



No. 02-101292- -00009-0000

Fecha: 2009-10-09 16:38:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 109

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref: Expediente No. 02-101.292

Solicitud de patente titulada: "DERIVADOS DE 3-(3-ISOPROPIL-5-METIL-4H-1,2,4-TRIAZOL4-II)-EXO-8-AZABICICLO [3.2.1] OCTANO, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN, INTERMEDIARIOS EMPLEADOS EN SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN"

Solicitante: PFIZER INC

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente:

1. Me permito presentar una **SOLICITUD DIVISIONAL A**, para la solicitud de patente en referencia.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Solicitud Divisional.

P2002/000027A

OLARTE RAISBECK
OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 02-101292- -00009-0000

Fecha: 2009-10-09 16:38:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 109

PETITORIO - FORMULARIO ÚI

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2002/000027A

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER INC

Dirección: 235 East 42nd Street, New York
NY, 10017 Estados Unidos de America

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1) Manoussos Perros; 2) David Anthony Price; 3) Blanda Luzia
Christa Stammen; 4) Anthony Wood

Dirección: Ramsgate Road, Sandwich Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB01/00806

Fecha

Mayo 9, 2001

Publicación Internacional No. WO 01/90106

Fecha

Noviembre 29, 2001

6

Título (54) DERIVADOS DE 3-(3-ISOPROPIL-5-METIL-4H-1,2,4-TRIAZOL-4-II)-
EXO-8-AZABICICLO [3.2.1] OCTANO, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN,
INTERMEDIARIOS EMPLEADOS EN SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES QUE
LOS CONTIENEN

Clasificación Internacional (51) C07D 451/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

GB

GB

(32) Fecha

Mayo 26, 2000

Junio 27, 2000

(31) Número de Solicitud

0014046.7

0015835.2

9

Comprobante de pago No. 09-

Fecha Octubre 9 de 2009

10

ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Ver Expediente original No. 02-101.292



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos). Ver Expediente original No. 02-101.292



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



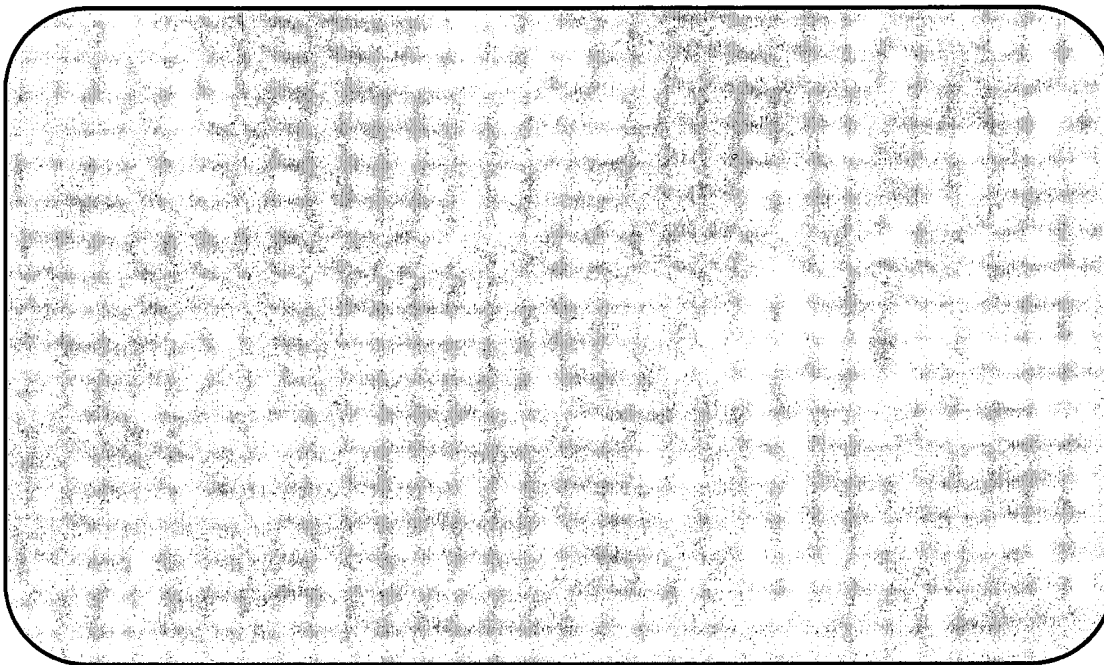
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional Ver expediente original 02-101.292

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 76,116
FECHA : OCTUBRE 8 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 02-101292-00009-0000

Fecha: 2009-10-09 16:38:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 109

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130888730	08/10/2009	4,964,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

240
7240

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución
2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio
de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth
Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía
funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con
sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham
en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADÓ

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210434
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe
presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

241
7217
C

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Pfizer Inc.

domiciliado en

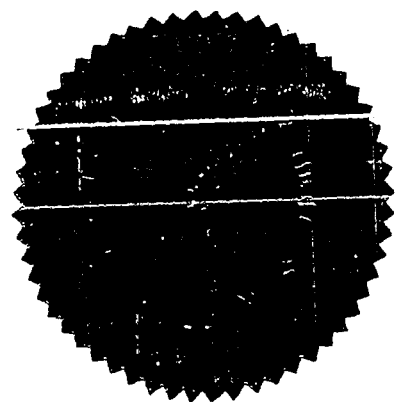
235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

242
242
7

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant General Patent Counsel
of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in
New York, New York, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

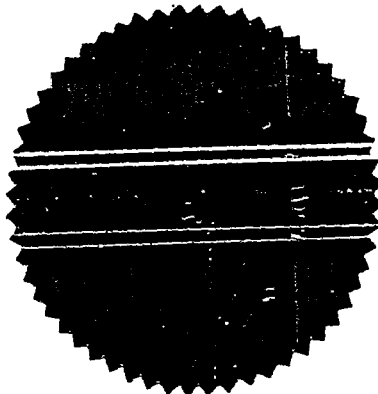
5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Exbury in Surrey

This *14th* Day Of *July*

2003
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNBEING AND FREEMAN



243
0

APOSTILLE

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 17 July 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G210434**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: R. Bawden



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.

244
244

DERIVADOS DE 3-(3-ISOPROPIL-5-METIL-4H-1,2,4-TRIAZOL-4-IL)-EXO-8-AZABICICLO
[3.2.1] OCTANO, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN, INTERMEDIARIOS
EMPLADOS EN SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN

PCS10925AKSR

1

Derivados de tropano útiles en terapia

Esta invención se refiere a derivados de tropano útiles en el tratamiento de una serie de dolencias, incluyendo aquellas en las que está implicada la modulación de receptores CCR5. Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de 3-(3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicilo[3.2.1]octano y a procedimientos para su preparación, a intermedios utilizados en su preparación, a composiciones que los contienen y a usos de dichos derivados. Las dolencias que pueden tratarse o prevenirse mediante los presentes derivados incluyen infecciones por VIH y retrovirales genéticamente relacionadas (y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida resultante, SIDA), y enfermedades inflamatorias.

Los compuestos de la presente invención son moduladores, especialmente antagonistas, de la actividad de los receptores de quimiocina CCR5. Los moduladores del receptor CCR5 pueden ser útiles en el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones inflamatorias, y en el tratamiento de infección por VIH-1 y retrovirus genéticamente relacionados. El nombre "quimiocina" es una contracción de citocinas quimiotácticas". Las quimiocinas comprenden una gran familia de proteínas que tienen en común importantes características estructurales y que tienen la capacidad de atraer a los leucocitos. Como factores quimiotácticos de los leucocitos, las quimiocinas

245
245
10

juegan un papel indispensable en la atracción de los leucocitos a diversos tejidos del cuerpo, un proceso que es esencial tanto para la inflamación como para la respuesta del cuerpo ante la infección. Debido a que las quimiocinas y sus receptores son básicos en la patofisiología de las enfermedades inflamatorias e infecciosas, los agentes que son activos en la modulación, preferiblemente antagonización, de la actividad de las quimiocinas y sus receptores, son útiles en el tratamiento terapéutico de dichas enfermedades inflamatorias e infecciosas.

El receptor de quimiocina CCR5 es de particular importancia en el contexto del tratamiento de enfermedades inflamatorias e infecciosas. El CCR5 es un receptor de quimiocinas, especialmente de las proteínas inflamatorias de macrófagos (PIM) designadas como PIM-1 α y PIM-1 β , y de una proteína que se regula por activación y que se expresa y segrega por células T normales (RANTES).

Ha habido una investigación sustancial de las diferentes clases de moduladores de la actividad del receptor de quimiocinas, especialmente de la del receptor de quimiocina CCR5, por ejemplo, el documento WO 98/25617 se refiere a arilpiperazinas sustituidas como moduladores de la actividad del receptor de quimiocina.

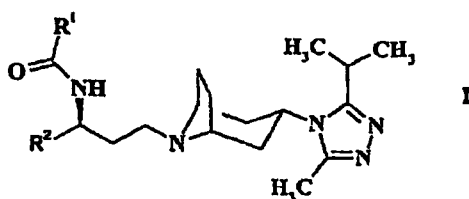
Los presentes compuestos se describen generalmente en el documento WO 00/38680 pero no se ilustra específicamente

246.
246

ninguno en éste.

Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I),

5



10

en la que R¹ es un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o cicloalquil (C₃₋₆)metilo opcionalmente sustituido en el anillo con uno o más átomos de flúor;

y

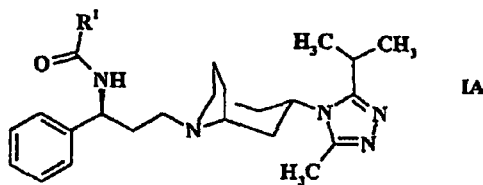
15

R² es un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.

Según un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (IA),

20



25

en la que R¹ representa cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente

247
247
YLC

sustituido con uno o más átomos de flúor, o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.

"Alquilo C_{1-6} ", en la definición de R^1 , incluye grupos de
5 cadena lineal y ramificada. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo. "Cicloalquilo C_{3-6} " significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Los compuestos de fórmula (I) contienen un centro básico
10 y las sales de adición de ácido adecuadas se forman con ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, camsilato,
15 succinato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato. Para una revisión de las sales adecuadas, véase Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de los
20 compuestos de fórmula (I) o las sales de éstos incluyen los hidratos de éstos.

Se incluyen también dentro del presente alcance de los compuestos de fórmula (I) los polimorfos de éstos.

Un compuesto de fórmula (I) contiene uno o más átomos
25 de carbono asimétricos y existe por lo tanto en dos o más

248
248

formas esteroisoméricas. La presente invención incluye los esteroisómeros individuales de los compuestos de fórmula (I) y, cuando sea apropiado, las formas tautoméricas individuales de éstos, junto con las mezclas de éstos.

5 La separación de los diastereoisómeros puede realizarse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, cromatografía o HPLC de una mezcla estequiométrica de un compuesto de fórmula (I) o de una sal o derivado adecuado de éste. También puede prepararse
10 un enantiómero individual de un compuesto de fórmula (I) a partir de un intermedio ópticamente puro correspondiente o mediante resolución, tal como por HPLC, del correspondiente racemato utilizando un soporte quiral adecuado o mediante cristalización fraccionada de las sales diastereoisoméricas
15 formadas mediante reacción del correspondiente racemato con un ácido o base ópticamente activo adecuado, según sea apropiado.

La invención incluye también compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I).

20

Preferiblemente, R¹ es cicloalquilo C₄₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor.

Preferiblemente, R¹ es ciclobutilo, ciclopentilo, 4,4-difluorociclohexilo o 3,3,3-trifluoropropilo.
25

249/4
249

6

Preferiblemente, R^2 es un fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de flúor.

Preferiblemente, R^2 es fenilo o monofluorofenilo.

Preferiblemente, R^2 es fenilo o 3-fluorofenilo.

5

Los compuestos preferidos de fórmula (I) incluyen

N-{(1S)-3-[3-(3-Isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}ciclobutanocarboxamida;

10 N-{(1S)-3-[3-(3-Isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}ciclopentanocarboxamida;

15 N-{(1S)-3-[3-(3-Isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}-4,4,4-trifluorobutanamida;

N-{(1S)-3-[3-(3-Isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}-4,4-difluorociclohexanocarboxamida; y

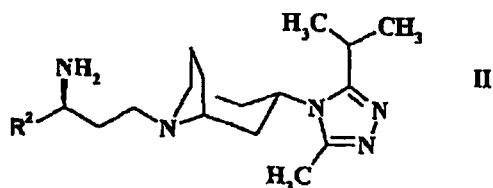
20 N-{(1S)-3-[3-(3-Isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil}-4,4-difluorociclohexanocarboxamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de éstos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante los siguientes procedimientos generales, en los que R^1 y R^2
25 son como se definieron anteriormente para un compuesto de

fórmula (I), a menos que se indique lo contrario.

1. Puede prepararse un compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:

5



- 10 con un compuesto de fórmula:



en condiciones de acoplamiento convencionales.

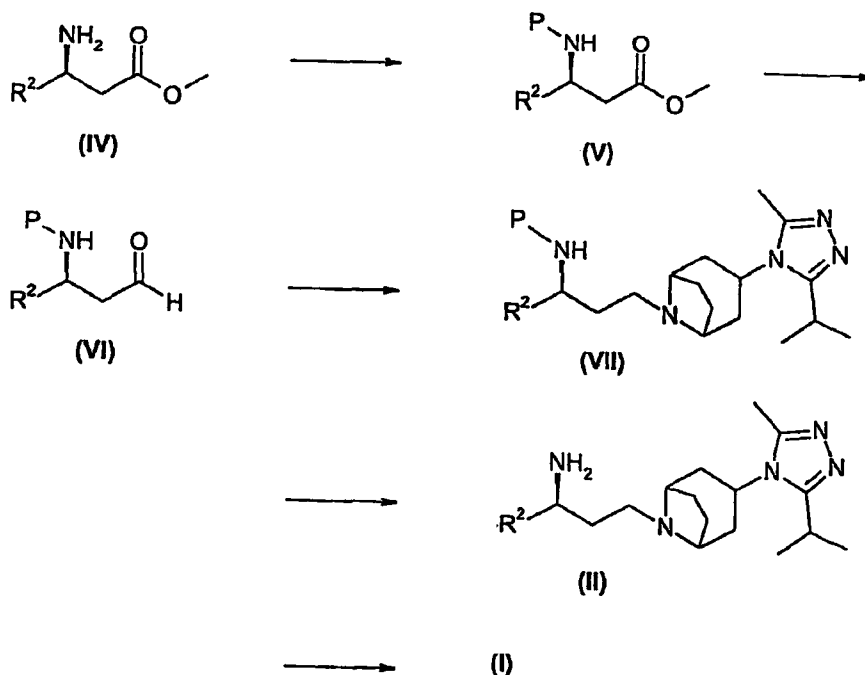
- 15 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, (por ejemplo N-bencil-N'-ciclohexilcarbodiimida (que puede estar unida a polímero) o hidrato de hidroxibenzotriazol y metilioduro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbo-diimida)) a aproximadamente
- 20 temperatura ambiente, en un disolvente que no afecta negativamente a la reacción, por ejemplo diclorometano. Se describen otras condiciones de acoplamiento adecuadas en el procedimiento 2 a continuación.

- 25 Los compuestos de fórmula (III) son conocidos o se preparan utilizando técnicas convencionales.

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse como se muestra en el esquema 1 a continuación.

2. Pueden prepararse los compuestos de fórmula (I) como se muestra en el esquema 1.

Esquema 1

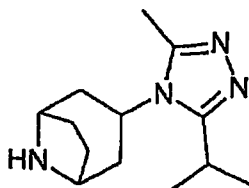


en el que P es un grupo protector adecuado tal como t-butiloxicarbonilo, bencilo o benciloxicarbonilo y los compuestos de fórmula (II) y (VII) están en la forma exo. En un procedimiento típico, cuando P es t-butiloxicarbonilo, se hace reaccionar una amina de fórmula (IV) con dicarbonato de

di-terc-butilo en presencia de una base aceptora, tal como hidróxido de sodio acuoso, y en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.

La amina protegida de fórmula (V) puede reducirse a un aldehído de fórmula (VI) utilizando un agente reductor adecuado, por ejemplo, utilizando hidruro de diisobutilaluminio en diclorometano por debajo de -70°C.

La reacción de aminación reductora del aldehído de fórmula (VI) con una amina de fórmula (en forma exo):



(VIA)

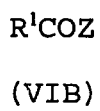
conduce a un compuesto de fórmula (VII). La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un exceso de un agente reductor adecuado, por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en un sistema de disolvente prótico, por ejemplo ácido acético en diclorometano o 1,1,1-tricloroetano, a temperatura ambiente.

La desprotección de un compuesto de fórmula (VII) puede realizarse en condiciones convencionales. Cuando P es t-butiloxicarbonilo, esto puede conseguirse utilizando ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico acuoso en un disolvente

tal como diclorometano o metanol a temperatura ambiente.

Un compuesto preparado de fórmula (II) puede convertirse en un compuesto de fórmula (I) mediante reacción con un compuesto de fórmula

5



10 siendo Z un grupo activador de ácido carboxílico tal como cloro o 1H-imidazol-1-ilo, utilizando condiciones convencionales, por ejemplo, utilizando N,N'-carbonildiimidazol, trietilamina y diclorometano.

15 Preferiblemente, se genera un compuesto de fórmula (VIB) in situ a partir de un compuesto de fórmula (III) utilizando una carbodiimida tal como 3-(3-dimetilamino-1-propil)-1-etilcarbodiimida o N-bencil-N'-ciclohexilcarbodiimida unida a polímero, opcionalmente en presencia de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, y haciéndolo reaccionar con un compuesto de fórmula (II). La reacción puede realizarse en un
20 disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano o acetato de etilo, opcionalmente en presencia de una base tal como una amina terciaria, por ejemplo, trietilamina o N-etildiisopropilamina, a aproximadamente temperatura ambiente.

25 Como alternativa, el ácido de la fórmula (II) puede activarse en primer lugar con hexafluorofosfato de

benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino) fosfonio (BOP),
hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio (PYBrOP),
o p-toluenosulfonato de 2-fluoro-1-metilpiridinio (reactivo
de Mukaiyama), en presencia de un exceso de N-metilmorfolina,
5 trietilamina o N-etildiisopropilamina en un disolvente
adecuado tal como tetrahidrofurano, diclorometano o acetato
de etilo, a temperatura ambiente, para proporcionar un
compuesto de fórmula (VIB) y éste se hace reaccionar con un
compuesto de fórmula (II).

10 Como alternativa, puede hacerse reaccionar un cloruro
de ácido de fórmula (VIB) en la que Z es cloro, con un
compuesto de fórmula (II), opcionalmente en presencia de una
base adecuada, por ejemplo trietilamina, N-
etildiisopropilamina, carbonato de sodio, carbonato de
15 potasio o bicarbonato de sodio, y en un disolvente adecuado
tal como diclorometano, acetato de etilo, THF o tolueno, a
temperatura ambiente.

Se observará que la transformación de un compuesto de
fórmula (VII) en un compuesto de fórmula (I) a través de un
20 compuesto de fórmula (II) puede realizarse en un
"procedimiento de un recipiente" mediante
desprotección/acoplamiento, utilizando procedimientos
similares a aquellos anteriormente descritos.

Puede prepararse un compuesto de fórmula (VIA) como se
25 muestra en el esquema 2.

Esquema 2

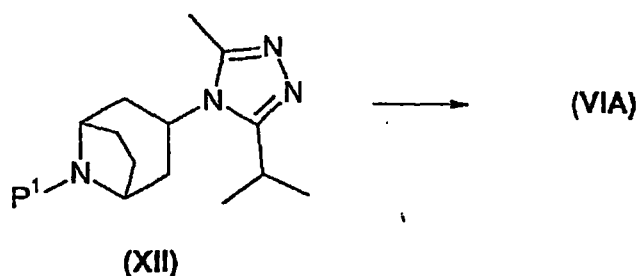
5



10



15



en el que P^I es un grupo protector adecuado tal como t-butiloxicarbonilo o bencilo y los compuestos de fórmulas (X), (XI) y (XII) están en la forma exo.

20

Puede prepararse una oxima de fórmula (X) mediante la condensación de una cetona de fórmula (VIII) con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base, por ejemplo piridina, en un disolvente adecuado, típicamente etanol. La reacción se lleva a cabo típicamente a la temperatura de

25

reflujo del disolvente.

Cuando P¹ es t-butiloxycarbonilo o bencilo, puede conseguirse la reducción de una oxima de fórmula (IX) utilizando sodio en presencia de un alcohol, típicamente pentanol, o mediante reducción electroquímica, para
5 proporcionar una amina de fórmula (X).

Puede prepararse una amida de fórmula (XI) mediante el acoplamiento de la amina protegida de fórmula (X) con ácido 2-metilpropanoico, o un derivado activado de éste. El acoplamiento puede conseguirse utilizando técnicas de
10 formación de enlace amida convencionales, tales como las descritas en los procedimientos 1 y 2 anteriores. Típicamente, el ácido puede activarse en primer lugar utilizando una carbodiimida tal como 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida, opcionalmente en presencia de 1-
15 hidroxibenzotriazol, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, y en presencia de una base, por ejemplo una amina terciara tal como trietilamina o diisopropilamina, y después hacerse reaccionar con la amina de fórmula (X). Como alternativa, la reacción puede realizarse utilizando cloruro
20 de 2-metilpropanoílo en presencia de una base tal como carbonato de sodio y un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano.

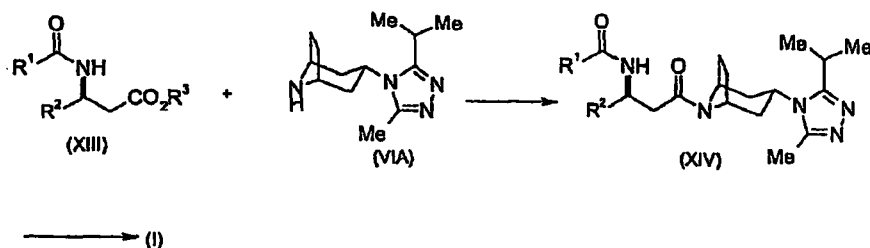
Puede prepararse un triazol de fórmula (XII) en un procedimiento en "un recipiente" de dos etapas acoplando en
25 primer lugar una amida de fórmula (XI) con hidrazida acética,

seguido de ciclocondensación in situ. Típicamente, la amida se activa en primer lugar con oxicloruro de fósforo en un disolvente tal como cloroformo y en presencia de una base, por ejemplo piridina, a 0°C de temperatura; después se trata con hidrazida acética en un disolvente adecuado, por ejemplo cloroformo, y se calienta la reacción a reflujo. La reacción puede llevarse a término en presencia de un ácido, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, y en un disolvente adecuado tal como tolueno a temperatura elevada (por ejemplo 110°C).

La desprotección del compuesto de fórmula (XII) utilizando una metodología convencional proporciona la amina de fórmula (VIA). Típicamente, cuando P¹ es bencilo, la desprotección se realiza mediante hidrogenación catalítica, tal como utilizando hidróxido de paladio (II) como catalizador en un disolvente adecuado, por ejemplo etanol, en presencia de formiato de amonio a 70°C de temperatura. Como alternativa, puede realizarse la desprotección mediante hidrogenación catalítica utilizando paladio sobre carbón vegetal como catalizador en un disolvente adecuado tal como metanol, opcionalmente en presencia de un ácido adecuado tal como ácido p-toluenosulfónico.

3. Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse como se muestra en el esquema 3.

Esquema 3



5

en el que R³ es H ó alquilo C₁-C₆.

Puede formarse una amida de fórmula (XIV) mediante técnicas de formación de enlace amida convencionales tales como activación en primer lugar de un ácido de fórmula (XIII) (en la que R³ es H) como cloruro de ácido o utilizando otros procedimientos como los descritos anteriormente en los procedimientos 1 y 2, seguido de reacción con la amina de fórmula (VIA). Como alternativa, puede hacerse reaccionar directamente un éster de fórmula (XIII) (en la que R³ es alquilo C₁-C₆) con la amina o una sal metálica de ésta. Así, el cloruro de ácido y la amina, o una sal de ésta, pueden hacerse reaccionar en presencia de un exceso de base adecuada, por ejemplo Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃, trietilamina ó N,N-diisopropiletilamina, y en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano, acetato de etilo, THF o tolueno, con o sin agua como disolvente adicional. Como alternativa, el ácido puede activarse con clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (WCDI), CDI (1,1'-

10

15

20

25

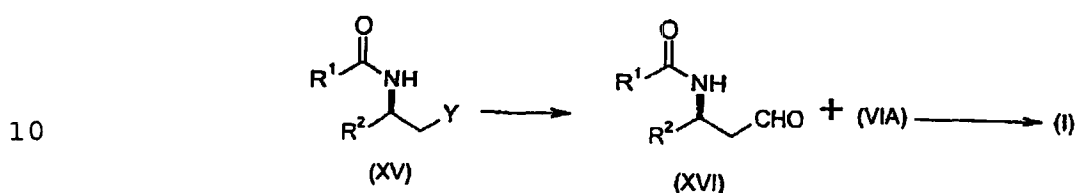
carbonildiimidazol) o DCC (1,3-diciclohexilcarbo-diimida) y HOAT (1-hidroxi-7-azabenzotriazol) o HOBt (hidrato de 1-hidroxibenzotriazol), y hacerse reaccionar con la amina en presencia de una base, por ejemplo trietilamina, en un
5 disolvente tal como THF, diclorometano o tolueno. Además, el éster y la amina, o una sal metálica de ésta, pueden reaccionar conjuntamente en presencia de una base, por ejemplo trietilamina, y un catalizador opcional en un disolvente tal como diclorometano, acetato de etilo, THF o
10 tolueno, con o sin agua como disolvente adicional. Como alternativa, el éster, la amina y el catalizador enzimático pueden hacerse reaccionar conjuntamente en un disolvente tal como diclorometano, acetato de etilo, THF o tolueno, con o sin agua como disolvente adicional. Preferiblemente, se hacen
15 reaccionar conjuntamente el cloruro de ácido, la amina y Na_2CO_3 en diclorometano y agua, o se trata el ácido con N,N'-carbonildiimidazol para formar la imidazolida y después se hace reaccionar con la amina en diclorometano en presencia de trietilamina.

20 La amida de fórmula (XIV) puede reducirse, tal como utilizando un reactivo hidruro nucleófilo o un reactivo hidruro electrófilo, o mediante hidrogenación catalítica, o utilizando un alquil- o arilsilano con un catalizador de metal de transición adecuado, para proporcionar un compuesto
25 de fórmula (I). Las condiciones típicas incluyen el uso de

Red-Al^(R) (hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio) en THF o tolueno, o de borano en THF.

4. Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse como se muestra en el esquema 4.

Esquema 4



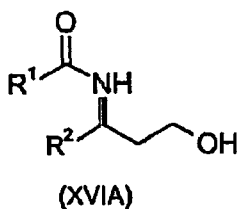
en el que Y es -CO₂R⁴, -CN ó -C(O)NHR⁴, siendo R⁴ H o alquilo C₁-C₆.

- 15 La reacción para preparar un aldehído de fórmula (XVI) puede realizarse mediante reducción de un éster, nitrilo, amida o ácido (por ejemplo activado con un reactivo adecuado) de fórmula (XV), tal como con un agente reductor hidruro en un disolvente adecuado. Como alternativa, puede conseguirse
- 20 la reducción de un éster, nitrilo o ácido (activado con un reactivo adecuado) de fórmula (XV) con un catalizador de metal de transición adecuado, una fuente de hidrógeno y en un disolvente adecuado. Las condiciones típicas incluyen reducir el éster, nitrilo o amida con un hidruro de aluminio
- 25 o boro tal como DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio), Red-

Al^(R), LiAl(O(t-Bu))₃ ó (Me₂CHCH(Me₂))₂BH en un disolvente tal como THF, diclorometano o tolueno; o reducir el cloruro de ácido con un catalizador de metal de transición tal como Pd/C ó Pd/BaSO₄, en atmósfera de hidrógeno con un modificador tal como 2,4-dimetilpiridina y en un disolvente tal como THF o tolueno. Las condiciones preferidas incluyen reducir el éster con DIBAL en diclorometano o tolueno.

Puede prepararse un compuesto de fórmula (I) mediante aminación reductora utilizando el aldehído de fórmula (XVI) y la amina de fórmula (VIA), o una sal de ésta. Típicamente, se realizará la reacción haciendo reaccionar el aldehído con 0,8-1,5 eq. mol de la amina, o sal de ésta, opcionalmente en presencia de 0,1-3 eq. mol de un ácido prótico, con un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, o utilizando un catalizador de metal de transición tal como paladio, platino, o rodio y una fuente de hidrógeno tal como hidrógeno molecular o formiato de amonio, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, acetonitrilo, tolueno, etanol o 2-propanol. Preferiblemente, se hace reaccionar el aldehído con la sal tosilato de la amina en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio y trazas de ácido acético en diclorometano a temperatura ambiente.

Puede prepararse también un aldehído de fórmula (XVI) a partir de un alcohol de fórmula:



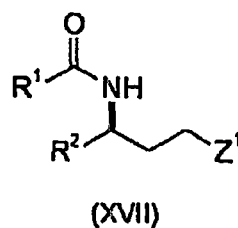
5

mediante técnicas de oxidación convencionales, por ejemplo
utilizando un agente oxidante adecuado, tal como
DMSO/complejo trióxido de azufre-piridina, DMSO con (COCl)₂,
MnO₂ ó CrO₃, con o sin una base, en un disolvente adecuado tal
10 como diclorometano, tolueno, acetona o acetonitrilo;
utilizando un catalizador de metal de transición tal como Rh
ó Ru, con o sin una base, y un aceptor de hidruros tal como
una cetona, en un disolvente adecuado tal como diclorometano,
acetona, tolueno o acetonitrilo; o utilizando un oxidante
15 catalítico tal como TPAP (perrutenato de tetrapropilamonio)
o TEMPO (2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre),
con o sin un soporte sólido, con un reoxidante
estequiométrico para el catalizador tal como NMO (N-óxido de
4-metilmorfolina), oxígeno o hipoclorito o hipobromito de
20 sodio, y en un disolvente adecuado tal como diclorometano,
acetona, tolueno o acetonitrilo. Las condiciones preferidas
incluyen el uso de DMSO, complejo de trióxido de azufre-
piridina y trietilamina en diclorometano, o TEMPO, KBr,
NaOCl, agua y diclorometano.

25

5. Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante aminación reductora de un compuesto de fórmula (XV) en la que Y es -CN y una amina de fórmula (VIA), o una sal de ésta. La reducción puede realizarse utilizando un catalizador de metal de transición, opcionalmente en presencia de un ácido, y una fuente de hidrógeno, en un disolvente adecuado. En un procedimiento típico, se utilizan paladio sobre carbón vegetal u óxido de platino (IV) en un disolvente tal como metanol, ácido acético ó 2-propanol.

6. Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante alquilación de una amina de fórmula (VIA), o una sal (sal de adición de ácidos o sal metálica) de ésta, utilizando un compuesto de fórmula:



en la que Z¹ es un grupo saliente tal como halo, alcano (C₁-C₄) sulfoniloxi, bencenosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi, opcionalmente en presencia de una base y/o un catalizador de transferencia de fase.

La reacción puede llevarse a cabo típicamente en

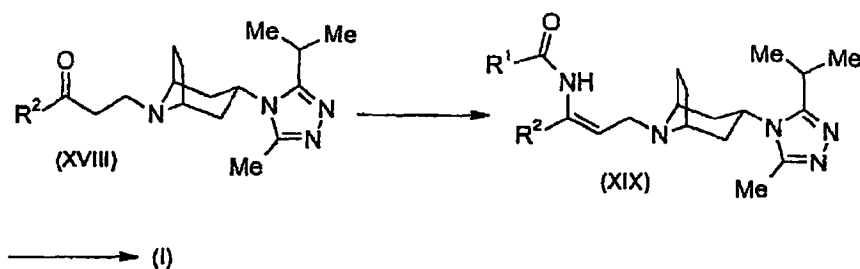
presencia de una base tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina; DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o una base inorgánica tal como Na_2CO_3 , NaHCO_3 , K_2CO_3 ó Cs_2CO_3 ; opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase, y en un disolvente tal como acetonitrilo, DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), 1,4-dioxano, THF o tolueno. Como alternativa, puede hacerse reaccionar una sal metálica de la amina (es decir una forma desprotonada) con un compuesto de fórmula (XVII) en un disolvente adecuado tal como THF, DMF ó 1,4-dioxano. Preferiblemente, se lleva a cabo la reacción haciendo reaccionar la amina y un compuesto de fórmula (XVII) con DBU en acetonitrilo o K_2CO_3 y 18-corona-6 (1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano) en THF.

15

7. Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse como se muestra en el esquema 5.

Esquema 5

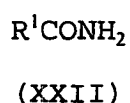
20



25

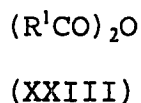
anteriormente para Z^I , utilizando condiciones de alquilación convencionales tales como las descritas para el procedimiento 6 anterior.

5 Puede prepararse una enamida de fórmula (XIX) mediante reacción de un compuesto de fórmula (XVIII) con una amida de fórmula:



10

en condiciones de deshidratación, con o sin un catalizador ácido presente, y en un disolvente adecuado; o mediante reacción de un compuesto de fórmula (XVIII) en primer lugar con hidroxilamina, o una sal de ésta, y después haciendo reaccionar el producto intermedio con un anhídrido de ácido de fórmula:



20

un catalizador de metal de transición y un ácido en un disolvente adecuado; o haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVIII) en primer lugar con amoníaco, o una sal de éste, y después haciendo reaccionar el producto intermedio con un ácido de fórmula (III), o con un derivado activado de éste, en condiciones convencionales. Típicamente, se hace

25

267
267

reaccionar un compuesto de fórmula (XVIII) con una amida de
fórmula (XXII) en presencia de una cantidad catalítica de
ácido con retirada azeotrópica de agua o retirada de agua
utilizando un agente deshidratante tal como tamices
5 moleculares.

Puede prepararse un compuesto de fórmula (I) mediante
reducción asimétrica de una enamida de fórmula (XIX) tal como
utilizando de 0,001-0,1 eq. mol de un metal de transición tal
como Rh, Ru, Pd, Pt, Ir ó Ti, de 0,001-0,2 eq. mol de un
10 ligando quirral tal como BINAP (2,2-bis(difenilfosfino)-1,1'-
binaftilo), tol-BINAP (2,2-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-
binaftilo), Du-PHOS (1,2-bis(2,5-dimetilfosfolano)benceno)
o Penn-Phos (P,P'-1,2-fenilenbis(endo-2,5-dimetil-7-
fosfabiciclo[2.2.1]heptano, un donante de hidrógeno tal como
15 hidrógeno molecular, fenilsilano, 2-propanol o formiato de
amonio, y un disolvente adecuado tal como metanol, etanol,
acetonitrilo, tolueno, acetato de etilo, 2-propanol o THF,
de 0°C a temperatura de reflujo y opcionalmente a una presión
elevada.

20

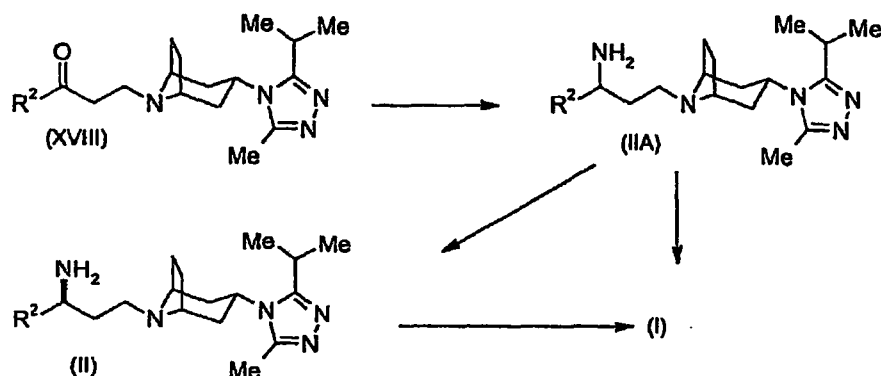
8. Puede prepararse un compuesto de fórmula (I) como se
muestra en el esquema 6.

25

268
268

Esquema 6

5



10

Puede convertirse una cetona de fórmula (XVIII) en una amina racémica de fórmula (IIA) mediante aminación reductora en condiciones convencionales utilizando amonio, o un equivalente de éste, y un agente reductor en un disolvente adecuado.

15

La amina racémica de fórmula (IIA) puede resolverse para proporcionar una amina de fórmula (II) mediante técnicas convencionales tales como mediante el uso de técnicas de resolución clásica, cinética o dinámica.

20

La amina de fórmula (II) puede convertirse en un compuesto de fórmula (I) mediante las rutas descritas en los procedimientos 1 y 2.

25

Como alternativa, puede convertirse una amina racémica de fórmula (IIA) en un compuesto de fórmula (I) utilizando un compuesto de fórmula (III) o un derivado activado adecuado de éste, un catalizador quiral, opcionalmente utilizando un

catalizador para la racemización del isómero presente indeseado, y un disolvente adecuado.

La amina de fórmula (II), o una sal metálica de ésta (es decir una forma desprotonada), puede convertirse también en
5 un compuesto de fórmula (I) mediante reacción con un éster de fórmula:



(XXIV)

10

en la que R^5 es un grupo formador de éster tal como alquilo C_1-C_6 . Típicamente, la reacción puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el éster y la amina, o la sal metálica de ésta, con un exceso de una base tal como trietilamina y un
15 catalizador opcional en un disolvente tal como diclorometano, acetato de etilo, THF o tolueno, con o sin agua presente como disolvente adicional; o haciendo reaccionar el éster y la amina en presencia de un catalizador enzimático en un disolvente tal como diclorometano, acetato de etilo, THF o
20 tolueno, con o sin agua presente como disolvente adicional.

Todas las reacciones y preparaciones anteriores de los nuevos materiales de partida que se utilizan en los procedimientos precedentes son reactivos y condiciones de reacción convencionales y apropiados para su realización o
25 preparación, así como los procedimientos para el aislamiento

de los productos deseados serán bien conocidos por los expertos en la técnica con referencia a los precedentes de la bibliografía y a los ejemplos y preparaciones de la presente.

5 Puede prepararse fácilmente una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) mezclando conjuntamente soluciones de un compuesto de fórmula (I) y el ácido deseado. La sal puede precipitar de la solución y recogerse mediante filtración o puede recuperarse mediante
10 evaporación del disolvente.

 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles porque tienen actividad farmacológica en animales, incluyendo humanos. Más particularmente, son útiles en el tratamiento de una dolencia
15 en la que esté implicada la modulación de los receptores CCR5. Los estados patológicos que pueden indicarse incluyen una infección por VIH, retroviral genéticamente relacionada con el VIH, SIDA o una enfermedad inflamatoria. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente
20 aceptables pueden administrarse solos o como parte de una terapia de combinación.

 Los compuestos de esta invención pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades respiratorias, incluyendo síndrome del distrés respiratorio en adultos (SDRA),
25 bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar

27/7/06
ZAI

obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis y sinusitis crónica. Otras afecciones que pueden tratarse son aquellas desencadenadas, afectadas o correlacionadas de alguna otra manera con el tráfico de células T en diferentes órganos. Se espera que los compuestos de esta invención puedan ser útiles para el tratamiento de dichas afecciones, y en particular, pero no limitadas, de las siguientes, para las que se ha establecido una correlación con CCR5 o quimiocinas CCR5: enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, rechazo de injertos, en particular pero no limitado a aloinjertos de riñón y pulmón, endometriosis, diabetes de tipo I, enfermedades renales, pancreatitis crónica, afecciones pulmonares inflamatorias o insuficiencia cardíaca crónica. Para una revisión reciente de posibles aplicaciones de las quimiocinas y de los bloqueantes de receptor de quimiocinas, véase Cascieri, M.A., y Springer, M.S., "The chemokine/chemokine receptor family: potential and progress for therapeutic intervention", Curr. Opin. Chem. Biol., 4(4), 420-7 (agosto de 2000).

La utilidad de los compuestos de fórmula (I), y de sus sales farmacéuticamente aceptables, como inhibidores de la infección por VIH puede demostrarse mediante una o más de las metodologías conocidas en la técnica, tales como el uso de

272
272 47X

ensayos de microcultivo de VIH descritos en Dimitrov et al., J. Clin. Microbiol., 28, 734-737 (1990) y el ensayo del informador de pseudotipo VIH descrito en Connor et al, Virology, 206(2), 935-944 (1995).

5 La capacidad de los compuestos de fórmula (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables, de modular la actividad de receptor de quimiocina se demuestra mediante una metodología conocida en la técnica, tal como mediante el uso del ensayo de unión de CCR5 siguiendo procedimientos
10 descritos en Combadiere et al., J. Leukoc. Biol. 60, 147-152 (1996); y/o utilizando los ensayos de movilización del calcio intracelular como describen los mismos autores. Las líneas celulares que expresan el receptor de interés incluyen aquellas que expresan naturalmente el receptor, tales como
15 PM-1 ó IL-2 de linfocitos sanguíneos periféricos (LSP) estimulados o una línea celular modificada por ingeniería genética para expresar un receptor recombinante, tal como CHO, 300.19, L1.2 ó HEK-293.

 Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse
20 solos, pero se administrarán generalmente mezclados con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéutico adecuado seleccionado con respecto a la vía de administración pretendida y a la práctica farmacéutica convencional.

 Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) pueden
25 administrarse por vía oral, bucal o sublingual en forma de

comprimidos, cápsulas, multipartículas, geles, películas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, para administraciones de liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, por pulsos o controlada. Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse también en formas de dosificación de dispersión rápida o disolución rápida o en forma de una dispersión de alta energía o como partículas recubiertas. Las formulaciones adecuadas de los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma recubierta o sin recubrir, según se desee.

Dichas composiciones farmacéuticas sólidas, por ejemplo comprimidos, pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, glicina y almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), disgregantes tales como glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa de sodio y ciertos silicatos complejos, y ligantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma de acacia. Además, pueden incluirse agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

Ejemplo general

274 39
274

Una formulación de comprimido podría contener típicamente de 0,1 mg a 500 mg de compuesto activo, mientras que los pesos de carga del comprimido están entre 50 mg y 1000 mg. Se ilustra a continuación un ejemplo de una formulación para un comprimido de 10 mg:

	<u>Ingrediente</u>	<u>% p/p</u>
	Compuesto de fórmula (I) o sal	10,000*
	Lactosa	64,125
10	Almidón	21,375
	Croscarmelosa de sodio	3,000
	Estearato de magnesio	1,500

* Cantidad ajustada según la actividad del fármaco.

Los comprimidos se fabrican mediante un procedimiento convencional, por ejemplo, compresión directa o un procedimiento de granulación en húmedo o en seco. Los núcleos del comprimido pueden estar recubiertos con recubrimientos apropiados.

Pueden emplearse también composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina o HPMC. Los excipientes preferidos a ese respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de la leche o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para las

suspensiones acuosas y/o elixires, los compuestos de fórmula (I) pueden combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, colorantes o tintes, con agentes emulsionantes y/o de suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de éstos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse también por vía parenteral, por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular o subcutánea, o pueden administrarse mediante infusión o técnicas de inyección sin aguja. Para dicha administración parenteral, se utilizan lo más preferiblemente en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa para hacer la solución isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas deben estar adecuadamente tamponadas (preferiblemente a un pH de 3 a 9), si es necesario. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se realiza fácilmente mediante técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica. Para la administración oral o parenteral a pacientes humanos, los niveles de dosificación diarios de compuestos de fórmula (I) y de sus sales farmacéuticamente aceptables serán de 0,01 a 30 mg/kg (en dosis simple o dividida) y preferiblemente estará en el intervalo de 0,01 a 15 mg/kg. Así, los

comprimidos contendrán de 1 mg a 0,5 g de compuesto para administración única o de dos o más a la vez, como sea apropiado. En cualquier caso, el médico determinará la dosificación real que será más adecuada para cualquier

5 paciente individual y variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular. Las dosificaciones anteriores son ilustrativas del caso promedio. Puede haber, por supuesto, ejemplos individuales en los que se necesiten intervalos de dosificación superiores o inferiores y éstos

10 están dentro del alcance de esta invención.

Se prefiere la administración oral. Preferiblemente, la administración tiene lugar poco después de que se requiera un efecto.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse

15 también por vía intranasal o mediante inhalación y se suministran convenientemente en forma de una presentación de inhalador de polvo seco o de pulverizador de aerosol de envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un impulsor adecuado, por

20 ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A [marca comercial]) ó 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA [marca comercial]), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el

25 caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación

277 4/2
277

puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. El envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo
5 que utilice una mezcla de etanol y el impulsor como disolvente, que puede contener además un lubricante, por ejemplo trioleato de sorbitano. Las cápsulas y cartuchos (preparados por ejemplo con gelatina) para uso en un inhalador o insuflador, pueden formularse para contener una
10 mezcla en polvo de un compuesto de fórmula (I) y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las formulaciones de aerosol o polvo seco se disponen preferiblemente de modo que cada dosis medida o "inhalación" contiene de 1 μ g a 10 mg de un compuesto de fórmula (I) para
15 suministro al paciente. La dosis diaria total con un aerosol estará en el intervalo de 1 μ g a 20 mg, que puede administrarse en una dosis simple o, más habitualmente, en dosis divididas a lo largo del día.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) pueden
20 administrarse en forma de un supositorio o pesario, o pueden aplicarse por vía tópica en forma de gel, hidrogel, loción, solución, crema, ungüento o polvos medicinales. Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse también por vía dérmica o transdérmica, por ejemplo mediante el uso de
25 un parche dérmico. Pueden administrarse también por vía

pulmonar o rectal.

Pueden administrarse también por vía ocular, particularmente para tratar afecciones inflamatorias o enfermedades del ojo. Para uso oftálmico, los compuestos
5 pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica de pH ajustado o, preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica de pH ajustado, opcionalmente en combinación con un conservante tal como un cloruro de bencilalconio. Como alternativa, pueden
10 formularse en un ungüento como vaselina.

Para la aplicación tópica a la piel, los compuestos de fórmula (I) pueden formularse como un ungüento adecuado que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite
15 mineral, parafina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxoetileno polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, pueden formularse como una loción o crema adecuada, suspendida o disuelta en, por ejemplo, una mezcla de uno o más de los siguientes: aceite
20 mineral, monoesterato de sorbitán, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de cetilésteres, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse también
25 en combinación con una ciclodextrina. Las ciclodextrinas son

279
279 44

conocidas por formar complejos de inclusión y de no inclusión con moléculas del fármaco. La formación del complejo fármaco-ciclodextrina puede modificar la solubilidad, la velocidad de disolución, la biodisponibilidad y/o las propiedades de estabilidad de una molécula de fármaco. Los complejos fármaco-ciclodextrina son generalmente útiles en general para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Como alternativa para la complejación directa con el fármaco, puede utilizarse la ciclodextrina como aditivo auxiliar, por ejemplo como vehículo, diluyente o solubilizante. Las alfa, beta y gammaciclodextrinas son las más utilizadas habitualmente y se describen ejemplos adecuados en los documentos WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 y WO-A-98/55148.

Los compuestos de fórmula (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables, tienen la ventaja de que son más selectivos, tienen un inicio más rápido del efecto, son más potentes, son más estables, son más resistentes al metabolismo, o tienen otras propiedades más deseables que los compuestos de la técnica anterior.

→ Se incluyen dentro del alcance de la presente invención realizaciones que comprenden la administración conjunta de, y composiciones que contienen, además del compuesto de la presente invención como ingrediente activo, agentes terapéuticos e ingredientes activos adicionales. Dichos

~~280~~
280 1/5

regímenes de fármacos múltiples, designados a menudo como
terapia de combinación, pueden utilizarse en el tratamiento
o la prevención de cualquiera de las enfermedades o
afecciones mediadas por o asociadas a la modulación del
5 receptor de quimiocina CCR5, particularmente la infección por
el virus de la inmunodeficiencia humana, VIH. El uso de
dichas combinaciones de agentes terapéuticos es especialmente
pertinente con respecto al tratamiento y prevención de la
infección y multiplicación del virus de la inmunodeficiencia
10 humana, VIH, y de los retrovirus patogénicos relacionados en
un paciente necesitado de tratamiento o en alguien con riesgo
de convertirse en dicho paciente. La capacidad de dichos
patógenos retrovirales de evolucionar en un periodo
relativamente corto de tiempo a cepas resistentes a cualquier
15 monoterapia que se haya administrado al citado paciente es
bien conocida en la bibliografía.

Además del requisito de eficacia terapéutica, que puede
necesitar el uso de agentes activos además de los compuestos
moduladores del receptor de quimiocina CCR5 de fórmula (I),
20 y sus sales farmacéuticamente aceptables, puede haber causas
adicionales que impulsen o recomienden en gran medida el uso
de combinaciones de fármacos que implican los ingredientes
activos que representan una terapia adjunta, es decir, que
complementan y suplementan la función realizada por los
25 compuestos moduladores del receptor de quimiocina CCR5 de la

presente invención. Dichos agentes terapéuticos
suplementarios utilizados con el fin de un tratamiento
auxiliar incluyen fármacos que, en lugar de tratar o prevenir
directamente una enfermedad o afección mediada por o asociada
5 a la modulación de receptor de quimiocina CCR5, trata
enfermedades o afecciones que son el resultado directo de,
o que acompañan indirectamente a, la enfermedad o afección
básica o subyacente modulada por el receptor de quimiocina
CCR5. Por ejemplo, cuando la enfermedad o afección básica
10 modulada por el receptor de quimiocina CCR5 es la infección
y multiplicación de VIH, puede ser necesario, o al menos
deseable, tratar las infecciones oportunistas, neoplasmas y
otras afecciones que aparecen como resultado del estado
inmunocomprometido del paciente. Pueden utilizarse otros
15 agentes activos con los compuestos de fórmula (I), y sus
sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo para
proporcionar estimulación inmune o para tratar el dolor o la
inflamación que acompañan a la infección inicial y
fundamental por VIH.

20 Así, los procedimientos de tratamiento y las
composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden
emplear los compuestos de fórmula (I), y sus sales
farmacéuticamente aceptables, en forma de monoterapia, pero
los citados procedimientos y composiciones pueden utilizarse
25 también en forma de terapia múltiple en la que uno o más

compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran conjuntamente con uno o más agentes terapéuticos conocidos, tales como aquellos descritos con detalle a continuación en la presente.

5 Las combinaciones preferidas de la presente invención incluyen los tratamientos simultáneos o secuenciales con un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, y uno o más inhibidores de la proteasa de VIH y/o inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH,
10 seleccionados preferiblemente de la clase de inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN), que incluyen, pero no limitados a: nevirapina, delavirdina y efavirenz; de entre los inhibidores nucleósidos/ nucleótidos, que incluyen, pero no limitados a zidovudina, didanosina, zalcitabina,
15 estavudina, lamivudina, abacavir, adefovir y dipivoxil; y entre los inhibidores de proteasa, que incluyen, pero no limitados a: indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, lopinavir y amprenavir. Otros agentes útiles en las combinaciones de la realización preferida anteriormente
20 indicada de la presente invención incluyen los fármacos actuales y en investigación a descubrir de cualquiera de las clases anteriores de inhibidores, que incluyen pero no limitados a: FTC, PMPA, tidoxilfozivudina, talviralina, S-1153, MKC-442, MSC-204, MSH-372, DMP450, PNU-140690, ABT-378
25 y KNI-764. Se incluye también en el alcance de las

realizaciones preferidas de la presente invención, las combinaciones de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, junto con un agente terapéutico suplementario utilizado con fines de tratamiento

5 auxiliar, comprendiendo el citado agente terapéutico suplementario uno o más miembros independientemente seleccionados del grupo constituido por inhibidores de la proliferación, por ejemplo, hidroxiurea; inmunomoduladores, por ejemplo sargramostim, y diversas formas de interferón o

10 derivados de interferón; inhibidores de la fusión, por ejemplo AMD3100, T-20, PRO-542, AD-349, BB-10010 y otros agonistas/antagonistas del receptor de quimiocina; moduladores del receptor de taquicina, por ejemplo antagonistas de NK1; inhibidores de la integrasa, por ejemplo

15 AR177; inhibidores de la RNasaH; inhibidores de la transcripción viral y de la replicación del ARN; y otros agentes que inhiben la infección viral o que mejoran el estado o el desenlace de los individuos infectados por VIH mediante diferentes mecanismos.

20 Los procedimientos preferidos de tratamiento de la presente invención para la prevención de la infección por VIH, o el tratamiento de sujetos avirémicos y asintomáticos potencial o efectivamente infectados con VIH, incluyen, pero no están limitados a, la administración de un miembro

25 independientemente seleccionado del grupo constituido por:

(i) un compuesto dentro del alcance de la fórmula (I) como se describe en la presente; (ii) un ITINN además de un compuesto de (i); (iii) dos ITIN además de un compuesto de (i); (iv) un ITIN además de la combinación de (ii); y (v) un
5 compuesto seleccionado de la clase de inhibidores de proteasa utilizado en lugar del ITIN en las combinaciones (iii) y (iv).

Los procedimientos preferidos de la presente invención para la terapia de individuos infectados por VIH con viremia detectable o recuentos de CD4 anormalmente bajos, incluyen
10 además como miembro a seleccionar: (vi) un tratamiento según el (i) anterior además de los regímenes iniciales convencionales recomendados para la terapia de infección por VIH establecida, por ejemplo, véase
15 <http://hivatis.org/trtgdlns.html>. Dichos regímenes convencionales incluyen, pero no están limitados a, un agente de la clase de inhibidores de proteasa en combinación con dos ITIN; y (vii) los regímenes iniciales convencionales recomendados para la terapia de infección por VIH
20 establecida, por ejemplo, véase <http://hivatis.org/trtgdlns.html>, en los que el componente inhibidor de proteasa, o uno o ambos de los ITIN está reemplazado por un compuesto dentro del alcance de la fórmula (I) como se describió en la presente.

25 Los procedimientos preferidos de la presente invención

para terapia de individuos afectados por VIH en los que la
terapia antiviral ha fallado, incluyen además como miembro
a seleccionar: (viii) un tratamiento según el (i) anterior,
además de los regímenes convencionales recomendados para la
5 terapia de dichos pacientes, por ejemplo véase
<http://hivatis.org/trtgdlns.html>; y (ix) los regímenes
iniciales recomendados convencionales para la terapia de
pacientes en los que la terapia antirretroviral ha fallado,
por ejemplo véase <http://hivatis.org/trtgdlns.html>, en los
10 que uno de los componentes inhibidores de proteasa o uno o
ambos de los ITIN se reemplaza por un compuesto dentro del
alcance de la fórmula (I) como se describe en la presente.

En las combinaciones realizaciones preferidas de la
presente invención anteriormente descritas, el compuesto de
15 fórmula (I) y otros agentes terapéuticos activos pueden
administrarse en términos de formas de dosificación separados
o conjuntos uno con otros, y en términos de su tiempo de
administración, o en serie o simultáneamente. Así, la
administración de un agente componente puede ser anterior,
20 concurrente o posterior a la administración de otro(s)
agente(s) componente.

Se observará que todas las referencias en la presente
a tratamiento incluyen tratamiento curativo, paliativo y
25 profiláctico.

Así, la invención proporciona:

un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste;

5

procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste;

10 una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable;

15 un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable de éste, para uso como un medicamento;

20 un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable de éste, para el tratamiento de una enfermedad en la que esté implicada la modulación de receptores CCR5;

25 un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable de éste, para el tratamiento de

una infección por VIH, retroviral genéticamente relacionada con VIH, SIDA o una enfermedad inflamatoria;

5 un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable de éste, para el tratamiento de una dolencia respiratoria, incluyendo síndrome del distrés respiratorio en adultos (SDRA), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis o sinusitis crónica.

10

un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable de éste, para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, rechazo de injertos, incluyendo aloinjertos de riñón y pulmón, endometriosis, diabetes de tipo I, enfermedades renales, pancreatitis crónica, afecciones pulmonares inflamatorias o insuficiencia cardiaca crónica;

20

el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable de éste, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una dolencia en la que está implicada la modulación de receptores

25

CCR5;

288
288 B

el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable de éste, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por VIH, retroviral genéticamente relacionada con
5 VIH, SIDA o una enfermedad inflamatoria;

el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable de éste, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una
10 dolencia respiratoria, incluyendo síndrome del distrés respiratorio en adultos (SDRA), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis o sinusitis crónica.

15 el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable de éste, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, rechazo de injertos, incluyendo aloinjertos de
20 riñón y pulmón, endometriosis, diabetes de tipo I, enfermedades renales, pancreatitis crónica, afecciones pulmonares inflamatorias o insuficiencia cardiaca crónica;

25 un procedimiento de tratamiento de un mamífero para tratar

289
289 J4

una dolencia en la que está implicada la modulación de
receptores CCR5, que incluye el tratamiento del citado
mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula
(I) o con una sal, solvato o composición farmacéuticamente
5 aceptable de éste;

un procedimiento de tratamiento de un mamífero para tratar
una infección por VIH, retroviral relacionada con VIH, SIDA
o una enfermedad inflamatoria, que incluye el tratamiento del
10 citado mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de
fórmula (I) o con una sal, solvato o composición
farmacéuticamente aceptable de éste;

un procedimiento de tratamiento de un mamífero para tratar
15 una dolencia respiratoria, incluyendo síndrome del distrés
respiratorio en adultos (SDRA), bronquitis, bronquitis
crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis
quística, asma, enfisema, rinitis o sinusitis crónica, que
incluye el tratamiento del citado mamífero con una cantidad
20 eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con una sal, solvato
o composición farmacéuticamente aceptable de éste;

un procedimiento de tratamiento de un mamífero para tratar
una enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo
25 enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerosis múltiple,

- artritis reumatoide, rechazo de injertos, incluyendo aloinjertos de riñón y pulmón, endometriosis, diabetes de tipo I, enfermedades renales, pancreatitis crónica, afecciones pulmonares inflamatorias o insuficiencia cardiaca crónica, que incluye el tratamiento del citado mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable de éste; y
- 10 los intermedios de fórmulas (II), (IIA), (VII), (VIA), (XII), (XIV), (XVIII) y (XIX).

La invención se ilustra con los siguientes ejemplos, en los que pueden utilizarse las abreviaturas siguientes:

15

amoniaco 0,88 = solución de hidróxido de amonio concentrado de densidad 0,88

h= hora

min= minuto

20

LRMS= espectro de masas de baja resolución

RMN= resonancia magnética nuclear

Me= metilo

EJEMPLO 1

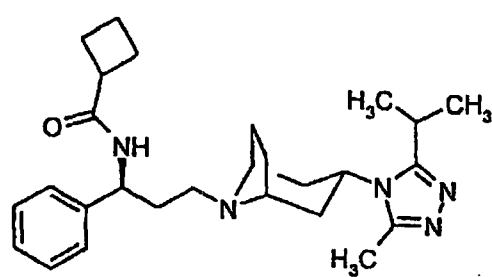
25

N-{(1S)-3-[3-(3-Isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-

29A 56
291

8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil]ciclo-
butanocarboxamida

5



Se añadió N-bencil-N'-ciclohexilcarbodiimida unida a polímero
10 (1,15 g, 0,88 mmol) a una solución del compuesto del título
de la preparación 11 (250 mg, 0,68 mmol) y ácido
ciclobutanocarboxílico (130 µl, 1,37 mmol) en diclorometano
(10 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante
16 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite^(R)
15 (coadyuvante de filtración) y se evaporó a presión reducida.
Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna a
través de gel de sílice, utilizando un gradiente de elución
de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (1:0:0 a 95:5:0,5, en
volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de
20 una espuma blanca, 200 mg.

Encontrado: C 69,98; H 8,67, N 14,89%

C₂₇H₃₉N₃O·0,2 CH₂Cl₂, requiere C 70,01, H 8,51; N 15,01%

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,40 (6H, d), 1,63 (4H, m),
1,85-2,45 (14H, m), 2,52 (3H, s), 3,00 (2H, m), 3,39 (2H, m),
25 4,30 (1H, m), 5,15 (1H, m), 6,35 (1H, m), 7,15-7,40 (5H, m).

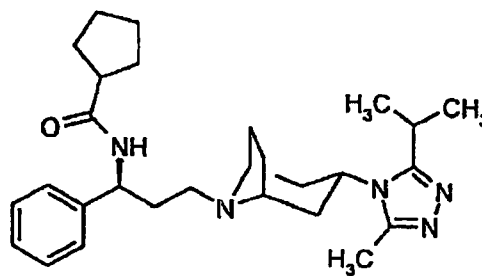
LRMS: m/z 450,3 (MH⁺)

[α]_D = -34,0° (c = 0,10, MeOH).

EJEMPLO 2

5 N-{(1S)-3-[3-(3-Isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-
8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}ciclo-
pentanocarboxamida

10



15

Se añadió ácido ciclopentanocarboxílico (115 μl, 1,06 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 11 (300 mg, 0,82 mmol), hidrato de hidroxibenzotriazol (10 mg, 74 μl) y metilioduro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (300 mg, 1,07 mmol) en diclorometano (10 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas.

20

Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (50 ml) a la mezcla y se extrajo el producto con diclorometano (2x). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna a través de gel de sílice

25

utilizando un gradiente de elución de diclorometano: metanol:amoniac 0,88 (1:0:0 a 96:4:0,4 en volumen), proporcionado el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 330 mg.

5 Encontrado C 69,73; H 9,00; N 14,09%

$C_{28}H_{41}N_5O \cdot 0,25 CH_2Cl_2$, requiere C 69,98; H 8,63; N 14,44%

RMN- ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 1,35 (6H, d), 1,51-2,04 (16H, m), 2,17 (2H, m), 2,39 (2H, m), 2,45 (4H, m), 2,95 (1H, m), 3,36 (2H, s), 4,25 (1H, m), 5,09 (1H, m), 6,12 (1H, m), 7,20-7,33 (5H, m).

LRMS: m/z 464,8 (MH^+)

$[\alpha]_D = -29,21^\circ$ (c= 0,10, MeOH)

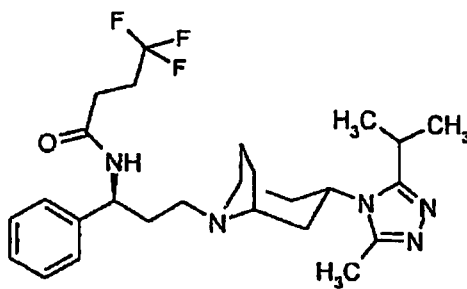
Punto de fusión [$^\circ C$] = 68-70

15

EJEMPLO 3

N-{(1S)-3-[3-(3-Isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}-4,4,4-trifluorobutanamida

20



25 Se añadió N-bencil-N'-ciclohexilcarboxidiimida unida a

294 04
294

51

polímero (370 mg, 0,336 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 11 (100 mg, 0,27 mmol) y ácido 4,4,4-trifluorobutanocarboxílico (45 mg, 0,32 mmol) en diclorometano (4 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite^(R) y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna a través de gel de sílice, utilizando un gradiente de elución de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (1:0:0 a 95:5:0,5, en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 75 mg.

Encontrado: C 61,55; H 7,46, N 13,62%

$C_{26}H_{36}N_5OF_3 \cdot 0,25 CH_2Cl_2$, requiere C 61,48, H 7,17; N 13,66%

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,39 (6H, d), 1,65 (5H, m), 1,98 (2H, m), 2,07 (2H, m), 2,15-2,29 (2H, m), 2,43 (5H, m), 2,52 (3H, s), 3,00 (1H, m), 3,40 (2H, s), 4,30 (1H, m), 5,15 (1H, m), 6,94 (1H, m), 7,28 (3H, m), 7,36 (2H, m).

LRMS: m/z 492,3 (MH⁺)

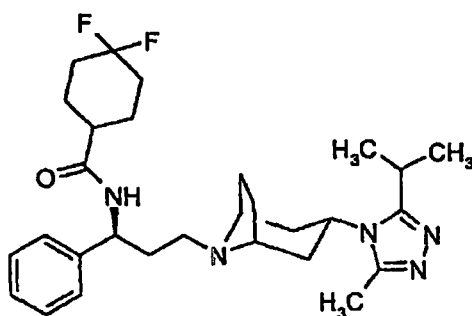
[α]_D = -32,41° (c = 0,10, MeOH).

EJEMPLO 4

N-{(1S)-3-[3-(3-Isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}-4,4-difluorociclohexanocarboxamida

295
295 10

5



10

15

Se añadió N-bencil-N'-ciclohexilcarbodiimida unida a polímero (500 mg, 0,545 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 11 (100 mg, 0,27 mmol) y ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico (50 mg, 0,30 mmol) en diclorometano (4 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite^(R) y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna a través de gel de sílice, utilizando un gradiente de elución de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (1:0:0 a 95:5:0,5, en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 67 mg.

Encontrado: C 64,68; H 7,88, N 12,65%

20

$C_{29}H_{41}N_5OF_2 \cdot 1,36 H_2O$, requiere C 64,72, H 8,19; N 13,01%

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,39 (6H, d), 1,61-2,18 (19H, m), 2,28 (2H, m), 2,48 (3H, s), 2,85 (1H, m), 3,36 (2H, d a), 4,28 (1H, m), 5,15 (1H, m), 6,48-6,61 (1H, m a), 7,23 (3H, m), 7,36 (2H, m).

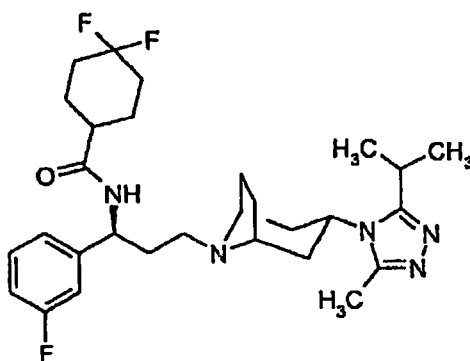
25

LRMS: m/z 514,4 (MH⁺)

El análisis por PXRD mostró que el producto era una mezcla de polimorfos denominados "forma A" y "forma B". Pudieron indentificarse y separarse los cristales individuales de forma A y forma B puras de la mezcla. Los datos de PXRD para las formas A y B se enumeran en el apéndice 1.

EJEMPLO 5

N-{(1S)-3-[3-(3-Isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil]-4,4-difluorociclohexanocarboxamida



Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto del título de la preparación 13 (200 mg, 0,52 mmol) y ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico (128 mg, 0,79 mmol) utilizando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4, 160 mg. Encontrado C 64,25; H 7,67; N 12,53%

$C_{29}H_{40}N_5OF_3 \cdot 0,7 H_2O$ requiere C 64,00, H 7,67; N 12,87%

RMN- ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 1,39 (6H, d), 1,60-2,35 (19H, m), 2,42-2,60 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,98 (1H, m), 3,40 (2H,

297
297 62

54

d a), 4,32 (1H, m), 5,14 (1H, m), 6,79 (1H, m a), 6,97 (2H, m), 7,05 (1H, m), 7,31 (1H, m).

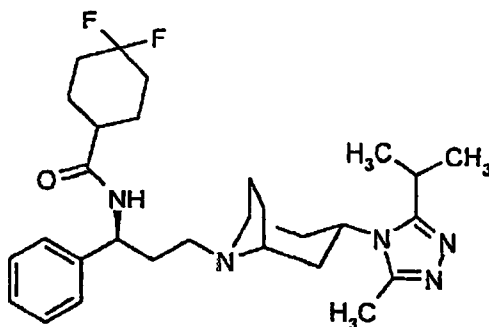
LRMS: m/z 532 (MH⁺).

5

EJEMPLO 6

N-{(1S)-3-[3-(3-Isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}-4,4-difluorociclohexanocarboxamida

10



15

Se disolvió el compuesto del título de la preparación 20 (176 g, 0,48 mol) en diclorometano (1,76 l). Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (1,76 l) y agua (1,76 l). Se observó una exotermia y se enfrió la mezcla hasta 15°C de temperatura. Se añadió una solución del compuesto del título de la preparación 14 (131,6 g, 0,72 mol) en tolueno (500 ml) a la mezcla de reacción y se observó una exotermia. Se agitó la mezcla resultante durante 12 horas a temperatura ambiente. El análisis por HPLC de la mezcla de reacción indicó que la reacción se había completado. Se

añadieron agua (1 l) y diclorometano (1 l) para facilitar la separación de fases. Se separaron las fases y el pH de la fase acuosa era pH= 11. Se lavó la fase acuosa con diclorometano (1,76 l). Se lavaron las fases orgánicas
5 reunidas con hidróxido de sodio acuoso 0,5 M (1,76 l) y después con agua (1,76 l). Se concentró la fase orgánica y se añadió acetato de etilo (700 ml). Se dejó granular la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró el sólido blanco y se lavó el producto con acetato de etilo (60
10 ml) y se secó en una estufa de vacío durante 12 horas a 40°C de temperatura, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 146 g (59%).

La RMN-¹H fue idéntica a la del compuesto del título del
15 ejemplo 4.

El análisis por PXRD mostró que el producto era un polimorfo único denominado "forma B". Los datos de PXRD para la forma B se enumeran en el apéndice 1.

20

Se determinó el punto de fusión de la forma B a 197°C (temperatura pico) utilizando un DSC 2100 de T.A. Instruments. Se realizó el barrido a 20°C/minuto (desde ambiente a 300°C) con flujo de gas nitrógeno.

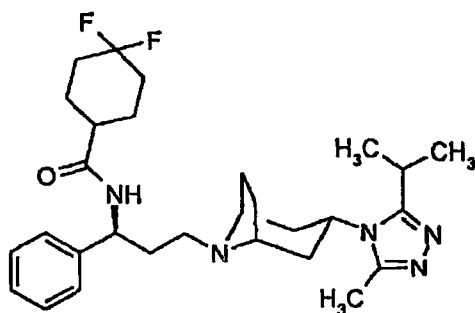
25

299 64
299

EJEMPLO 7

N-{(1S)-3-[3-(3-Isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}-4,4-difluorociclohexanocarboxamida

5



10

Se suspendió el compuesto del título de la preparación 9 en diclorometano (9 ml) y se añadió una solución del compuesto del título de la preparación 17 (1,58 g, 5,35 mmol) en tolueno (3,2 ml) a la mezcla de reacción, seguido de la adición de ácido acético (0,3 ml). Se añadió a la solución resultante triacetoxiborohidruro de sodio (1,36 g, 6,24 mmol) en porciones. Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se analizó una muestra mediante HPLC y TLC y se consideró completada la reacción. Se añadió agua (10 ml), seguida de una solución acuosa 2 M de hidróxido de potasio (10 ml) y se separaron las capas. Se lavó la fase acuosa con diclorometano (10 ml) y se lavaron las capas orgánicas reunidas con una solución acuosa 1 M de hidróxido de potasio (10 ml). Se concentró la capa orgánica a presión

20

25

300 65
300

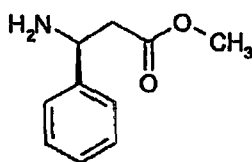
57

reducida proporcionando una espuma marrón pálido, que se volvió a suspender en acetato de etilo (10 ml) durante 12 horas a temperatura ambiente. Se filtró el sólido blanco y se secó en una estufa a presión reducida a 40°C de temperatura durante 4 horas, proporcionando el compuesto del título que es idéntico al compuesto del título del ejemplo 4, 2,05 g, 75% de rendimiento.

Las siguientes preparaciones ilustran la preparación de ciertos intermedios utilizados en los ejemplos anteriores.

PREPARACION 1

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



Se calentó a reflujo una solución de (3S)-3-amino-3-fenilpropanoato de terc-butilo (5,04 g, 22,9 mmol) en cloruro de hidrógeno metanólico 2,25 M (100 ml) durante 2,5 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se alcalinizó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio hasta pH 8 y se separaron las fases. Se extrajo la capa acuosa con diclorometano (4x). Se lavaron las soluciones orgánicas reunidas con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se

304 66
301

58

evaporaron a presión reducida proporcionando el compuesto del título, 3,97 g.

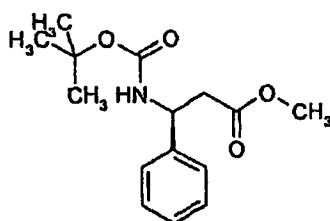
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,70 (2H, s), 2,66 (2H, d), 3,68 (3H, s), 4,43 (1H, t), 7,25-7,40 (5H, m).

5 LRMS: m/z 180,3 (MH⁺)

PREPARACION 2

(3S)-3-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de metilo

10



15 Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una mezcla del compuesto del título de la preparación 1 (5,38 g, 30 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (8,72 g, 40 mmol), tetrahidrofurano (50 ml) y una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (25 ml). Se diluyó la mezcla de reacción

20 con acetato de etilo, se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2x). Se lavaron las soluciones orgánicas reunidas con agua, salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido

25 blanco, 8,39 g.

302 67
302

59

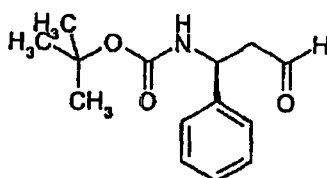
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,41 (9H, s), 2,84 (2H, m), 3,61 (3H, s), 5,10 (1H, s a), 5,41 (1H, s a), 7,22-7,36 (5H, m).

LRMS: m/z 279,7 (MH⁺)

5

PREPARACION 3

(1S)-3-Oxo-1-fenilpropilcarbamato de terc-butilo



10

Se enfrió a -78°C de temperatura hidruro de diisobutilaluminio (1 M en diclorometano, 60 ml, 60 mmol) y se añadió gota a gota a una solución del compuesto del título de la preparación 2 (8,39 g, 30 mmol) en diclorometano (150 ml) a -78°C de temperatura. Se agitó la reacción durante 90 minutos, después se añadió metanol (preenfriado a -78°C de temperatura, 40 ml). Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se vertió en ácido clorhídrico acuoso 2 M (200 ml). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2x). Se secaron las capas orgánicas reunidas (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 6,72 g.

25 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,42 (9H, s), 2,86-3,00 (2H,

303 62
303

60

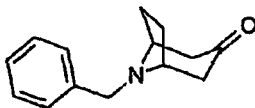
m), 5,06 (1H, s a), 5,20 (1H, s a), 7,22-7,38 (5H, m), 9,75 (1H, s).

LRMS: m/z 250,1 (MH⁺).

5

PREPARACION 4

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



- 10 Se enfrió a 0°C de temperatura una solución de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (50 g, 378 mmol) en ácido clorhídrico acuoso 0,025 M (160 ml) y se agitó durante 16 horas. Se añadieron clorhidrato de bencilamina (65 g, 453 mmol), ácido cetomalónico (55 g, 377 mmol) y una solución
- 15 acuosa de acetato de sodio (300 ml, 0,69 M) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se calentó la mezcla a 50°C de temperatura durante otros 90 minutos, después se enfrió en un baño de hielo y se alcalinizó a pH 12 con una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio. Se
- 20 separaron las capas, y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3x). Se lavaron las soluciones orgánicas reunidas con agua, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Se destiló el aceite marrón residual a presión reducida (126°C/0,4 kPa), proporcionando el compuesto
- 25 del título en forma de un sólido blanquecino, 37,81 g.

304/1
304

61

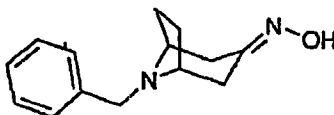
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,64 (2H, m), 2,06-2,14 (2H, m), 2,18 (1H, s), 2,23 (1H, s), 2,68 (1H, m), 2,72 (1H, m), 3,48 (2H, s), 3,73 (2H, s), 7,20-7,29 (1H, m), 7,32 (2H, m), 7,42 (2H, d).

5 LRMS: m/z 216,3 (MH⁺).

PREPARACION 5

Oxima de 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona

10



15

20

25

Se calentó a reflujo en etanol (500 ml) durante 20 horas una mezcla del compuesto del título de la preparación 4 (17,72 g, 82 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (5,72 g, 82 mmol) y piridina (7,2 ml, 89 mmol). Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio. Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado a presión reducida. Se repartió el residuo entre diclorometano y agua, se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con diclorometano (2x). Se lavaron los extractos orgánicos reunidos con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido, 18,10 g.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,45-1,56 (1H, m), 1,60-1,67

305-70
305

62

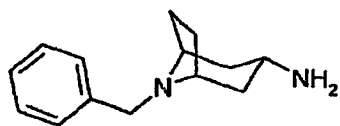
(1H, m), 1,96-2,07 (2H, m a), 2,12 (1H, m), 2,21 (1H, m),
2,57 (1H, m), 2,97 (1H, m), 3,32 (2H, m), 3,64 (2H, s), 7,06
(1H, s), 7,21-7,28 (1H, m), 7,32 (2H, m), 7,38 (2H, d).

LRMS: m/z 231,2 (MH⁺).

5

PREPARACION 6

8-Bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-exoamina



10

Se calentó a reflujo una solución del compuesto del título
de la preparación 5 (18,10 g, 79 mmol) en pentanol (500 ml).
Se añadió sodio (22,0 g, 957 mmol) en porciones durante 2,5
15 horas. Se calentó entonces la reacción a reflujo durante 2
horas más, después se enfrió a 0°C de temperatura en baño de
hielo. Se añadió agua hasta que no se desprendió más gas
hidrógeno. Se acidificó la mezcla utilizando ácido
clorhídrico acuoso 6 N y se separaron las fases. Se extrajo
20 la capa orgánica con ácido clorhídrico acuoso 6 N (3x), se
alcalinizaron los extractos acuosos reunidos hasta pH 12 con
lentejas de hidróxido de sodio (400 g) y se extrajo la
solución acuosa con acetato de etilo (3x). Se secaron las
soluciones orgánicas reunidas (MgSO₄), se filtraron y se
25 evaporaron a presión reducida proporcionando el compuesto del

~~306~~ 71
306

63

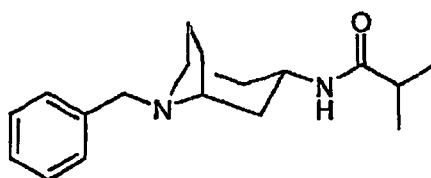
título, 15,65 g.

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

LRMS: m/z 217,3 (MH⁺).

PREPARACION 7

N-(8-Bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-exo)-2-metilpropanamida



Se añadió trietilamina (9 ml, 66,8 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 6 (13 g, 60,1 mmol), ácido isobutírico (5,6 ml, 60,5 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (11,6 g, 60,4 mmol) en diclorometano (150 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, después de dicho tiempo se añadieron ácido isobutírico (1,4 ml, 15 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,9 g, 15,1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 días, después de dicho tiempo se añadieron ácido isobutírico (2,6 ml, 28 mmol), clorhidrato

307
307

de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (5 g, 26 mmol) y trietilamina (3 ml, 22,3 mmol). Se agitó la reacción durante 24 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (300 ml) a la mezcla y se extrajo el producto con diclorometano (2x). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna a través de gel de sílice utilizando un gradiente de elución de diclorometano:etanol:amoníaco 0,88 (1:0:0 a 97:3:0,3, en volumen), proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo blanco, 9,2 g.

Encontrado: C 75,43; H 9,30; N 9,82%

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ requiere C 75,48; H 9,15; N 9,78%

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,10 (6H, d), 1,47 (2H, tr), 1,60 (2H, s), 1,70 (2H, m), 1,80 (2H, m), 2,02 (2H, m), 2,27 (1H, m), 3,20 (2H, s), 4,10 (1H, m), 5,15 (1H, m), 7,20-7,40 (5H, m).

LRMS: m/z 287,4 (MH^+)

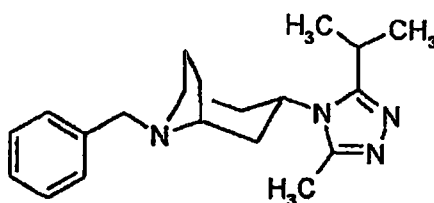
Punto de fusión [$^{\circ}\text{C}$]: 138-140.

PREPARACION 8

8-Bencil-3-(3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicciclo[3.2.1]octano

~~308~~ 73
~~308~~

65



5

Se añadió oxicloruro de fósforo (9 ml, 96,9 mmol) a una
solución del compuesto del título de la preparación 7 (9,2
g, 32 mmol) y piridina (16 ml, 196 mmol) en cloroformo (20
ml) a 0°C de temperatura. Se dejó calentar la mezcla de
10 reacción hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura
ambiente durante 5 horas. Se evaporó la mezcla a presión
reducida. Se disolvió el residuo en cloroformo (40 ml) y se
añadió hidrazida acética (3,6 g, 48,6 mmol). Se calentó la
mezcla a reflujo durante 3 horas. Se añadió una solución
15 acuosa saturada de carbonato de sodio (250 ml) a la mezcla
y se extrajo el producto con diclorometano (2x). Se lavaron
las capas orgánicas reunidas con salmuera, se secaron
(MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Se
añadieron tolueno (200 ml) y monohidrato de ácido p-
20 toluenosulfónico (100 mg, 0,53 mmol) al residuo. Se calentó
la mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas. Se evaporó
la mezcla de reacción a presión reducida. Se purificó el
residuo mediante cromatografía en columna a través de gel de
sílice utilizando un gradiente de elución de
25 diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (1:0:0 a 95:5:0,5, en

~~309~~ 14
309

volumen), proporcionando el producto bruto. Se suspendió el material bruto en ácido clorhídrico acuoso 6 N (40 ml) y se calentó a reflujo durante 12 horas, después de dicho tiempo se añadió ácido clorhídrico acuoso 12 N (4 ml). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas. Se evaporó la mezcla a presión reducida. Se alcalinizó el residuo mediante la adición de una solución acuosa saturada de carbonato de potasio (200 ml) y se extrajo el producto con diclorometano (3x). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna a través de gel de sílice utilizando un gradiente de elución de diclorometano: metanol:amoníaco 0,88 (1:0:0 a 96:4:0,4, en volumen), proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo blanco, 3,12 g.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,40 (6H, d), 1,70 (4H, m), 2,15-2,40 (4H, m), 2,60 (3H, s), 3,07 (1H, m), 3,37 (2H, s), 3,60 (2H, s), 4,30 (1H, m), 7,25-7,40 (5H, m).

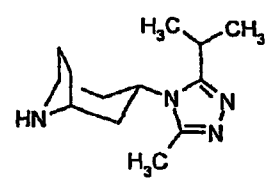
LRMS: m/z 325,3 (MH^+)

PREPARACION 9

3-(3-Isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]octano

310 75
310

67



5 Se añadió formiato de amonio (6 g, 92 mmol) a una solución
del compuesto del título de la preparación 8 (3,12 g, 9,6
mmol) e hidróxido de paladio (II) (500 mg) en etanol (400
ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas, después
de dicho tiempo se añadió una solución de amoniaco 0,88 (2
10 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 1 hora y se dejó
enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se filtró
a través de Arbocel™ (coadyuvante de filtración). Se evaporó
el disolvente a presión reducida proporcionando el compuesto
del título en forma de un sólido blanco, 1,91 g.

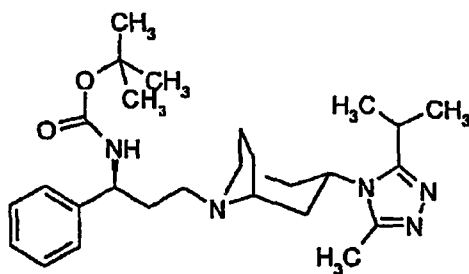
15 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,37 (6H, d), 1,70-2,25 (8H,
m), 2,50 (3H, s), 3,05 (1H, m), 3,70 (2H, m), 4,32 (1H, m).
LRMS: m/z 235,0 (MH⁺)
Punto de fusión [°C]: 150-154

20

PREPARACION 10

(1S)-3-[3-(3-Isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-
azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilcarbamato de terc-
butilo

25



5

Se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (1,7 g, 8,02 mmol) y ácido acético glacial (1 ml, 17,5 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 9 (1,6 g, 6,84 mmol) y del compuesto del título de la preparación 3 (2 g, 8,03 mmol) en diclorometano (40 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se alcalinizó la mezcla con una solución acuosa al 10% p/p de carbonato de potasio y se extrajo con diclorometano (2x). Se lavaron los extractos orgánicos reunidos con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna a través de gel de sílice utilizando un gradiente de elución de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (1:0:0 a 97,5:2,5:0,25, en volumen), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 2,5 g.

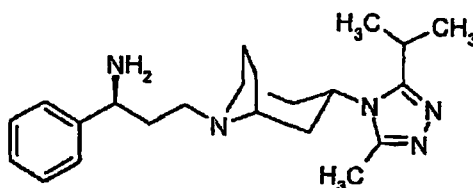
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,40 (15H, m), 1,70 (4H, m), 1,80-2,15 (4H, m), 2,30 (2H, M), 2,40 (2H, m), 2,58 (3H, s), 3,00 (1H, m), 3,40 (2H, m), 4,30 (1H, m), 4,85 (1H, m), 6,20 (1H, m), 7,20-7,40 (5H, m).

25

LRMS: m/z 468,4 (MH⁺)

PREPARACION 11

5 (1S)-3-[3-(3-Isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenil-1-propanamina



10 Se calentó a reflujo durante 5 minutos una mezcla del compuesto del título de la preparación 10 (2,5 g, 5,35 mmol), ácido clorhídrico acuoso 2,25 M y metanol (70 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. Se alcalinizó el residuo mediante la adición de una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (150 ml) y se extrajo con diclorometano (2x). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 1,80 g.

20 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,37 (6H, m), 1,42 (4H, m), 1,85 (2H, m), 2,05 (2H, m), 2,20 (2H, m), 2,42 (5H, m), 3,00 (1H, m), 3,37 (2H, m), 4,10 (1H, m), 4,30 (1H, m), 7,30 (5H, m).

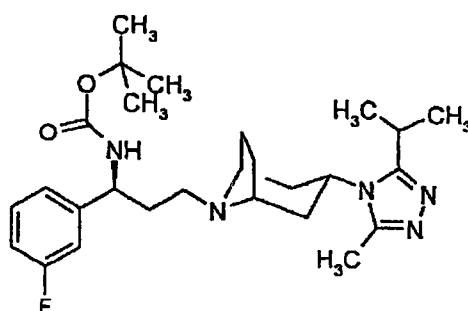
25

$[\alpha]_D = +15,0^\circ$ (c= 0,10, MeOH).

PREPARACION 12

5 (1S)-3-[3-(3-Isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-
azabicciclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propilcarbamato
de terc-butilo

10



15 Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto del
título de la preparación 9 (1,0 g, 4,27 mmol) y (1S)-3-oxo-1-
(3-fluorofenil)propilcarbamato de terc-butilo (documento EP-
A-1013276) (2,2 g, 8,23 mmol) utilizando un procedimiento
similar al descrito en la preparación 10, 0,76 g.

LRMS: m/z 486 (MH⁺)

20

PREPARACION 13

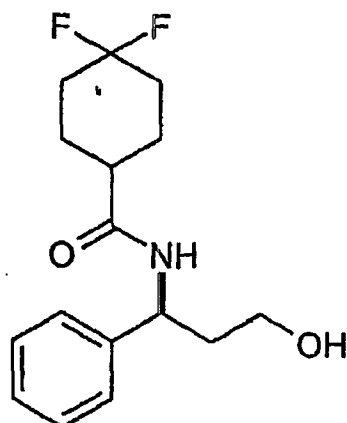
(1S)-3-[3-(3-Isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-
azabicciclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)-1-propanamina

25

~~317~~ 26
317

74

5



10

15

20

25

Se disolvió (3S)-3-amino-3-fenilpropanol (30,9 g, 0,20 mmol) en diclorometano (300 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (300 ml). Se enfrió la mezcla bifásica resultante a 5°C de temperatura y se añadió el compuesto de la preparación 14 en forma de un concentrado en tolueno (37,3 g, 0,20 mol, 224 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se agitó la suspensión resultante durante 15 minutos a 5°C de temperatura. El análisis por HPLC de una muestra indicó que la reacción se había completado. Se añadió agua (310 ml) y se obtuvo una mezcla bifásica. Se separaron las capas, se lavó la capa acuosa con diclorometano (300 ml) y se lavaron las capas orgánicas reunidas con una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (300 ml). Se concentraron las capas orgánicas reunidas a presión reducida hasta un sólido marrón. Se suspendió el sólido en tolueno (120 ml), lo que dio como resultado una suspensión espesa blanca. Se añadió metilterc-

~~318~~ 318 27

75

butiléter (240 ml), proporcionando una suspensión blanca
móvil. Se agitó la suspensión a 0°C de temperatura durante
1 hora y se filtró el sólido blanco. Se secó el sólido en
estufa a presión reducida durante 12 horas a 40°C de
5 temperatura, proporcionando el compuesto del título, 53,9 g,
89% de rendimiento.

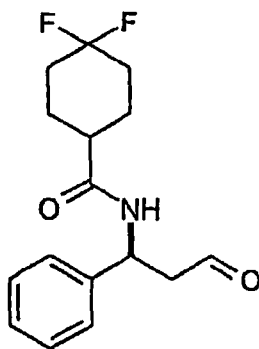
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7,30 (5H, m), 6,18 (1H, d a),
5,20 (1H, m), 3,75-3,50 (2H, m), 3,05 (1H, s a), 2,18 (4H,
m), 2,00-1,62 (7H, m).

10 LRMS: m/z= 2,97 (M)

PREPARACION 17

(1S)-4,4-Difluoro-N-(3-oxo-1-fenilpropil)ciclohexano-
carboxamida

15



20

Se suspendió complejo de trióxido de azufre y piridina (80,3
g, 0,50 mol) en diclorometano (175 ml) en atmósfera de
nitrógeno. Se añadió dimetilsulfóxido (175 ml) y se enfrió
25 la solución resultante a 0°C de temperatura. Se añadió

~~319~~ 74
319

76

lentamente una solución del compuesto de la preparación 16, trietilamina (70 ml, 0,50 mol) y dimetilsulfóxido (88 ml) en diclorometano (88 ml) a la mezcla de reacción, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se agitó la solución amarilla resultante a 0°C de temperatura durante 2 horas, hasta que la TLC de una muestra indicó que se había consumido todo el material de partida. Se añadió agua (750 ml) y se obtuvo una mezcla bifásica. Se diluyó la mezcla con tolueno (750 ml) y se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica con ácido clorhídrico acuoso 0,5 M (750 ml) y con salmuera (750 ml). Se concentró la capa orgánica a presión reducida hasta un sólido marrón, que se llevó al ejemplo 7 sin más purificación. Se purificó una muestra del sólido mediante granulación en acetato de etilo:metilterc-butiléter (1:5, 4 ml/g).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 9,78 (1H, s), 7,30 (5H, m), 6,15 (1H, d a), 5,50 (1H, m), 3,05 (2H, m), 2,18 (3H, m), 2,00-1,55 (6H, m).

LRMS: m/z= 295 (M⁺)

20

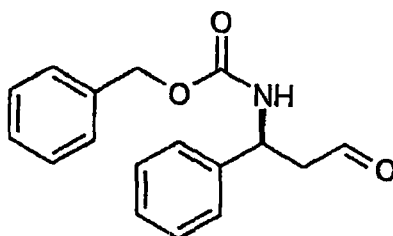
PREPARACION 18

(1S)-3-Oxo-1-fenilpropilcarbamato de bencilo

25

320 25
320

77



5

Se suspendió complejo de trióxido de azufre y piridina (965 g, 6,1 mol) en diclorometano (2 l) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió dimetilsulfóxido (2 l) y se enfrió la solución resultante a 0°C de temperatura. Se añadió lentamente una
10 solución de (1S)-3-hidroxi-1-fenilpropilcarbamato de bencilo (577 g, 2,0 mmol), trietilamina (845 ml, 6,1 mol) y dimetilsulfóxido (1 l) en diclorometano (1 ml) a la mezcla de reacción, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se agitó la solución amarilla resultante a 0°C de temperatura
15 durante 2,5 horas. Se analizó una muestra por TLC, indicando que se había consumido todo el material de partida. Se añadió agua (8,6 l) y se obtuvo una mezcla bifásica. Se diluyó la mezcla con tolueno (8,6 l) y se separaron las capas. Se concentró la capa orgánica a presión reducida proporcionando
20 una espuma marrón, que se llevó a la preparación 19 sin más purificación.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 9,78 (1H, s), 7,30 (5H, m), 6,15 (1H, d a), 5,50 (1H, m), 3,05 (2H, m), 2,18 (3H, m), 2,00-1,55 (6H, m).

25

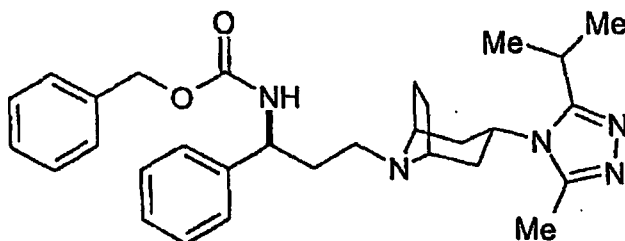
LRMS: m/z 283

32A76
321

PREPARACION 19

(1S)-3-[3-(3-Isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilcarbamato de bencilo

5



Se suspendió el compuesto del título de la preparación 9
10 (13,5 g, 32 mmol) en diclorometano (27 ml) y se añadió una
solución del compuesto de la preparación 18 (9,93 g, 35 mmol)
en tolueno (50 ml) y diclorometano (50 ml) a la mezcla de
reacción, seguido de la adición de ácido acético (2,7 ml).
Se añadió a la solución resultante triacetoxiborohidruro de
15 sodio (8,1 g, 38 mmol) en porciones. Se agitó la suspensión
resultante a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se
analizó una muestra por HPLC y TLC y se consideró completada
la reacción. Se añadió agua (27 ml) seguida de una solución
acuosa 2 M de hidróxido de sodio (27 ml). Se alcalinizó la
20 capa acuosa a pH 11-12 mediante la adición de hidróxido de
sodio acuoso 10 M y se separaron las capas. Se lavó la capa
orgánica con hidróxido de sodio acuoso 1M (27 ml) y con
salmuera (27 ml). Se concentró la capa orgánica a presión
reducida, proporcionando una espuma marrón pálido, 13,3 g,
25 76%.

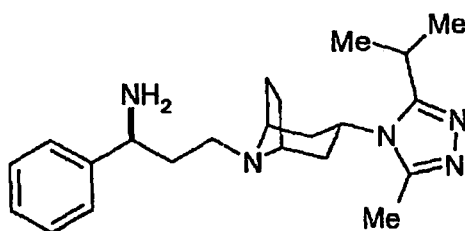
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,39 (6H, d), 1,55-1,75 (4H, m), 1,84 (2H, m), 2,05 (2H, m), 2,15-2,45 (6H, m), 2,97 (1H, m), 3,36 (1H, s a), 3,45 (1H, s a), 4,25 (1H, m), 4,93 (1H, s a), 5,10 (2H, m), 7,10-7,40 (10H, m).

5 LRMS: m/z 502.

PREPARACION 20

(1S)-3-[3-(3-Isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenil-1-propanamina

10



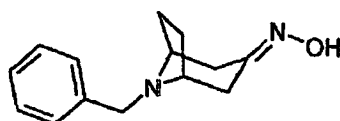
15 Se disolvió el compuesto del título de la preparación 19 (309 g, 0,62 mol) en metanol (3,1 l). Se añadió hidróxido de paladio (II) (31 g) y se agitó la suspensión resultante en atmósfera de hidrógeno a 345 kPa (50 psi) durante 12 horas. Se tomó una muestra, se analizó mediante TLC y HPLC y se

20 consideró completada la reacción. Se filtró la mezcla de reacción a través de ArbocelTM (coadyuvante de filtración) y se lavó la capa de filtro con metanol (500 ml). Se concentró la solución metanólica proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 176 g, 78%. La RMN-¹H era

25 idéntica a la del compuesto del título de la preparación 11.

PREPARACION 21

Oxima de 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona



5

Se disolvió una mezcla del compuesto del título de la preparación 4 (50 g, 0,23 mol) en alcohol metilado industrial (250 ml). Se añadió una solución de clorhidrato de hidroxilamina (17,8 g, 0,26 mol) en agua (250 ml), dando como resultado una exotermia. Se añadió bicarbonato de sodio (23,4 g, 0,28 mol) y se observó una pequeña exotermia y formación de espuma. Se agitó la solución resultante durante 12 horas. Se formó un sólido blanco que se recogió mediante filtración y se secó en estufa a presión reducida durante 4 horas a 50°C de temperatura, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 43,1 g, 81% de rendimiento.

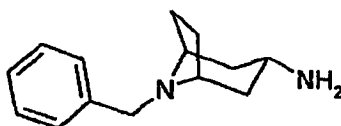
10

15

PREPARACION 22

Bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-exoamina

20



Se añadió sodio metálico limpio (24,3 g, 1,06 mol) en partes a tolueno (300 ml) a temperatura ambiente y se calentó la

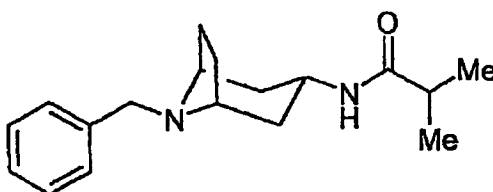
25

mezcla a reflujo. Se añadió lentamente una solución del compuesto del título de la preparación 5 (20,0 g, 87 mmol) en tolueno (200 ml) y pentanol (120 ml) durante 15 minutos a la reacción a reflujo. Durante este tiempo, se observó desprendimiento de gas. Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 2 horas para asegurar el consumo completo del sodio. Se había formado una suspensión blanca espesa. Se enfrió la reacción hasta 80°C de temperatura y se añadió alcohol isopropílico (200 ml). Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se añadió agua (700 ml). Se ajustó la capa acuosa a pH 1 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado (140 ml) (exotermia observada). Se agitó la reacción durante 15 minutos y se separaron las capas. Se añadió acetato de etilo (700 ml) a la capa acuosa, que se ajustó a pH 12 mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso 10 M (40 ml). Se separaron las capas y se concentró la capa orgánica a presión reducida, proporcionando un aceite amarillo pálido. Se retiró el pentanol atrapado en el aceite mediante destilación azeotrópica con agua (200 ml) y se retiró el residuo de agua mediante destilación azeotrópica con tolueno (200 ml), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido que contenía trazas de tolueno, 18,0 g, 95% de rendimiento.

25 PREPARACION 23

Exo-N-(8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-
propanamida

5



10

15

20

25

Se cargó un equipo fijo de 20 l con diclorometano (5 l),
carbonato de sodio (900 g), agua (8,7 l) y el compuesto del
título de la preparación 6 (1200 g, 5,56 mol). Se enfrió la
mezcla resultante a 0°C de temperatura. Se añadió cloruro de
isobutirilo (700 ml, 6,67 mol) durante 30 minutos,
manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se agitó la
mezcla resultante de 0°C a temperatura ambiente durante 2
horas. Se consideró completada la reacción después de 2 horas
mediante análisis HPLC. Se separaron las capas y se lavó la
capa acuosa con diclorometano (1,5 l). El pH de la capa
acuosa era pH 8. Se lavaron las capas orgánicas reunidas con
una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (1,5 l), se
destiló el diclorometano y se añadió acetato de etilo
proporcionando un volumen total de 3 l. Se calentó a reflujo
la mezcla resultante, proporcionando una solución marrón
transparente. Se enfrió la solución hasta 25°C de temperatura
durante 1,5 horas y después hasta 2°C de temperatura durante
1 hora y se mantuvo a esa temperatura durante 30 minutos. Se
separó el sólido blanco que se había formado mediante

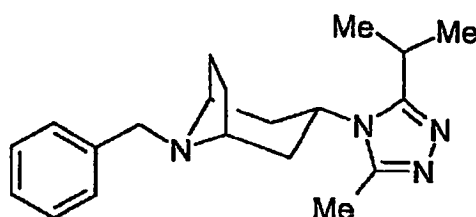
filtración y se añadió el filtrado al reactor para movilizar el sólido pegado al fondo. Se mantuvo la temperatura a 2°C. Se añadió la suspensión resultante a la torta de filtrado. Se añadió acetato de etilo (0,6 l) al reactor para recuperar el sólido restante y se añadió la suspensión a la torta de filtrado. Se secó el sólido en una estufa a presión reducida, proporcionando el compuesto del título, 936 g, 59% de rendimiento. Se evaporaron los líquidos a presión reducida hasta un volumen total de 1,5 l y se enfrió la solución marrón resultante a 10°C de temperatura proporcionando una suspensión. Se filtró el sólido blanco y se secó en una estufa a presión reducida, proporcionando un segundo lote del compuesto del título, 144 g, 9%. Rendimiento conjunto: 1080 g, 68%.

15

PREPARACION 24

8-Bencil-3-(3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]octano

20



25

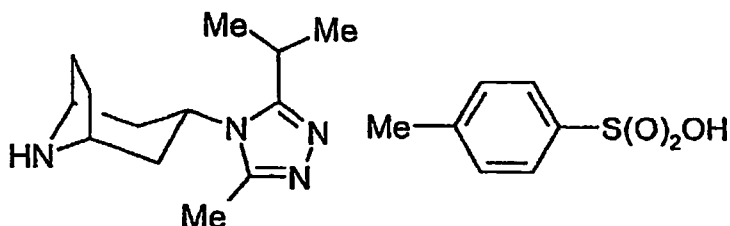
Se cargó un equipo fijo con diclorometano (7 l) y PCl_5 (719 g, 3,45 mol). Se enfrió la suspensión resultante a 0°C de

temperatura. Se añadió una solución del compuesto del título de la preparación 7 (760 g, 2,66 mol) en diclorometano (2,5 l) durante 30 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se agitó la solución resultante de 0°C a temperatura ambiente durante 2 horas. Se enfrió la solución amarillo pálido resultante a 0°C de temperatura. Se añadió lentamente una solución de hidrazida acética (315 g, 4,27 mol) en 2-metil-2-butanol (aprox. 1,5 l) (preparada mediante disolución de la hidrazida acética en acetonitrilo (1 l) y 2-metil-2-butano (2 l) y eliminación del acetonitrilo y de 500 ml de 2-metil-2-butanol), manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 15 horas. Se consideró completada la reacción mediante análisis por HPLC después de 30 minutos, pero se mantuvo así por conveniencia. Se enfrió la mezcla a 0°C de temperatura y se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (7,5 l), manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Se ajustó la capa acuosa a un pH 9 con una solución acuosa 10 M de hidróxido de sodio (aprox. 0,5 l). Se separaron las capas y se lavó la capa acuosa con diclorometano (1 l). Se evaporaron las capas orgánicas reunidas a presión reducida proporcionando un concentrado en 2-metil-3-butanol (aprox. 2,5 l). Se añadieron acetato de etilo (1,5 l) y ácido acético (200 ml). Se calentó la solución resultante a 80°C de temperatura durante 30 minutos.

Se enfrió la solución hasta temperatura ambiente durante la noche. Se enfrió la solución hasta 0°C de temperatura y se alcalinizó la mezcla a pH 12 con una solución acuosa 2M de hidróxido de sodio (2 l). Se separaron las capas y se lavó la capa acuosa con acetato de etilo (1 l). Se concentraron las capas orgánicas reunidas hasta aproximadamente 2 l a presión reducida, se añadió heptano (2 l) y se evaporó la mezcla hasta aproximadamente 3 l a presión reducida. Se añadieron heptano (1,5 l) y acetato de etilo (300 ml) y se calentó la mezcla a reflujo. Se enfrió la reacción a 20°C de temperatura durante 1 hora y a 0°C de temperatura durante 2 horas. Se formó un sólido blanco que se filtró y se secó en una estufa a presión reducida a 40°C de temperatura durante la noche, proporcionando el compuesto del título, 622 g, 72% de rendimiento.

PREPARACION 25

Sal del ácido para-toluenosulfónico de 3-(3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]octano



Se disolvieron el compuesto del título de la preparación 8

329 94
329

(600 g, 1,85 mol) y monohidrato del ácido para-
toluenosulfónico (351 g, 1,85 mmol) en metanol (3 l). Se
añadió paladio sobre carbón al 10% p/p (60 g). Se agitó la
mezcla en atmósfera de hidrógeno a 345 kPa (50 psi) y a
5 temperatura ambiente durante 12 horas. Se tomó una muestra,
y el análisis por HPLC mostró que se había completado la
reacción. Se filtró la mezcla de reacción a través de
Arbocel™ (coadyuvante de filtración) y se lavó la capa de
filtro con metanol (500 ml). Se evaporó el metanol a presión
10 reducida y se disolvió el aceite marrón resultante en alcohol
isopropílico caliente (1,8 l). Se dejó granular la solución
a temperatura ambiente durante 12 horas y después a 0°C de
temperatura durante 2 horas. Se filtró el sólido blanco y se
secó en una estufa de vacío durante 12 horas, proporcionando
15 el compuesto del título, 623 g, 83% de rendimiento.

Actividad biológica

Se ensayaron los compuestos de los ejemplos 1-5 mediante el
ensayo de unión de CCR5, siguiendo los procedimientos
20 descritos en Combadiere et al, *J. Leukoc. Biol.* 60, 147-152
(1996) (indicado anteriormente). Se encontró que todos los
compuestos ensayados tenían un valor de IC₅₀ inferior a 10 nM.

Apéndice 1

33095
330

Datos de PXRD de los polimorfos forma A y forma B aislados
de los ejemplos 4 y 6.

Se ha encontrado que la N-{(1S)-3-[3-(3-isopropil-5-
metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-
5 il]-1-fenilpropil}-4,4-difluorociclohexanocarboxamida,
preparada mediante los procedimientos de los ejemplos 4 y 6,
existe en 2 formas polimórficas denominadas forma A y forma
B. Se calculó una simulación del patrón de PXRD (difracción
de rayos X en polvo) que implica un espaciado d y unas
10 intensidades relativas a partir de estructuras de
monocristal, utilizando el módulo de cristal de difracción
Cerius². Los parámetros de la simulación fueron:

Longitud de onda: 1,54178 Å
15 Factor de polarización: 0,5
Tamaño del cristal: 500 x 500 x 500 Å
Forma del pico lorentziana

Se enumeran los picos principales (en grados 2-teta) de
20 los patrones de PXRD simulados en las siguientes tablas.

Los expertos en la técnica observarán que aunque las
intensidades relativas de los diversos picos de las tablas
pueden variar debido a una serie de factores, incluyendo los
efectos de orientación de los cristales en el haz de rayos
25 X, la pureza de la muestra a examinar o el grado de

cristalinidad de la muestra, las posiciones de los picos permanecerán sustancialmente como se definió en las tablas.

El experto en la técnica observará también que las medidas tomadas utilizando una longitud de onda diferente del haz de rayos X darán como resultado diferentes desplazamientos de la posición de los picos, según la ecuación de Bragg. Dichos patrones de PXRD generados utilizando diferentes longitudes de onda se consideran representaciones alternativas de los patrones de PXRD de los materiales cristalinos de la presente invención, y están incluidos por tanto en el alcance de ésta.

332 97
332

Listado de picos para la forma A

	Angulo 2-teta	Inten sidad %	Angulo 2-teta	Inten sidad %	Angulo 2-teta	Inten sidad %	Angulo 2-teta	Inten sidad %
5	7,926	12,8	18,081	87,7	25,420	7,4	34,133	2,9
	8,350	100,0	18,410	26,1	27,152	18,7	35,210	2,8
	9,497	18,6	18,866	24,6	27,689	13,0	35,712	2,3
	10,743	9,2	20,052	14,1	27,827	10,2	36,363	3,7
	10,852	12,6	20,368	37,9	28,492	3,2	36,584	3,3
	11,652	20,3	20,675	7,8	28,788	5,2	37,112	6,6
10	13,457	29,4	21,301	5,2	29,562	8,6	37,552	4,5
	13,705	26,7	21,998	45,4	30,018	6,6	38,777	3,8
	14,116	25,8	22,439	57,0	30,390	9,5	40,755	4,1
	14,249	50,5	22,724	12,9	30,638	6,9	41,480	4,6
	15,194	6,7	23,268	16,9	31,262	5,1	42,142	4,4
15	15,959	14,5	23,718	10,2	31,454	4,6	42,916	2,7
	16,536	33,4	23,903	8,3	32,280	5,2	43,888	4,8
	16,658	21,0	24,051	6,2	33,052	2,9	44,260	5,0
	17,125	22,7	25,003	11,2	33,315	3,6	44,779	4,8
20	17,637	36,9	25,280	7,0	33,680	4,2		

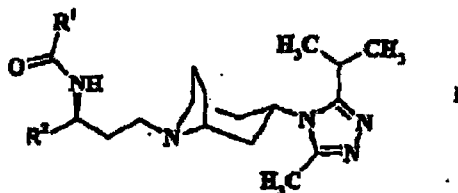
233
333

Listado de picos para la forma B

	Angulo 2-teta	Inten sidad %	Angulo 2-teta	Inten sidad %	Angulo 2-teta	Inten sidad %	Angulo 2-teta	Inten sidad %
	7,622	1,4	20,712	13,1	29,009	9,6	36,634	8,0
5	9,561	5,0	21,697	8,5	29,588	3,2	36,986	4,0
	9,992	43,3	22,406	23,8	30,137	6,6	37,635	2,9
	11,194	47,6	23,037	27,3	30,373	6,3	38,255	4,5
	11,528	24,0	23,138	27,5	30,726	9,2	38,442	4,8
	12,619	47,9	23,826	4,4	31,338	8,9	39,064	5,1
10	14,156	44,8	23,983	4,1	31,824	14,2	39,391	3,4
	15,052	51,2	24,484	5,3	32,351	4,5	39,792	3,9
	15,28	27,0	24,691	6,4	33,105	2,4	40,540	2,1
	16,041	64,8	25,181	10,3	33,470	2,5	40,985	6,5
	16,371	40,6	25,358	8,7	33,685	2,5	42,126	3,7
15	17,070	36,1	25,928	10,6	34,032	6,7	42,397	4,3
	17,360	78,0	26,390	7,2	34,447	2,5	42,983	2,5
	18,046	66,6	26,696	13,2	35,131	9,0	43,328	3,4
	18,946	23,9	27,301	3,5	35,643	3,9	44,219	3,6
	19,202	16,1	27,864	5,1	35,812	4,0	44,690	5,5
20	20,088	100,0	28,498	10,8	36,239	4,0		

CAPÍTULO REIVINDICATORIO SOLICITUD DIVISIONAL

1. Un compuesto de la fórmula:



en donde R¹ es C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor, o C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor, o C₃₋₆ cicloalquilmetilo opcionalmente sustituido en anillo por uno o más átomos de flúor; y

R² es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

2. Una combinación según las Reivindicaciones 1 o 2 en donde el agente terapéutico adicional, o agentes terapéuticos, son seleccionados a partir de aquellos útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por o asociadas con la modulación de receptores de CCR5.

3. Una combinación según la Reivindicación 1 ó 2 en donde el agente terapéutico adicional, o agentes terapéuticos, son seleccionados a partir de aquellos útiles en el tratamiento de VIH.

4. Una combinación según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 en donde el agente terapéutico adicional, o agentes terapéuticos, comprende uno o más inhibidores de la proteasa de VIH y/o inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH.

5. Una combinación según la Reivindicación 4 en donde el uno o más de los inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH son seleccionados a partir de la clase de inhibidores de la transcriptasa inversa no- nucleosídicos (NNTRI).

6. Una combinación según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 en donde el agente terapéutico adicional, o agentes terapéuticos, comprende uno o más miembros seleccionados de manera independiente a partir del grupo que consiste de inhibidores de la proliferación, inmunomoduladores, inhibidores de fusión, otros agonistas/antagonistas de receptores de quimiocinas, moduladores del receptor de taquiquinina, inhibidores de la integrasa, inhibidores de RNasaH, inhibidores de la transcripción viral y la replicación de ARN, y otros agentes que inhiben la infección viral o mejoran la condición o resultado de individuos infectados con VIH a través de diferentes mecanismos.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

REC'D 02 SEP 2002

WIPO

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PCS10925AJRH	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/IB01/00806	International filing date (day/month/year) 09/05/2001	Priority date (day/month/year) 26/05/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D451/04		
Applicant PFIZER LIMITED 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 4 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 5 sheets.

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

- I ☒ Basis of the report
- 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 Article 35(2) 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 31/08/2001	Date of completion of this report 29.08.2002
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Herz, C Telephone No. +49 89 2399 8275 

337
337

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/IB01/00806

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:

1-65 as originally filed

Claims, No.:

1-22 as originally filed

23-27 as received on 28/03/2002 with letter of 27/03/2002

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:

338
338 109

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/IB01/00806

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:

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	1-27
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-27
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-27
	No:	Claims	

**2. Citations and explanations
see separate sheet**

~~339~~
339 104

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB01/00806

1. Claims 19-22 are directed to a therapeutic method performed on humans. Under the terms of Rule 67.1 (iv) PCT, the International Preliminary Examination Authority is not required to carry out an examination on such claims.

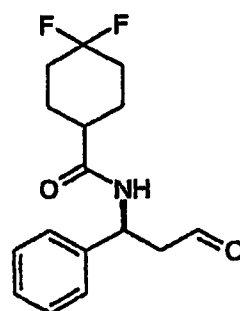
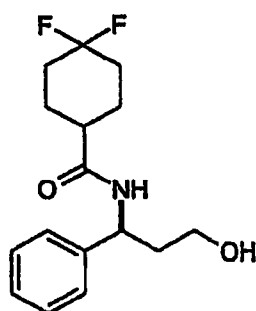
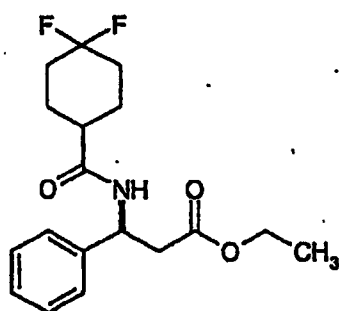
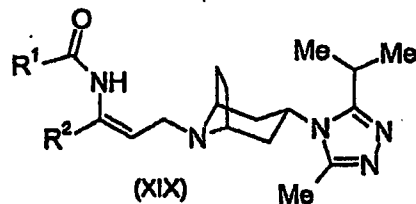
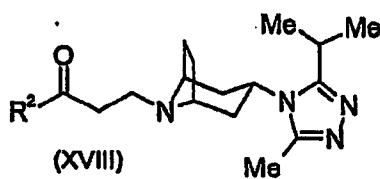
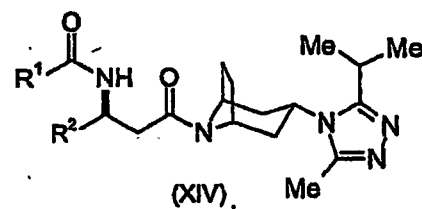
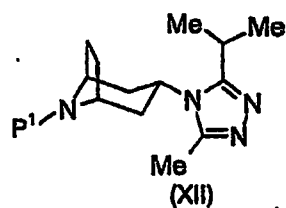
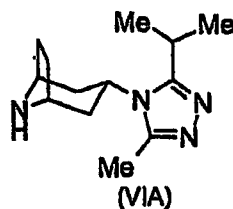
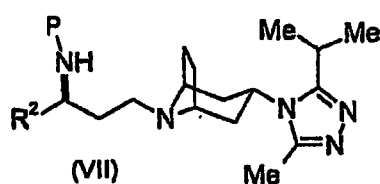
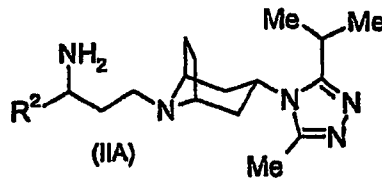
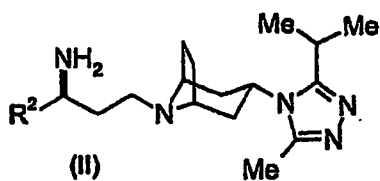
2. Due to the invariable presence of a triazolyltrotyl moiety the compounds claimed are considered to be novel vis-à-vis the state of the art as represented by the documents cited in the International Search Report [Art. 33 (2) PCT].

With regard to the relevant state of the art being represented by WO99/04794, WO9825617 and WO99/17773 an inventive step can be acknowledged since, for the compounds claimed, the presence of a triazolyltrotyl moiety constitutes a substantial structural difference not being obvious to a person skilled in the art [Art. 3 (3) PCT].

3. The priority documents pertaining to the present application were not available at the time of establishing this report. Hence, it is based on the assumption that all claims enjoy priority rights from the filing date of the priority document. If it later turns out that this is not correct document WO00/38680 cited in the International Search Report could become relevant in order to assess whether the claims satisfy the criteria set forth in Article 33 (1) PCT.

340
340

23. A compound of the formula:



where R^1 and R^2 are as defined in claim 1, P is a protecting group, P¹ is a
5 protecting group;
or a salt thereof of the compound of formula (VIA), preferably a
p-toluenesulphonate salt.

PCS10925AKSR

72

24. A compound as claimed in claims 23 wherein R^2 is phenyl.

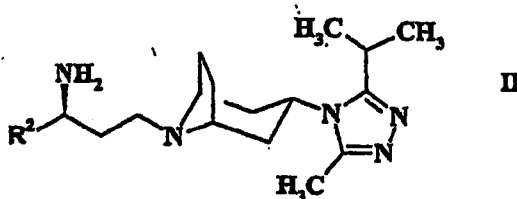
25. A compound as claimed in claim 23 wherein P^1 is benzyl.

26. A compound as claimed in claim 23 or 24 wherein P is t-butyloxycarbonyl or benzyloxycarbonyl.

27. A process for the preparation of a compound of the formula (I) as claimed in claim 1 which comprises:

10

(a) coupling a compound of the formula:



15 with a compound of formula:



wherein R^1 and R^2 are as defined for a compound of the formula (I); or

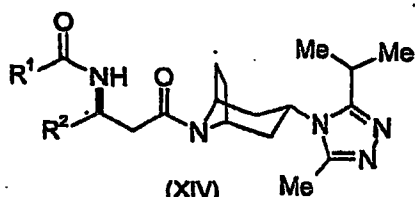
20

(b) reaction of a compound of the formula (II) with a compound of the formula:



25 where Z is a carboxylic acid activating group; or

(c) reduction of a compound of the formula:



Empfang AMENDED SHEET

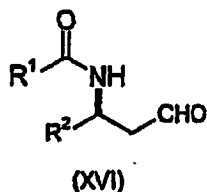
28-03-2002

PCS10925AKSR

73

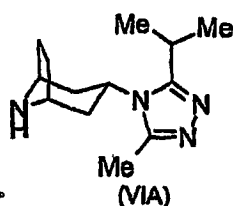
wherein R^1 and R^2 are as defined for a compound of the formula (I);

(d) reductive amination using a compound of the formula:



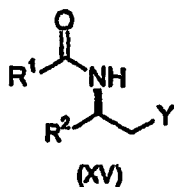
5

where R^1 and R^2 are as defined for a compound of the formula (I), and a compound of the formula:



10 or a salt thereof; or

(e) reductive amination using a compound of the formula:



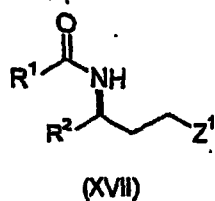
15 where Y is CN and R^1 and R^2 are as defined for a compound of the formula (I), and a compound of the formula (VIA), or a salt thereof; or

(f) alkylation of a compound of the formula (VIA), or a salt thereof, with a compound of the formula:

20

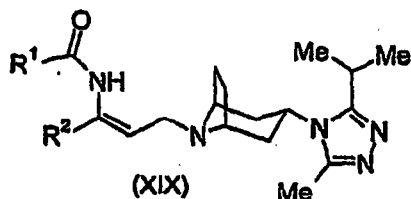
PCS10925AKSR

74



where Z^1 is a leaving group and R^1 and R^2 are as defined for a compound of the formula (I); or

- 5 (g) asymmetric reduction of a compound of the formula:



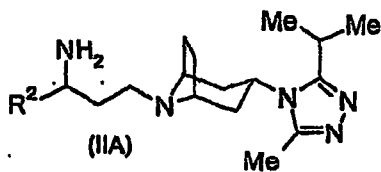
where R^1 and R^2 are as defined for a compound of the formula (I); or

- 10 (h) reaction of a compound of the formula (II), or a metal salt thereof, with a compound of the formula:



- 15 where R^1 is as defined for a compound of the formula (I) and R^5 is an ester-forming group; or

(i) reaction of a compound of the formula:



- 20 either with a compound of the formula (III) under coupling conditions, or a compound of the formula (VIB), and in the presence of a chiral catalyst:

344/104
344

Printed: 08-04-2002

GLMSPAMD

EP01925808.6 PCTIB 01 00806

PCS10925AKSR

75

any one of said processes being optionally followed by conversion of a compound of the formula (I) to a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5

Empfangs AMENDED SHEET

28-03-2002



345
345

MANTENIMIENTO CORRECTIVO Y PREVENTIVO

Control de Equipos y Partes

No 07-0318

INFORMACIÓN GENERAL

CIUDAD Y FECHA	BOGOTA, 3 DE ENERO DE 2007
EMPRESA	PROYECTO ROYAL TECHNOLOGIES S.A - SIC
CONTACTO	DIANA ROMERO
RECIBIDO POR	DIANA ROMERO

MOVIMIENTO

ENTRADA	
SALIDA	X
TRASLADO	X

TIPO DE SERVICIO

Preventivo		Alquiler	
Correctivo		Venta	
Préstamo		Otro	X

AUTORIZACION

ENTRADA	SALIDA

ESTADO DEL EQUIPO

EL EQUIPO SALE NUEVO PARA EL PROYECTO DE LA SIC.

EQUIPO	MARCA	MODELO	SERIE
TORRE	IBM	82156DS	LKLGR75

RADICADO ANTERIOR	CARPETA	AÑO	NUEVO RADICADO	CONTROL	CONSECUTIVO	FECHA
02101292-00-00-00	02101292	02	101292	-	00000	2002-11-07 00:00:00
02101292-00-00-00	02101292	02	101292	-	00001	2002-11-07 16:24:12
02101292-00-00-01	02101292	02	101292	-	00002	2004-01-29 08:49:09
02101292-00-00-02	02101292	02	101292	-	00003	2004-11-29 17:15:24

Registros encontrados: 4

~~346~~
346

345

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE

ASUNTO	Radicación	02-101292
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	12535
	Folios	4

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT/IB01/00806		
Fecha de Presentación Internal.	Marzo 09 de 2001		

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 57 a 146 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 147 a 161 como se radicó inicialmente
Folios: 176 a 189 modificado
Folios: 205 a 211 modificado
Folios: 222 a 228 modificado
- 1.3. Prioridad: UK No. 0014046.7 del 26 de Mayo de 2000
- 1.4. Respuesta del solicitante: A Primer 45 Folios: 197 a 211
A Segundo 45 Folios: 218 a 344

2. Modificaciones no aceptadas (artículo 34 y 36 D.486 y art. 22 Tratado PCT)

La modificación respecto a la divisional presentada por el solicitante, no se acepta, porque esta reivindicando el mismo compuesto que los capítulos reivindicatorios de la solicitud original.

Por lo tanto, al no haber división real de materia; ya que solicitan el mismo compuesto, el estudio se realizará de nuevo al capítulo reivindicatorio correspondiente a los folios (205 a 211), presentado por el solicitante.

3. Objeto de la invención

- Título de la solicitud:

“DERIVADOS DE 3-(3-ISOPROPIL-5-METIL-4H-1,2,4-TRIAZOL-4-IL)-EXO-8-AZABICICLO [3.2.1] OCTANO, PROCESOS PARA SU PREPARACION, INTERMEDIARIOS EMPLEADOS EN SU PREPARACION Y COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN” Modificado en folio 198.

El objeto de la solicitud de la presente invención consiste en:

- Reivindicaciones 1 a 12, 14 a 18 y 24: Compuesto de fórmula (I)
- Reivindicación 13: Composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I)
- Reivindicación 19: Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)
- Reivindicaciones de la 20 a la 23: Un compuesto empleado en el proceso de preparación, que presenta la fórmula
- Reivindicaciones de la 25 a la 29: Combinaciones según reivindicación 1 con otros agentes terapéuticos

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de encontrar nuevos compuestos derivados del Tropano, que sirvan como inhibidores para tratar o prevenir la infección por VIH.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio, suministra compuestos de fórmula (I) y procedimientos para la preparación de los mismos.

- El objeto de la invención definido anteriormente se clasifica de acuerdo con la IPC: A61K 31/46

4. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- Se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio, presentado por el solicitante.
- Puesto que el solicitante insiste, se aclara que las nuevas Reivindicaciones 24 a 29, no se aceptan ya que corresponden a combinaciones no soportadas en el capítulo descriptivo; además las mismas están siendo caracterizadas como métodos de tratamiento.
- El solicitante hace algunas aclaraciones de acuerdo a lo solicitado en el primer Artículo 45; sin embargo:
 - En el folio 198, dice el solicitante, “... Se incluye la nueva reivindicación 19 que define el proceso para la obtención del compuesto de invención;...”; el mismo corresponde a la reivindicación 27 del capítulo reivindicatorio anterior.

- En referencia a los términos “opcionalmente” y “uno o más”; se reitera que no son claros. Por tanto en el folio 199, el que refiere el Manual Andino de Patentes el solicitante dice “... que los términos opcionales son perfectamente aceptables en las reivindicaciones y deben entenderse como no limitativos, en particular para la evaluación de la novedad y el nivel inventivo². ...” y el Manual Andino de Patentes, dice ...

4.6.5 Términos opcionales en una reivindicación

Expresiones del tipo “preferentemente”, “por ejemplo”, “tal como”, “en especial” precediendo una característica en una reivindicación se deben interpretar como no limitativos, es decir la característica es meramente opcional y no limitada el alcance de la reivindicación (en particular al analizar novedad y nivel inventivo). Si causan confusión en la reivindicación se debe alegar falta de claridad y sugerir que las características opcionales o preferentes se convierten en una reivindicación dependiente.

- Con base a su comentario de los folios 202 y 203, relacionado con el análisis de patentabilidad realizado por otros países; la oficina colombiana comenta que el examen realizado en una u otra oficina de patentes es independiente entre sí, debido al tipo de legislación que se maneja en cada país.

5. De la solicitud de Patente

5.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- La Reivindicación 1 no es concisa, porque los radicales tienen varios significados, bajo las características esenciales del compuesto de fórmula (I). De otra parte, en la descripción no se encuentra en ninguna parte la formación de solvatos. Los radicales que están soportados en los ejemplos son:

RADICAL	SOPORTE DE LOS EJEMPLOS PRESENTADOS
R ¹	Ciclopropano, ciclopentano, difluorociclohexano y trifluoropropano
R ²	Fenilo y 3-fluorofenilo

- Las Reivindicaciones 14 a 18 reclaman un compuesto de fórmula (I), y el mismo no se encuentra definido por su estructura química sino por sus usos o métodos de tratamiento.
- La Reivindicación 20 dice que depende de la reivindicación 20, la misma no es clara.
- La Reivindicación 24 reclama un compuesto de fórmula (I), el cual esta siendo definido como una combinación con otros agentes terapéuticos; lo cual no aplica ya que un compuesto se define de manera inequívoca a través de su estructura química y no a través de una combinación.
- Las Reivindicaciones 25 a 29; están reivindicando una combinación del compuesto de fórmula (1) con otros ingredientes activos; los cuales presentan inconsistencia con la descripción (folios 92 a 95). Tampoco en el capítulo descriptivo, se encuentra definida una composición que contenga los dos activos específicos: uno de fórmula (I) y otro de los mencionados.

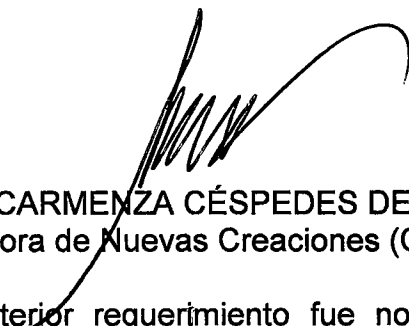
- En las Reivindicaciones de la 1 a 3, 5, 8 a 12, 14 a 18 y 24: las expresiones “opcionalmente”, “uno o más”, “solvato”; no son precisos, por tanto no permiten delimitar la materia a proteger.

Por lo anteriormente expuesto, es preciso requerir al interesado para que señale el alcance de su invención.

6. Conclusión:

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
13 NOV. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 3622	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202080
---------------------------	---



313 77
313

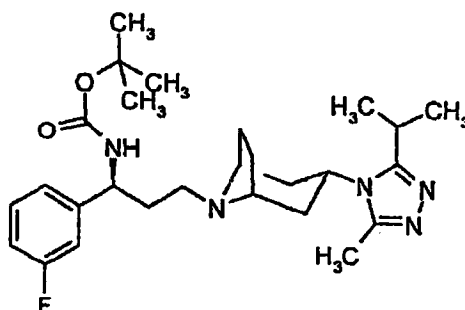
70

$[\alpha]_D = +15,0^\circ$ ($c = 0,10$, MeOH).

PREPARACION 12

5 (1S)-3-[3-(3-Isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propilcarbamato de terc-butilo

10



15

Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto del título de la preparación 9 (1,0 g, 4,27 mmol) y (1S)-3-oxo-1-(3-fluorofenil)propilcarbamato de terc-butilo (documento EP-A-1013276) (2,2 g, 8,23 mmol) utilizando un procedimiento similar al descrito en la preparación 10, 0,76 g.

LRMS: m/z 486 (MH^+)

20

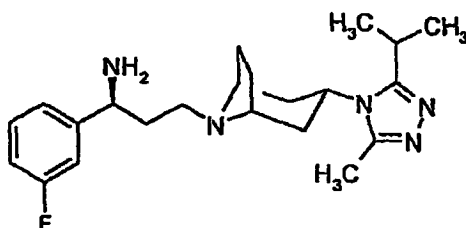
PREPARACION 13

(1S)-3-[3-(3-Isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)-1-propanamina

25

314 291
314

71



5

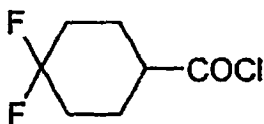
Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto del título de la preparación 12 (760 mg, 1,57 mmol) utilizando un procedimiento similar al descrito en la preparación 11, 200 mg.

10 LRMS: m/z 386,2 (MH⁺).

PREPARACION 14

Cloruro de 4,4-difluorociclohexanocarbonilo

15



20

Se disolvió ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico (118,2 g, 0,72 mol) en tolueno (296 ml). Se añadió a la solución transparente cloruro de tionilo (261 ml, 3,6 mol) y se calentó a reflujo la solución resultante durante 1,5 horas. Se tomó una muestra y se concentró, indicando la RMN-¹H la conversión completa en el compuesto del título. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se retiró el cloruro de tionilo a presión reducida y se reemplazó por tolueno,

25

315 26
315

72

proporcionando el compuesto del título en forma de un concentrado en tolueno a un volumen total de 591 ml.

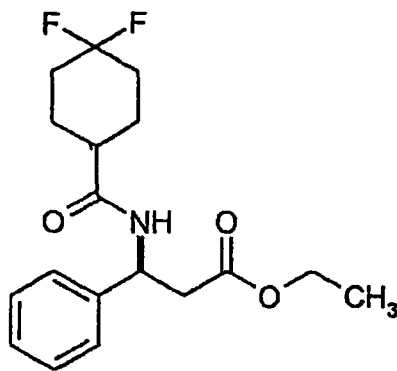
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 2,29 (1H, m), 2,20-1,70 (8H, m).

5

PREPARACION 15

(3S)-3-{[(4,4-Difluorociclohexil)carbonil]amino}-3-fenilpropanoato de etilo

10



15

Se suspendió clorhidrato de (3S)-3-amino-3-fenilpropanoato de etilo (10 g, 43,6 mmol) en diclorometano (100 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (100 ml) y agua (100 ml). Se enfrió la mezcla a 0°C de temperatura y se añadió una solución del compuesto del título de la preparación 14 (7,96 g, 43,6 mmol) en tolueno (38 ml) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla resultante durante 1 hora a temperatura ambiente. El análisis por HPLC de la mezcla de reacción indicó que la reacción se había completado. Se separaron las capas. El pH de la fase acuosa

20

25

316 21
38

73

era pH= 9. Se lavó la capa acuosa con diclorometano (100 ml). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con agua (100 ml) y después con ácido clorhídrico acuoso 1 M (100 ml), seguido de un lavado con agua (100 ml). Se concentró la capa orgánica hasta un aceite marrón y se granuló el aceite en acetato de etilo:heptano 1:2 en volumen (50 ml), durante 4 horas. Se filtró el sólido blanco y se secó en estufa a presión reducida durante 12 horas a 40°C de temperatura, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 10,9 g, 66% de rendimiento.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7,30 (5H, m), 6,76 (1H, d a), 5,40 (1H, m), 4,08 (2H, q), 2,95-2,75 (2H, m), 2,30-1,65 (9H, m), 1,15 (3H, t).

LRMS: m/z= 338 (M)

15

PREPARACION 16

(1S)-4,4-Difluoro-N-(3-hidroxi-1-fenilpropil)ciclohexano-carboxamida

20

25