembre 13, 2002.*

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, hemos firmado y colocado nuestro sello en las fechas indicadas enseguida.

Inventor: Wieslaw Mieczyslaw KAZMIERSKI,	Febrero 16, 2004;
Inventor: Christopher Joseph AQUINO,	02/16/04
Inventor: Neil BIFULCO,	02/16/04
Inventor: Ed Williams MCLEAN,	02/16/04
Inventor: Jennifer Poole PECKHAM,	02/16/04;
Inventor: Angilique C. PERKINS,	02/16/04;
Inventor: Eric Eugene BOROS,	02/16/04
Inventor: Felix Deanda, Jr.,	02/17/04
Inventor: James Benjamin THOMPSON,	Febrero 16, 2004
Inventor: Dana VANDERWALL,	02/19/04
Brian Andrew CHAUDER,	02/16/04
Inventor: Pek Yoke CHONG,	02/16/04
Inventor: Maosheng DUAN,	02/16/04
Inventor: Cecilia Suárez KOBLE,	Febrero 16/04

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

1037

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 05864193 00000000 Folios: 1035
Fecha (AMD): 2005-07-12 16:29:04
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

1034

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- Descripción de la invención [X] 48
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha Julio 12 de 2005

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

1035

Folio ~~1036~~

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado(a) y/o Representante
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

REFERENCIA:	Radicación No.	05 68493
	Solicitud Internacional	PCT/US2003/039644
	Fecha límite inicio fase Nacional	13 – 07 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	810
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC 28 SET. 2005

ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202027

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

1036

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 05-068493

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **558**

DE FECHA **30 DE NOVIEMBRE** DEL **2005**, EL TERMINO HABIL SEÑALADO

POR LA LEY EXPIRA EL **24 DE FEBRERO** DEL **2006**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _ ___ NO___ _ X _ ___

Bogotá D.C., Diciembre de 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 5-68493 EDICTO No. 601

1037

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 34973 de 20-DIC-2006. Que el contenido de la parte resolutiva es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Declarar abandonada la solicitud de privilegio de patente de invención que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente resolución.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la

doctora Alicia Lloreda Ricaurte, o a quien haga sus veces, en su calidad de representante legal de Smithkline Beecham Corporation., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los 20 DIC. 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIME RUBIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:00 a.m. de hoy.

Secretaria General Ad-Hoc 10-ENE-2007 Este edicto se desfija hoy 23-ENE-2007 a las 4:30 p.m.
Secretaria General Ad-Hoc
EDICTO No. 601