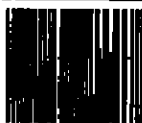


PETITORIO



02 101292 00

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02101292 00000000

Folios: 200

Fecha (AMB): 2002-11-07 16:24:12

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTACIÓ

Secretaría: PAPA DIVISION DE NUEVAS CEFACCIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒

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, New York 10017, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: New York, Estados Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Avda 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 634-1500

Fax: 376-2211

E-Mail: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747 Btá TP 74.295

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Manoussos Perros; David Anthony Price; Blanda Luzia Christa Stammen, Anthony Wood.

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

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/IB01/00806

Fecha Marzo 9, 2001

Publicación Internacional No. WO 01/90106

Fecha Noviembre 29, 2001

⑥ Título (54)

DERIVADOS DE TROPANO UTILES EN TERAPIA

⑦ Clasificación Internacional (51)

C07D 451/04 // A61K 31/46

⑧ Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

UK

UK

(32) Fecha

Mayo 26, 2000

Junio 27, 2000

(31) Número de Solicitud

0014046.7

0015835.2

⑨ Comprobante de pago No. 63,152

Fecha 23-09-02

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ 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

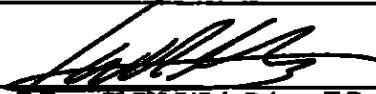
11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 79.782.747 de Btá T.P. 74295

3 4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 63,152
FECHA : SEPTIEMBRE 23 DE 2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02101292 00000000 Folios: 200
Fecha (AMB): 2002-11-07 16:24:12
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JULIAN ANDRES VARGAS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3135146	23/09/2002	38,825,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
		TOTAL :	378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

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

PODER DE PFIZER INC.

CONSULADO DE COLOMBIA EN LONDRES

Fechado el 22 enero, 2001 certifica que Kenneth Greenwood, ejerce funciones de notario de Egham, Surrey Inglaterra, cuya firma fue reconocida por J.M.A. Mason, de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de Gran Bretaña; Que J. Trevor Lumb es el asesor de patentes de Pfizer Inc. sociedad establecida en Nueva York, Estados Unidos. Firma del cónsul: Jairo Berrio.

CERTIFICACION NOTARIAL

El 8 de enero del 2001 el Notario Público da fe:

1. compareció J. Trevor Lumb, domiciliado en Estados Unidos, quien suscribió el anterior documento. 2. Conozco al otorgante y tiene capacidad para el otorgamiento 3. ha suscrito el documento en su carácter de Asesor General Asesor de Patentes de Pfizer Inc, con sede en Nueva York, NY, 4. compañía legalmente constituida, con existencia legal actual y que el acto para el cual se otorgó el poder está dentro del objeto social. 5. El otorgante tiene la representación que ostenta y es legítima. 6. Baso las certificaciones 3, 4 y 5 en estos documentos.

Sello:

Certificado, verificado y autenticado en la localidad de Egham en Surrey el 8 enero, 2001, Kenneth Greenwood - Notario Público

Horne Engall & Freedam- sello notarial en alto

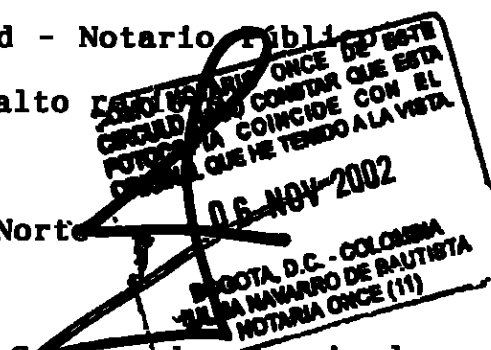
Al reverso:

Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

No. D653465 - Fecha: 8 enero, 2001

Este documento lleva la firma/sello de K. Greenwood, ejerciendo funciones de Notario Público, firmado por J.M.A. Mason.

Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad. Sello redondo: Londres.



Marlén Neira Castro
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

PODER DE REPRESENTACIÓN

Poder de representación otorgado por PFIZER INC., compañía domiciliada en el número 235 Este Calle 42 Nueva York, Estado de Nueva York, Estados Unidos, a Carlos Reinaldo Olarte.

Dado y firmado en Nueva York, el 2 de enero de 2001 por:

Trevor Lumb

Asesor General Consejero Patentes.

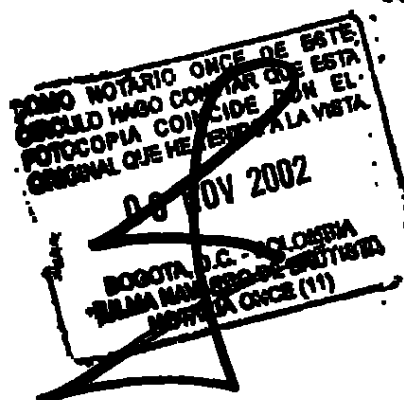
Sello en español:

Ministerio de Relaciones Exteriores No.407609_ certifica las funciones del J. Berrio a la fecha. Bogotá, febrero 2, 2001. Firma el Jefe de Legalizaciones.

--

Traducción certificada, con copia en archivo para confrontación, fechada el 6- 2-2001.

Voluntaria C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

217911

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE SE EMPEÑA
LAS FURCHES INICIALES.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

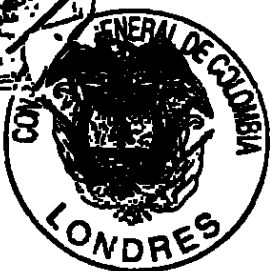
2001 FEB 11: 04

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
MUNICIPIO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE ME TRUENO A LA VISTA.

06 NOV 2002

BOGOTA D.C. - COLOMBIA
ALBA RUIZ RUCOS (23 RESUMOS)
NOTARIA 2.123 (11)



6. ~~2~~

3RD FLOOR 15-19 GREAT TITCHFIELD STREET LONDON W1W 8HZ
TELEPHONE: 020 7637 9893 TELEFAX: 020 7637 5604
E-MAIL:CONSULCO@CONSULCO.DEMON.CO.UK

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este despacho,

CERTIFICA:

Que el Señor KENNETH GREENWOOD, quien autenticó el documento precedente, ejercía en la fecha las funciones de Notario Público de Egham, Surrey, Inglaterra, y que su firma fue debidamente reconocida por J. M. A. MASON, Funcionario del Departamento de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de la Gran Bretaña, cuya firma se encuentra registrada en este Consulado General.

Que PFIZER INC. es una Sociedad debidamente constituida, organizada y existente en New York, N.Y., Estados Unidos de América, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país.

Que el Señor J. TREVOR LUMB, en su calidad de Asesor de Patentes Generales de la mencionada Sociedad, otorga el Poder precedente y su firma ha sido autenticada por el Notario KENNETH GREENWOOD.

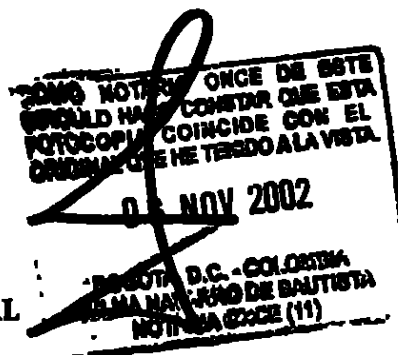
El Cónsul General no asume responsabilidad por el mencionado documento.

Dado en Londres, Reino Unido de la Gran Bretaña, a los veintidos (22) días del mes de enero del año dos mil uno (2001).

Certificación No. 01/0181

Derechos: US\$106.00, CANCELADOS.

~~JARRO E. BERRIO VILLARREAL~~
~~Cónsul General~~



DAVID 277

IN DE ARIME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 FEB -2 P 3 11

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTANA DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Jairo Bendo
407609

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES DE

06 NOV 2001
SENO VISTO EN
EL DIA 06 DE NOVIEMBRE DE 2001
ORIGINAL QUE HE TENDR
COMO NO SE OCHO DE ESTE
COMO NO SE OCHO DE ESTE
COMO NO SE OCHO DE ESTE
COMO NO SE OCHO DE ESTE

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 288-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

7 2

NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On this 8th day of January

A los dias del mes de

19. 2001, the undersigned Notary

de 19, el suscrito Notario

CERTIFIES

DA FE

1. That J. Trevor Lumb

1. Que

of legal age and domiciled in U.S.A.

mayor y domiciliado en

set his hand on the foregoing document.

suscribio de su puño y letra el documento que antecede.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

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

Assistant General Patent Counsel

de la persona jurídica

of the juridical person

Pfizer Inc

4. Que la persona jurídica

4. That the juridical person

Pfizer Inc

having its home office in

con sede en

New York, NY.

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. That the grantor has in fact he referred to authority and that his/her representation is legal.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, y que ésta es legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or provenance:

6. Que he basado y comulgo en los documentos auténticos anteriores en los que se me exhibieron y que al efecto se me exhibieron específicamente con expresión de sus fechas de origen o procedencia:

Certified Verified And Authentic
In The Town Of Egham In Surrey

This

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC

HORNE ENGAM AND FREEMAN
Notary Public



El Notario Público

For Her Majesty's Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs



Signed by: J. M. A. Mason

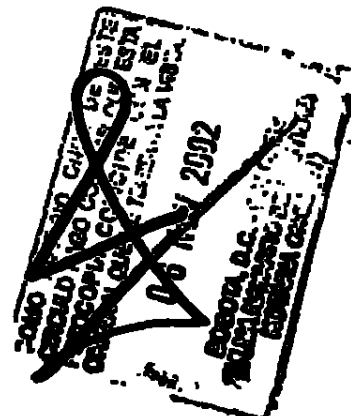
Acting in the capacity of Notary Public

This document bears
the signature / seal of
K Greenwood

Date 8 January, 2001

No. D653465

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

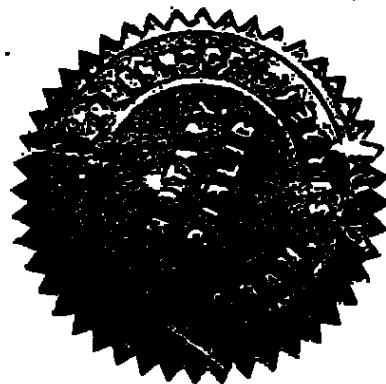
BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 288-1488

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA



POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

PFIZER INC.

located in
235 East 42nd Street, New York
Estado de New York, Estados Unidos de
América
declares that it hereby grants to

CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the
proper national officers and authorities for the issue of:

Letters Patent, mergers, changes of name,
assignments, filing and prosecution of oppositions,
changes of address

to which end it empowers them to take all steps
necessary before said authorities for the objects stated,
to file petitions, prepare descriptions, make protests,
declarations, appeals and objections, pay imposts,
apply for certifications, receive documents and
securities, abandon applications and collect refunds.
To the said mandatories sufficient power is granted
hereby to receive notifications for and 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 patents,
and to do everything that may be required, before
administrative or judicial officers of any class giving
them likewise power to substitute these presents and
revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York,
United States of America.

On the 2nd day of January 2001

J. Trevor Lumb

18

J. Trevor Lumb

Assistant General Patent Counsel

La abajo firmada.

PFIZER INC.

domiciliada en
235 East 42nd Street, New York
Estado de New York, Estados Unidos de
América
declara por el presente otorgar a

CARLOS R. OLARTE

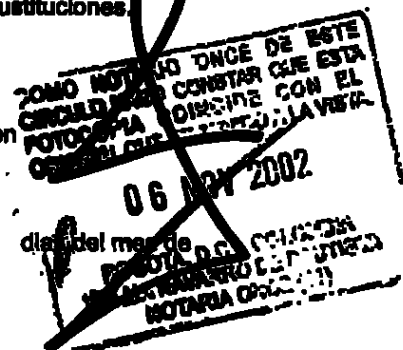
poder especial amplio y bastante para recabar de las
oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la
obtención de:

Solicitudes de Patentes de Invención, cambios de
nombre, cesiones, presentación y tramitación de
oposiciones, cambios de nombre

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas
autoridades, todos los pasos necesarios al objeto
indicado, elevar solicitudes, formular descripciones,
protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos,
oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir
documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a
los expresados mandatarios 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 las patentes se presentaren y hacer cuanto fuere
necesario, ante las autoridades administrativas o
judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo
facultad para sustituir el presente y en caso necesario
revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en

A los



9 ~~17~~

Traspaso del Invento "DERIVADOS DE TROPANO UTILES EN TERAPIA" de PFIZER LIMITED a PFIZER INC. Certificación notarial suscrita por Kenneth Greenwood, Notario Público de Egham, Surrey, Inglaterra, y legalizaciones subsiguientes:

PCS10925AJRH

TRASPASO

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por PFIZER INC., sociedad constituida conforme a las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, de 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada PFIZER INC., todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil Mejora en DERIVADOS DE TROPANO UTILES EN TERAPIA, en cuanto hace a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación, y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada PFIZER INC., de conformidad con este traspaso.

En fe de lo cual, hemos firmado el presente

PFIZER LIMITED

(Fdo.) David J. Wood

Sandwich, Kent, Inglaterra. 5 de Marzo de 2001 – DAVID J. WOOD,
Director, DEPARTAMENTO DE PATENTES EUROPEAS

[Sello]

Certificado Verificado y autenticado
en la ciudad de Egham en Surrey
El día 13 de marzo de 2001

(Fdo.) Kenneth Greenwood

KENNETH GREENWOOD
NOTARIO PUBLICO
HORNE ENGALL AND FREEMAN

(Adherida, oblea dorada
con sello notarial)

APOSTILLA

Convención de la Haya del 5 de octubre 1961)

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2. ha sido firmado por K. Greenwood

3. actuando en calidad de Notario Público

4. lleva el sello/estampilla de el antedicho Notario Público

Certificado

5. en Londres

6. el 16 de Marzo de 2001

**7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para asuntos
Exteriores y de la Commonwealth**

8. Número G873261

9. Sello/Estampilla

10. Firma

**(Sello de la Oficina de
Asuntos Exteriores y
De la Commonwealth)**

(Fdo.) J. Garbrah

Por el Secretario de Estado

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER INC., a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America of 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in

TROPANE DERIVATIVES USEFUL IN THERAPY

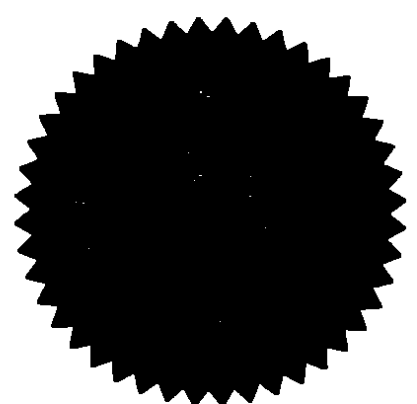
so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

PFIZER LIMITED

Sandwich, Kent, England. *05.10.01* March 2001 - DAVID J. WOOD, DIRECTOR, EUROPEAN PATENTS DEPARTMENT

Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This *13th* Day Of *March* 2001
[Signature]
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE

12

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

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 16 March 2001**
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 G873261**

9. **Stamp:**
10. **Signature: J. Garbrah**



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

TRASPASO

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER LIMITED**, sociedad constituida en virtud de las leyes de Inglaterra, cuya dirección postal completa es **Ramsgate Road, Sándwich, Kent, CT13 9NJ, Reino Unido**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER LIMITED**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **DERIVADOS DE TROPANO UTILES EN TERAPIA**, en cuanto hace a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación, y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER LIMITED**, de conformidad con este traspaso.

En fe de lo cual, hemos firmado el presente.

(Fdo.) Manoussos Perros

Sandwich, Kent, England.	05 de Marzo 2001	-	Manoussos PERROS
--------------------------	------------------	---	------------------

(Fdo.) David Anthony Price

Sandwich, Kent, England.	05 de Marzo 2001	-	David Anthony PRICE
--------------------------	------------------	---	---------------------

(Fdo.) Blanda Luzia Christa Stammen

Sandwich, Kent, England.	05 de Marzo 2001	-	Blanda Luzia Christa STAMMEN
--------------------------	------------------	---	------------------------------

(Fdo.) Anthony Wood

Sandwich, Kent, England.	05 de Marzo 2001	-	Anthony WOOD
--------------------------	------------------	---	--------------

[Sello]

Certificado, verificado y autenticado
en la ciudad de Egham en Surrey

A los 8 días del mes de marzo de 2001

(Fdo.) Kenneth Greenwood

KENNETH GREENWOOD
NOTARIO PÚBLICO
HORNE ENGALL AND FREEMAN

(Adherido, Oblea dorada
con sello notarial)

15
14

APOSTILLA

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

1.

Pais: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público
2.

ha sido firmado por

K. Greenwood
3.

actuando en calidad de

Notario Público
4.

lleva el sello/estampilla de

el antedicho Notario Público
- Certificado
5.

en Londres

6. el 9 de Marzo de 2001
7.

por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para asuntos Exteriores y de la Commonwealth
8.

Número

G871054
9.

Sello/Estampilla

10. Firma

(Sello de la Oficina de
Asuntos Exteriores y
De la Commonwealth)

(Fdo.) T.S. Cunningham
Por el Secretario de Estado

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER LIMITED a corporation organized under the laws of England whose full post office address is Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER LIMITED, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in TROPANE DERIVATIVES USEFUL IN THERAPY so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER LIMITED in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Manoussos Perros
Sandwich, Kent, England. 08 March 2001 - Manoussos PERROS

David Anthony Price
Sandwich, Kent, England. 08 March 2001 - David Anthony PRICE

Blanda Luzia Christa Stammen
Sandwich, Kent, England. 08 March 2001 - Blanda Luzia Christa STAMMEN

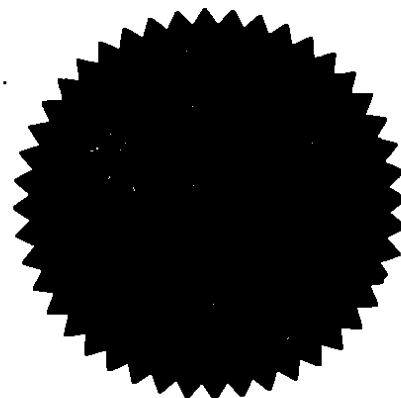
Anthony Wood
Sandwich, Kent, England. 08 March 2001 - Anthony WOOD

Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This 9th

Day Of March 2001

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 November 2001 (29.11.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/90106 A2

(51) International Patent Classification: C07D 451/00

Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). WOOD, Anthony [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(21) International Application Number: PCT/IB01/00806

(22) International Filing Date: 9 May 2001 (09.05.2001)

(74) Agents: WOOD, David, J. et al.; Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0014046.7 26 May 2000 (26.05.2000) GB
0015835.2 27 June 2000 (27.06.2000) GB

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

(71) Applicant (for GB only): PFIZER LIMITED [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

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

(71) Applicant (for all designated States except GB, US): PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PERROS, Mounsson [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). PRICE, David, Anthony [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). STAMMEN, Blanda, Linda, Christa [DE/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road,

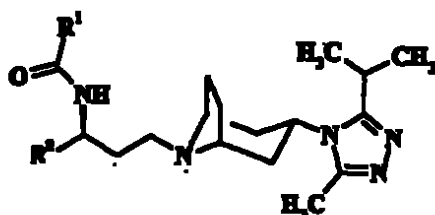
Published:

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

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

WO 01/90106 A2

(54) Title: TROPANE DERIVATIVES USEFUL IN THERAPY



(I)

(57) Abstract: The present invention provides compounds of the formula (I): wherein R¹ is C₃₋₆ cycloalkyl optionally substituted by one or more fluorine atoms, or C₁₋₄ alkyl optionally substituted by one or more fluorine atoms, or C₃₋₆ cycloalkylmethyl optionally ring-substituted by one or more fluorine atoms; and R² is phenyl optionally substituted by one or more fluorine atoms, to pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, and to processes for the preparation of, intermediates used in the preparation

of, compositions containing and the uses of, such compounds.

Tropane derivatives useful in therapy

This invention relates to tropane derivatives useful in the treatment of a variety of disorders, including those in which the modulation of CCR5
5 receptors is implicated. More particularly, the present invention relates to 3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]octane derivatives and to processes for the preparation of, intermediates used in the preparation of, compositions containing and the uses of, such derivatives. Disorders that may be treated or prevented by the present derivatives include
10 HIV and genetically related retroviral infections (and the resulting acquired immune deficiency syndrome, AIDS), and inflammatory diseases.

The compounds of the present invention are modulators, especially antagonists, of the activity of chemokine CCR5 receptors. Modulators of the CCR5 receptor may be useful in the treatment of various inflammatory
15 diseases and conditions, and in the treatment of infection by HIV-1 and genetically related retroviruses. The name "chemokine", is a contraction of "chemotactic cytokines". The chemokines comprise a large family of proteins which have in common important structural features and which have the ability to attract leukocytes. As leukocyte chemotactic factors, chemokines
20 play an indispensable role in the attraction of leukocytes to various tissues of the body, a process which is essential for both inflammation and the body's response to infection. Because chemokines and their receptors are central to the pathophysiology of inflammatory and infectious diseases, agents which are active in modulating, preferably antagonizing, the activity of chemokines
25 and their receptors, are useful in the therapeutic treatment of such inflammatory and infectious diseases.

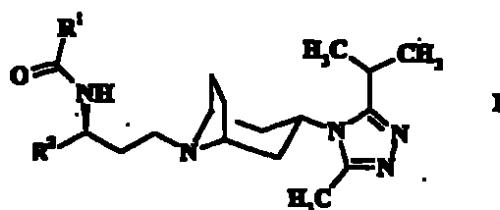
The chemokine receptor CCR5 is of particular importance in the context of treating inflammatory and infectious diseases. CCR5 is a receptor for chemokines, especially for the macrophage inflammatory proteins (MIP)
30 designated MIP-1 α and MIP-1 β , and for a protein which is regulated upon activation and is normal T-cell expressed and secreted (RANTES).

There has been a substantial investigation of different classes of modulators of chemokine receptor activity, especially that of the CCR5 chemokine receptor, for example, WO 98/25617 relates to substituted aryl piperazines as modulators of chemokine receptor activity.

5 The present compounds are generally disclosed by WO 00/38680 but none is specifically exemplified therein.

According to a first aspect of the present invention, there is provided a compound of formula (I),

10



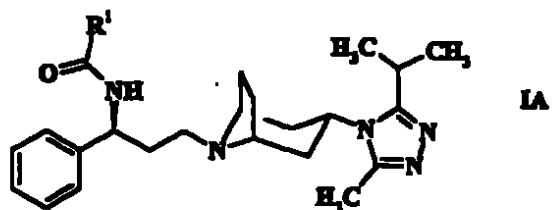
wherein R¹ is C₃₋₆ cycloalkyl optionally substituted by one or more fluorine atoms, or C₁₋₆ alkyl optionally substituted by one or more fluorine atoms, or C₃₋₆ cycloalkylmethyl optionally ring-substituted by one or more fluorine atoms; and

15

R² is phenyl optionally substituted by one or more fluorine atoms; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

According to a second aspect of the present invention, there is

20 provided a compound of formula (IA),



wherein R¹ represents either C₃₋₆ cycloalkyl optionally substituted by one or more fluorine atoms, or C₁₋₄ alkyl optionally substituted by one or more fluorine atoms, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

"C₁₋₄ alkyl" in the definition of R¹ includes straight-chain and branched groups. Examples of alkyl include methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sec-butyl and t-butyl. "C₃₋₆ cycloalkyl" means cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

The compounds of formula (I) contain a basic centre and suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, sulphate, bisulphate, nitrate, phosphate, hydrogen phosphate, acetate, maleate, fumarate, lactate, tartrate, citrate, gluconate, camsylate, succinate, saccharate, benzoate, methanesulphonate, ethanesulphonate, benzenesulphonate, p-toluenesulphonate and pamoate salts. For a review on suitable salts see Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., **66**, 1-19, 1977.

The pharmaceutically acceptable solvates of the compounds of the formula (I) or salts thereof include the hydrates thereof.

Also included within the present scope of the compounds of the formula (I) are polymorphs thereof.

A compound of the formula (I) contains one or more asymmetric carbon atoms and therefore exists in two or more stereoisomeric forms. The present invention includes the individual stereoisomers of the compounds of the formula (I) and, where appropriate, the individual tautomeric forms thereof, together with mixtures thereof.

Separation of diastereoisomers may be achieved by conventional techniques, e.g. by fractional crystallisation, chromatography or H.P.L.C. of a stereoisomeric mixture of a compound of the formula (I) or a suitable salt or derivative thereof. An individual enantiomer of a compound of the formula (I) may also be prepared from a corresponding optically pure intermediate or by resolution, such as by H.P.L.C. of the corresponding racemate using a suitable chiral support or by fractional crystallisation of the diastereoisomeric

21
19

salts formed by reaction of the corresponding racemate with a suitable optically active acid or base, as appropriate.

The invention also includes isotopically labelled compounds of the formula (I).

5

Preferably, R¹ is either C₄₋₆ cycloalkyl optionally substituted by one or two fluorine atoms, or C₁₋₄ alkyl optionally substituted by from one to three fluorine atoms.

Preferably, R¹ is either cyclobutyl, cyclopentyl, 4,4-difluorocyclohexyl or 3,3,3-trifluoropropyl.

10

Preferably, R² is phenyl optionally substituted by 1 or 2 fluorine atom(s).

Preferably, R² is phenyl or monofluorophenyl.

Preferably, R² is phenyl or 3-fluorophenyl.

15

Preferred compounds of the formula (I) include

N-((1S)-3-[3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl)cyclobutanecarboxamide;

N-((1S)-3-[3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl)cyclopentanecarboxamide;

20

N-((1S)-3-[3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl)-4,4,4-trifluorobutanamide;

N-((1S)-3-[3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl)-4,4-

difluorocyclohexanecarboxamide; and

25

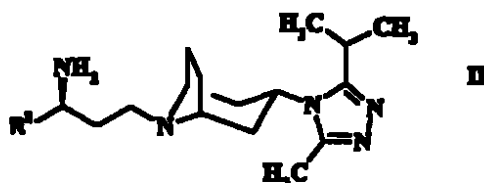
N-((1S)-3-[3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl)-4,4-

difluorocyclohexanecarboxamide; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of any thereof.

30

The compounds of the formula (I) may be prepared by the following general methods in which R^1 and R^2 are as previously defined for a compound of the formula (I) unless otherwise stated.

1. A compound of the formula (I) may be prepared by reacting a compound of formula:



- with a compound of formula:



under conventional coupling conditions.

- The reaction is preferably carried out in the presence of a suitable coupling agent (for example, N-benzyl-N'-cyclohexylcarbodiimide (which may be polymer-bound), or hydroxybenzotriazole hydrate and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide methiodide), at about room temperature, in a solvent that does not adversely affect the reaction, for example, dichloromethane. Further suitable coupling conditions are described in Method 2 below.

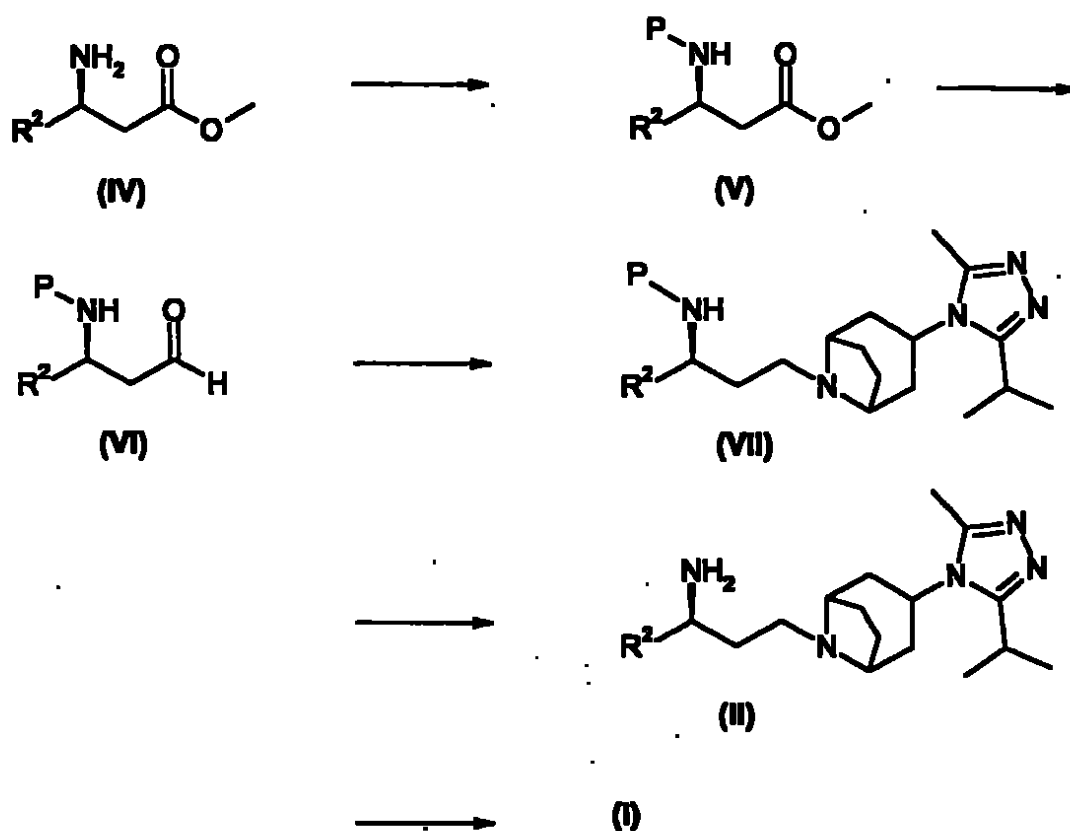
The compounds of formula (III) are either known or are prepared using conventional techniques.

- The compounds of the formula (II) may be prepared as shown in Scheme 1 below.

22
20

2. The compounds of the formula (I) may be prepared as shown in Scheme 1.

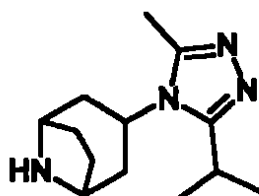
5

Scheme 1

10 wherein P is a suitable protecting group such as t-butyloxycarbonyl, benzyl or benzyloxycarbonyl and the compounds of the formula (II) and (VII) are in the exo form. In a typical procedure, where P is t-butyloxycarbonyl, an amine of the formula (IV) is reacted with di-tert-butyl dicarbonate in the presence of a base acceptor such as aqueous sodium hydroxide and in a
15 suitable solvent such as tetrahydrofuran.

The protected amine of the formula (V) may be reduced to an aldehyde of the formula (VI) using a suitable reducing agent, e.g., using diisobutylaluminium hydride in dichloromethane at below -70°C .

Reductive amination reaction of the aldehyde of the formula (VI) with
 5 an amine of the formula (In the exo form):



(VIA)

leads to a compound of the formula (VII). The reaction may be carried out in
 10 the presence of an excess of a suitable reducing agent, e.g. sodium triacetoxyborohydride or sodium cyanoborohydride, in a protic solvent system e.g., acetic acid in either dichloromethane or 1,1,1-trichloroethane, at room temperature.

Deprotection of a compound of the formula (VII) may be accomplished
 15 using conventional conditions. Where P is t-butyloxycarbonyl this may be achieved using trifluoroacetic acid or aqueous hydrochloric acid in a solvent such as dichloromethane or methanol at room temperature.

A compound of the formula (II) prepared may be converted to a compound of the formula (I) by reaction with a compound of the formula:

20



(VIB)

23
21

wherein Z is a carboxylic acid activating group such as chloro or 1H-imidazol-1-yl, using conventional conditions, e.g. using N,N'-carbonyldiimidazole, triethylamine and dichloromethane.

Preferably, a compound of the formula (VIB) is generated *in situ* from a
5. compound of the formula (III) using a carbodilimide such as 3-(3-dimethylamino-1-propyl)-1-ethylcarbodiimide or N-benzyl-N'-cyclohexylcarbodiimide-polymer bound, optionally in the presence of 1-hydroxybenzotriazole hydrate, and reacted with a compound of the formula (II). The reaction may be performed in a suitable solvent such as
10 dichloromethane, tetrahydrofuran or ethyl acetate, optionally in the presence of a base such as a tertiary amine, e.g. triethylamine or N-ethyl-diisopropylamine, at about room temperature.

Alternatively, the acid of the formula (III) may be first activated with
benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate
15 (BOP), bromo-tris-pyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PYBrOP), or 2-fluoro-1-methylpyridinium p-toluenesulphonate (Mukaiyama's reagent) in the presence of an excess of N-methylmorpholine, triethylamine or N-ethyl-diisopropylamine in a suitable solvent such as tetrahydrofuran, dichloromethane or ethyl acetate, at room temperature to provide a
20 compound of the formula (VIB) and this is reacted with a compound of the formula (II).

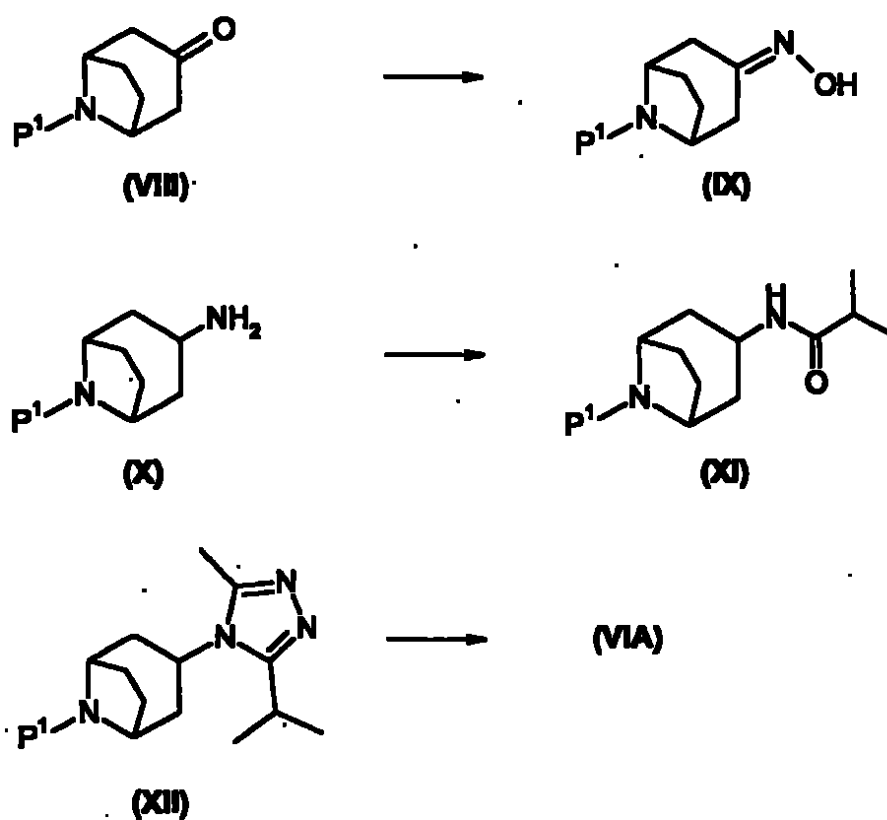
Alternatively, an acid chloride of formula (VIB) wherein Z is chloro may be reacted with a compound of the formula (II), optionally in the presence of a suitable base, e.g. triethylamine, N-ethyl-diisopropylamine, sodium carbonate,
25 potassium carbonate or sodium bicarbonate, and in a suitable solvent such as dichloromethane, ethyl acetate, THF or toluene, at room temperature.

It will be appreciated that the transformation of a compound of the formula (VII) to a compound of the formula (I) via a compound of the formula (II) can be performed in a "one-pot procedure" by deprotection/coupling using
30 similar methods to those previously described.

A compound of the formula (VIA) may be prepared as shown in Scheme 2.

5

Scheme 2



10

wherein P^1 is a suitable protecting group such as t-butyloxycarbonyl or benzyl and the compounds of the formulae (X), (XI) and (XII) are in the exo form.

24
12

An oxime of the formula (IX) may be prepared by the condensation of a ketone of the formula (VIII) with hydroxylamine hydrochloride in the presence of a base, e.g. pyridine, and in a suitable solvent, typically ethanol. The reaction is typically carried out at the reflux temperature of the solvent.

5 Where P¹ is t-butyloxycarbonyl or benzyl, reduction of an oxime of the formula (IX) may be achieved using sodium in the presence of an alcohol, typically pentanol, or by electrochemical reduction, to provide an amine of the formula (X).

10 An amide of the formula (XI) may be prepared by coupling the protected amine of the formula (X) with 2-methylpropanoic acid, or an activated derivative thereof. The coupling may be achieved using conventional amide bond forming techniques, such as as described in Methods 1 and 2 above. Typically, the acid may be first activated using a carbodilimide such as 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodilimide,
15 optionally in the presence of 1-hydroxybenzotriazole, in a suitable solvent such as dichloromethane, and in the presence of a base, e.g. a tertiary amine such as triethylamine or diisopropylamine, and then reacted with the amine of the formula (X). Alternatively, the reaction may be performed using 2-methylpropanoyl chloride in the presence of a base such as sodium
20 carbonate and a suitable solvent, e.g. dichloromethane.

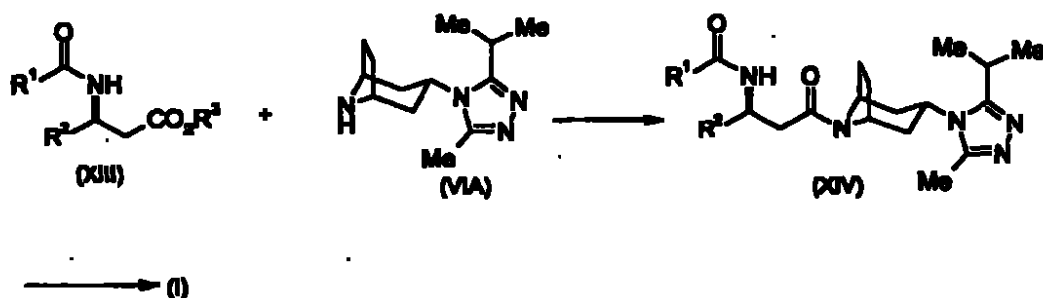
25 A triazole of the formula (XII) may be prepared in a "one-pot", two-step procedure by first coupling an amide of the formula (XI) with acetic hydrazide followed by *in-situ* cyclo-condensation. Typically, the amide is first activated with phosphorous oxychloride in a solvent such as chloroform and in the presence of a base, e.g. pyridine, at 0°C, then treated with acetic hydrazide in a suitable solvent, e.g. chloroform, and the reaction heated under reflux. The reaction may be driven to completion in the presence of an acid, e.g. p-toluenesulphonic acid, and in a suitable solvent such as toluene at elevated temperature (e.g., 110°C).

30 Deprotection of the compound of the formula (XII) using standard methodology provides the amine of the formula (VIA). Typically, where P¹ is

benzyl, deprotection is performed by catalytic hydrogenation such as using palladium (II) hydroxide as the catalyst in a suitable solvent, e.g. ethanol, in the presence of ammonium formate at 70°C. Alternatively, the deprotection may be performed by catalytic hydrogenation using palladium-on-charcoal as the catalyst in a suitable solvent such as methanol, optionally in the presence of a suitable acid such as p-toluenesulphonic acid.

3. The compounds of the formula (I) may be prepared as shown in Scheme 3.

Scheme 3



wherein R^3 is H or C_1-C_6 alkyl.

An amide of the formula (XIV) may be formed by conventional amide bond formation techniques such as by first activating an acid of the formula (XIII) (wherein R^3 is H) either as an acid chloride or using other procedures as described above in Methods 1 and 2, followed by reaction with the amine of the formula (VIA). Alternatively an ester of the formula (XII) (wherein R^3 is C_1-C_6 alkyl) may reacted directly with the amine or a metal salt thereof. Thus the acid chloride and the amine, or a salt thereof, may be reacted in the presence

25
23

of an excess of a suitable base, e.g. Na_2CO_3 , NaHCO_3 , K_2CO_3 , triethylamine or N,N-diisopropylethylamine, and in a suitable solvent, e.g. dichloromethane, ethyl acetate, THF or toluene, with or without water as a co-solvent. Alternatively the acid may be activated with 1-[3-

5 (dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (WCDI), CDI (1,1'-carbonyldiimidazole) or DCC (1,3-dicyclohexylcarbodiimide) and HOAT (1-hydroxy-7-azabenzotriazole) or HOBt (1-hydroxybenzotriazole hydrate), and reacted with the amine in the presence of a base, e.g. triethylamine, in a solvent such as THF, dichloromethane or toluene. Also, the ester and the

10 amine or a metal salt thereof, may reacted together in the presence of a base, e.g. triethylamine, and an optional catalyst in a solvent such as dichloromethane, ethyl acetate, THF or toluene, with or without water as co-solvent. Alternatively, the ester, the amine and an enzyme-catalyst may be reacted together in a solvent such as dichloromethane, ethyl acetate, THF or

15 toluene, with or without water as co-solvent. Preferably, the acid chloride, the amine and Na_2CO_3 are reacted together in dichloromethane and water, or the acid is treated with N,N'-carbonyldiimidazole to form the imidazolide and then reacted with the amine in dichloromethane in the presence of triethylamine.

The amide of the formula (XIV) may be reduced, such as by using a

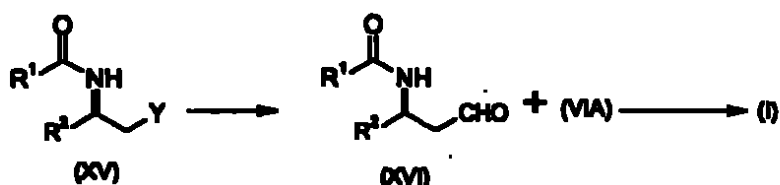
20 nucleophilic hydride reagent or an electrophilic hydride reagent, or by catalytic hydrogenation, or by using an alkyl or aryl-silane with a suitable transition metal catalyst, to provide a compound of the formula (I). Typical conditions include using Red-Al® (sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminum hydride) in THF or toluene, or borane in THF.

25

4. The compounds of the formula (I) may be prepared as shown in Scheme 4.

30

Scheme 4



wherein Y is $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CN}$ or $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, wherein R^4 is H or $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl.

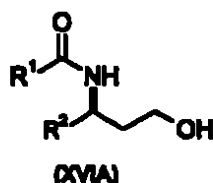
- The reaction to prepare an aldehyde of the formula (XVI) may be performed by reduction of an ester, nitrile, amide or acid (e.g. activated by a suitable reagent) of the formula (XV), such as with a hydride reducing agent in a suitable solvent. Alternatively, reduction of an ester, nitrile or acid (activated by a suitable reagent) of the formula (XV) may be achieved with a suitable transition metal catalyst, a hydrogen source and in a suitable solvent.
- Typical conditions include reducing the ester, nitrile or amide with an aluminium or boron hydride such as DIBAL (diisobutylaluminium hydride), Red-Al®, $\text{LiAl}(\text{O}(t\text{-Bu}))_3$ or $(\text{Me}_2\text{CHCH}(\text{Me}))_2\text{BH}$ in a solvent such as THF, dichloromethane or toluene; or reducing the acid chloride with a transition metal catalyst such as Pd/C or Pd/BaSO₄, under hydrogen with a modifier such as 2,4-dimethylpyridine and in solvent such as THF or toluene.
- Preferred conditions include reducing the ester with DIBAL in dichloromethane or toluene.

- A compound of the formula (I) may be prepared by reductive amination using the aldehyde of the formula (XVI) and the amine of the formula (VIA), or salt thereof. Typically the reaction may be performed by reacting the aldehyde with 0.8-1.5 mol eq. of the amine, or salt thereof, optionally in the presence of 0.1-3 mol eq. of a protic acid, with either a reducing agent such as sodium triacetoxyborohydride or sodium cyanoborohydride, or using a catalytic transition metal catalyst such as palladium, platinum or rhodium and a hydrogen source such as molecular hydrogen or ammonium formate, in a suitable solvent such as dichloromethane, acetonitrile, toluene, ethanol or 2-propanol. Preferably the aldehyde is reacted with the tosylate salt of the

24

amine in the presence of sodium triacetoxyborohydride and a trace of acetic acid in dichloromethane at ambient temperature.

An aldehyde of the formula (XVI) may also be prepared from an alcohol of the formula:



5

by standard oxidation techniques, for example, using an oxidising agent such as DMSO/sulphur trioxide-pyridine complex, DMSO with $(\text{COCl})_2$, MnO_2 or CrO_3 , with or without a base, in a suitable solvent such as dichloromethane, toluene, acetone or acetonitrile; using a transition metal catalyst such as Rh or Ru, with or without a base, and a hydride acceptor such as a ketone, in a suitable solvent such as dichloromethane, acetone, toluene or acetonitrile; or using a catalytic oxidant such as TPAP (tetrapropylammonium perruthenate) or TEMPO (2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy, free radical), with or without a solid support, with a stoichiometric re-oxidant for the catalyst such as NMO (4-methylmorpholine N-oxide), oxygen or sodium hypochlorite or hypobromite, and in a suitable solvent such as dichloromethane, acetone, toluene or acetonitrile. Preferred conditions include using DMSO, sulphur trioxide-pyridine complex and triethylamine in dichloromethane, or TEMPO, KBr, NaOCl, water and dichloromethane.

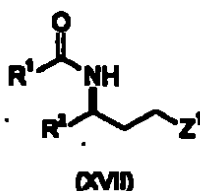
20

5. The compounds of the formula (I) may be prepared by reductive amination of a compound of the formula (XV) wherein Y is $-\text{CN}$ and an amine of the formula (VIA), or salt thereof. The reduction may be performed using a transition metal catalyst, optionally in the presence of an acid, and a hydrogen source, in a suitable solvent. In a typical

25

procedure palladium-on-charcoal or platinum (IV) oxide and a solvent such as methanol, acetic acid or 2-propanol are used.

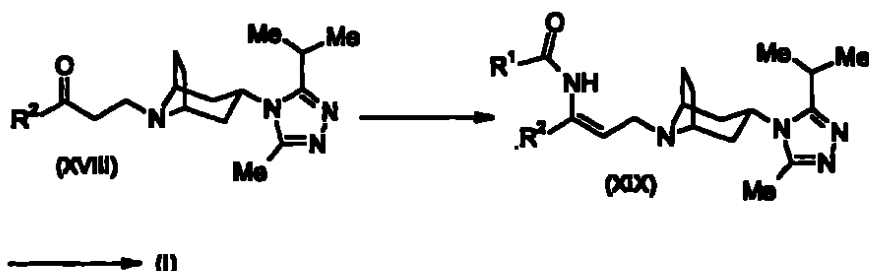
6. The compounds of the formula (I) may be prepared by alkylation of an amine of the formula (VIA), or a salt (acid addition or metal salt) thereof, using a compound of the formula:



- wherein Z^1 is a leaving group such as halo, C_1-C_4 alkanesulphonyloxy, benzenesulphonyloxy or p-toluenesulphonyloxy, optionally in the presence of a base and/or a phase transfer catalyst.

The reaction may typically be carried out in the presence of a base such as triethylamine or N,N-diisopropylethylamine; DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene; or an inorganic base such as Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, K_2CO_3 or Ca_2CO_3 ; optionally in the presence of a phase transfer catalyst, and in a solvent such as acetonitrile, DMF (dimethylformamide), DMSO (dimethylsulphoxide), 1,4-dioxane, THF or toluene. Alternatively, a metal salt of the amine (i.e. a deprotonated form) may be reacted with a compound of the formula (XVII) in a suitable solvent such as THF, DMF or 1,4-dioxane. Preferably the reaction is carried out by reacting the amine and a compound of the formula (XVII) with either DBU in acetonitrile or K_2CO_3 and 18-crown-6 (1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadecane) in THF.

7. The compounds of the formula (I) may be prepared as shown in Scheme 5.

Scheme 5

A compound of the formula (XVIII) may be prepared by the Mannich reaction
 .5 of a compound of the formula :



(XX)

10

with a compound of the formula (VIA), or salt thereof, formaldehyde or an
 equivalent thereof, with or without acid present, in a suitable solvent. Typical
 conditions include reacting the amine and the ketone with an acid such as
 hydrochloric acid, sulphuric acid, p-toluenesulphonic acid or acetic acid, and
 15 paraformaldehyde in a suitable solvent such as ethanol, methanol, 2-propanol
 or DMF; or reacting the amine salt (such as the hydrochloride, sulphate or
 tosylate salt) with the ketone and paraformaldehyde in a suitable solvent
 such as ethanol, methanol, 2-propanol or DMF.

Alternatively a compound of the formula (XVIII) may be prepared by
 20 reacting a compound of the formula (VIA), or salt thereof, with a compound of
 the formula:



(XXI)

25

wherein Z^2 is a leaving group such as as previously defined for Z^1 , using standard alkylation conditions such as as described for Method 6 above.

An enamide of the formula (XIX) may be prepared by reaction of a compound of the formula (XVIII) with an amide of the formula:

5



(XXII)

10 under dehydration conditions, with or without an acid catalyst present, and in a suitable solvent; or by reaction of a compound of the formula (XVIII) first with hydroxylamine, or salt thereof, and then reacting the intermediate product with an acid anhydride of the formula:

15



(XXIII)

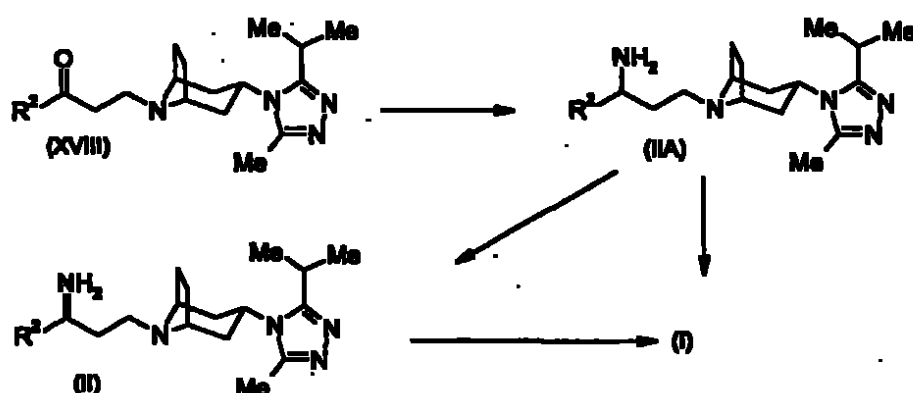
, a transition metal catalyst, and an acid in a suitable solvent; or by reacting a
20 compound of the formula (XVIII) first with ammonia, or a salt thereof, and then reacting the intermediate product with an acid of the formula (III), or an activated derivative thereof, under standard conditions. Typically a compound of the formula (XVIII) is reacted with an amide of the formula (XXII) in the presence of a catalytic amount of acid with azeotropic removal of water or
25 removal of water using a dehydrating agent such as molecular sieves.

A compound of the formula (I) may be prepared by asymmetric reduction of an enamide of the formula (XIX) such as by using 0.001-0.1 mol eq. of transition metal such as Rh, Ru, Pd, Pt, Ir, or Ti, 0.001-0.2 mol eq. of a chiral ligand such as BINAP (2,2-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl), tol-
30 BINAP (2,2-bis(di-p-tolylphosphino)-1,1'-binaphthyl), Du-PHOS (1,2-bis(2,5-dimethylphospholano)benzene) or Penn-Phos (P,P'-1,2-phenylenebis(endo-

2,5-dimethyl-7-phospha-bicyclo[2.2.1]heptane), a hydrogen donor such as molecular hydrogen, phenylsilane, 2-propanol or ammonium formate, and a suitable solvent such as methanol, ethanol, acetonitrile, toluene, ethyl acetate, 2-propanol or THF, at from 0°C to the reflux temperature and optionally at an elevated pressure.

8. A compound of the formula (I) may be prepared as shown in Scheme 6.

10

Scheme 6

A ketone of the formula (XVIII) may be converted to a racemic amine of the formula (IIA) by reductive amination under conventional conditions using ammonia, or equivalent thereof, and a reducing agent in a suitable solvent.

The racemic amine of the formula (IIA) may be resolved to provide an amine of the formula (II) by standard techniques such as by using classical, kinetic or dynamic resolution techniques.

The amine of the formula (II) may be converted to a compound of the formula (I) by the routes described in Methods 1 and 2.

Alternatively, a racemic amine of the formula (IIA) may be converted to a compound of the formula (I) using a compound of the formula (III), or a

suitable activated derivative thereof, a chiral catalyst, optionally using a catalyst for racemization of the unwanted isomer present, and a suitable solvent.

The amine of the formula (II), or a metal salt thereof (i.e. a deprotonated form), may also be converted to a compound of the formula (I) by reaction with an ester of the formula:



(XXIV)

wherein R^2 is an ester-forming group such as C_1-C_6 alkyl. Typically the reaction may be carried out by reacting the ester and the amine, or metal salt thereof, with an excess of a base such as triethylamine and an optional catalyst in a solvent such as dichloromethane, ethyl acetate, THF or toluene, with or without water present as a co-solvent or by reacting the ester and the amine in the presence of an enzyme-catalyst in a solvent such as dichloromethane, ethyl acetate, THF or toluene, with or without water present as a co-solvent.

20

All of the above reactions and the preparations of novel starting materials using in the preceding methods are conventional and appropriate reagents and reaction conditions for their performance or preparation as well as procedures for isolating the desired products will be well-known to those skilled in the art with reference to literature precedents and the Examples and Preparations hereto.

A pharmaceutically acceptable salt of a compound of the formula (I) may be readily prepared by mixing together solutions of a compound of the formula (I) and the desired acid. The salt may precipitate from solution and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent.

30

29
27

The compounds of formula (I), and their pharmaceutically acceptable salts, are useful because they have pharmacological activity in animals, including humans. More particularly, they are useful in the treatment of a disorder in which the modulation of CCR5 receptors is implicated. Disease
5 states that may be mentioned include HIV, a retroviral infection genetically related to HIV, AIDS, or an inflammatory disease. The compounds of formula (I), and their pharmaceutically acceptable salts, may be administered alone or as part of a combination therapy.

The compounds of this invention may be used for treatment of
10 respiratory disorders, including adult respiratory distress syndrome (ARDS), bronchitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, asthma, emphysema, rhinitis and chronic sinusitis. Other conditions that may be treated are those triggered, affected or are in any other way correlated with T-cell trafficking in different organs. It is expected that the
15 compounds of this invention may be useful for the treatment of such conditions and in particular, but not limited to the following for which a correlation with CCR5 or CCR5 chemokines has been established: inflammatory bowel disease, including Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, graft rejection, in particular but not
20 limited to kidney and lung allografts, endometriosis, type I diabetes, renal diseases, chronic pancreatitis, inflammatory lung conditions or chronic heart failure. For a recent review of possible applications of chemokines and chemokine receptor blockers see Cascieri, M.A., and Springer, M.S., "The chemokine/chemokine receptor family: potential and progress for therapeutic
25 intervention", Curr. Opin. Chem. Biol., 4(4), 420-7 (August 2000).

The utility of the compounds of formula (I), and their pharmaceutically acceptable salts, as inhibitors of HIV infection may be demonstrated by any one or more methodologies known in the art, such as by using the HIV microculture assays described in Dimitrov *et al.*, J. Clin. Microbiol., 28, 734-
30 737 (1990), and the pseudotyped HIV reporter assay described in Connor *et al.*, Virology, 206 (2) 935-44 (1995).

The ability of the compounds of formula (I), and their pharmaceutically acceptable salts, to modulate chemokine receptor activity is demonstrated by methodology known in the art, such as by using the assay for CCR5 binding following procedures disclosed in Combadiere *et al.*, J. Leukoc. Biol., 60, 147-52 (1996); and/or by using the intracellular calcium mobilisation assays as described by the same authors. Cell lines expressing the receptor of interest include those naturally expressing the receptor, such as PM-1, or IL-2 stimulated peripheral blood lymphocytes (PBL), or a cell engineered to express a recombinant receptor, such as CHO, 300.19, L1.2 or HEK-293.

10 The compounds of the formula (I) can be administered alone but will generally be administered in admixture with a suitable pharmaceutical excipient, diluent or carrier selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice.

For example, the compounds of the formula (I) can be administered orally, buccally or sublingually in the form of tablets, capsules, multi-
15 particulates, gels, films, ovules, elixirs, solutions or suspensions, which may contain flavouring or colouring agents, for immediate-, delayed-, modified-, sustained-, pulsed- or controlled-release applications. The compounds of the formula (I) may also be administered as fast-dispersing or fast-dissolving
20 dosage forms or in the form of a high energy dispersion or as coated particles. Suitable formulations of the compounds of the formula (I) may be in coated or uncoated form, as desired.

Such solid pharmaceutical compositions, for example, tablets, may contain excipients such as microcrystalline cellulose, lactose, sodium citrate,
25 calcium carbonate, dibasic calcium phosphate, glycine and starch (preferably corn, potato or tapioca starch), disintegrants such as sodium starch glycolate, croscarmellose sodium and certain complex silicates, and granulation binders such as polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC), sucrose, gelatin and acacia. Additionally,
30 lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid, glyceryl behenate and talc may be included.

36
tb**General Example**

A formulation of the tablet could typically contain from 0.01mg to 500mg of active compound whilst tablet fill weights may range from 50mg to 1000mg.

5 An example of a formulation for a 10mg tablet is illustrated below:

	<u>Ingredient</u>	<u>%w/w</u>
	Compound of the formula (I) or salt	10.000*
	Lactose	64.125
10	Starch	21.375
	Croscarmellose sodium	3.000
	Magnesium stearate	1.500

* Quantity adjusted in accordance with drug activity.

15

The tablets are manufactured by a standard process, for example, direct compression or a wet or dry granulation process. The tablet cores may be coated with appropriate overcoats.

20

Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin or HPMC capsules. Preferred excipients in this regard include lactose, starch, a cellulose, milk sugar or high molecular weight polyethylene glycols. For aqueous suspensions and/or elixirs, the compounds of the
25 formula (I) may be combined with various sweetening or flavouring agents, colouring matter or dyes, with emulsifying and/or suspending agents and with diluents such as water, ethanol, propylene glycol and glycerin, and combinations thereof.

The compounds of the formula (I) can also be administered
30 parenterally, for example, intravenously, intra-arterially, intraperitoneally, intrathecally, intraventricularly, intraurethrally, intrasternally, intracranially,

intramuscularly or subcutaneously, or they may be administered by infusion or needleless injection techniques. For such parenteral administration they are best used in the form of a sterile aqueous solution which may contain other substances, for example, enough salts or glucose to make the solution isotonic with blood. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably to a pH of from 3 to 9), if necessary. The preparation of suitable parenteral formulations under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well-known to those skilled in the art. For oral or parenteral administration to human patients the daily dosage levels of compounds of formula (I), and their pharmaceutically acceptable salts, will be from 0.01 to 30 mg/kg (in single or divided doses) and preferably will be in the range 0.01 to 15 mg/kg. Thus tablets will contain 1mg to 0.5g of compound for administration singly or two or more at a time, as appropriate. The physician in any event will determine the actual dosage which will be most suitable for any individual patient and it will vary with the age, weight and response of the particular patient. The above dosages are exemplary of the average case. There can, of course, be individual instances where higher or lower dosage ranges are merited and such are within the scope of this invention.

Oral administration is preferred. Preferably, administration takes place shortly before an effect is required.

The compounds of formula (I) can also be administered intranasally or by inhalation and are conveniently delivered in the form of a dry powder inhaler or an aerosol spray presentation from a pressurised container, pump, spray, atomiser or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, a hydrofluoroalkane such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA 134A [trade mark]) or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA 227EA [trade mark]), carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurised aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The

3/
29

pressurised container, pump, spray, atomiser or nebuliser may contain a solution or suspension of the active compound, e.g. using a mixture of ethanol and the propellant as the solvent, which may additionally contain a lubricant, e.g. sorbitan trioleate. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of a compound of the formula (I) and a suitable powder-base such as lactose or starch.

Aerosol or dry powder formulations are preferably arranged so that each metered dose or "puff" contains from 1 µg to 10mg of a compound of the formula (I) for delivery to the patient. The overall daily dose with an aerosol will be in the range of from 1 µg to 20mg which may be administered in a single dose or, more usually, in divided doses throughout the day.

Alternatively, the compounds of the formula (I) can be administered in the form of a suppository or pessary, or they may be applied topically in the form of a gel, hydrogel, lotion, solution, cream, ointment or dusting powder. The compounds of the formula (I) may also be dermally or transdermally administered, for example, by the use of a skin patch. They may also be administered by the pulmonary or rectal routes.

They may also be administered by the ocular route, particularly for treating inflammatory conditions or diseases of the eye. For ophthalmic use, the compounds can be formulated as micronised suspensions in isotonic, pH adjusted, sterile saline, or, preferably, as solutions in isotonic, pH adjusted, sterile saline, optionally in combination with a preservative such as a benzylalkonium chloride. Alternatively, they may be formulated in an ointment such as petrolatum.

For application topically to the skin, the compounds of the formula (I) can be formulated as a suitable ointment containing the active compound suspended or dissolved in, for example, a mixture with one or more of the following: mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol, polyoxyethylene polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Alternatively, they can be formulated as a suitable lotion or cream, suspended

or dissolved in, for example, a mixture of one or more of the following:
mineral oil, sorbitan monostearate, a polyethylene glycol, liquid paraffin,
poly sorbate 80, cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl
alcohol and water.

5 The compounds of the formula (I) may also be used in combination
with a cyclodextrin. Cyclodextrins are known to form inclusion and non-
inclusion complexes with drug molecules. Formation of a drug-cyclodextrin
complex may modify the solubility, dissolution rate, bioavailability and/or
stability property of a drug molecule. Drug-cyclodextrin complexes are
10 generally useful for most dosage forms and administration routes. As an
alternative to direct complexation with the drug the cyclodextrin may be used
as an auxiliary additive, e.g. as a carrier, diluent or solubiliser. Alpha-, beta-
and gamma-cyclodextrins are most commonly used and suitable examples
are described in WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 and WO-A-98/55148.

15 The compounds of formula (I), and their pharmaceutically acceptable
salts, have the advantage that they are more selective, have a more rapid
onset of action, are more potent, are more stable, are more resistant to
metabolism, or have other more desirable properties than the compounds of
the prior art.

20 Included within the scope of the present invention are embodiments
comprising coadministration of, and compositions which contain, in addition to
a compound of the present invention as active ingredient, additional
therapeutic agents and active ingredients. Such multiple drug regimens,
often referred to as combination therapy, may be used in the treatment and
25 prevention of any of the diseases or conditions mediated by or associated
with CCR5 chemokine receptor modulation, particularly infection by human
immunodeficiency virus, HIV. The use of such combinations of therapeutic
agents is especially pertinent with respect to the treatment and prevention of
infection and multiplication of the human immunodeficiency virus, HIV, and
30 related pathogenic retroviruses within a patient in need of treatment or one at
risk of becoming such a patient. The ability of such retroviral pathogens to

evolve within a relatively short period of time into strains resistant to any monotherapy which has been administered to said patient is well known in the literature.

In addition to the requirement of therapeutic efficacy which may
5 necessitate the use of active agents in addition to the CCR5 chemokine receptor modulating compounds of formula (I), and their pharmaceutically acceptable salts, there may be additional rationales which compel or highly recommend the use of combinations of drugs involving active ingredients which represent adjunct therapy, i.e., which complement and supplement the
10 function performed by the CCR5 chemokine receptor modulating compounds of the present invention. Such supplementary therapeutic agents used for the purpose of auxiliary treatment include drugs which, instead of directly treating or preventing a disease or condition mediated by or associated with CCR5 chemokine receptor modulation, treat diseases or conditions which directly
15 result from or indirectly accompany the basic or underlying CCR5 chemokine receptor modulated disease or condition. For example, where the basic CCR5 chemokine receptor modulated disease or condition is HIV infection and multiplication, it may be necessary or at least desirable to treat opportunistic infections, neoplasms, and other conditions which occur as the
20 result of the immune-compromised state of the patient being treated. Other active agents may be used with the compounds of formula (I), and their pharmaceutically acceptable salts, e.g., in order to provide immune stimulation or to treat pain and inflammation which accompany the initial and fundamental HIV infection.

25 Thus, the methods of treatment and pharmaceutical compositions of the present invention may employ the compounds of formula (I), and their pharmaceutically acceptable salts, in the form of monotherapy, but said methods and compositions may also be used in the form of multiple therapy in which one or more compounds of formula (I), or their pharmaceutically
30 acceptable salts, are coadministered in combination with one or more known therapeutic agents such as those described in detail further herein.

Preferred combinations of the present invention include simultaneous, or sequential treatments with a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or more inhibitors of HIV protease and/or inhibitors of HIV reverse transcriptase, preferably selected from the class of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI), including but not limited to nevirapine, delavirdine and efavirenz; from among the nucleoside/nucleotide inhibitors, including but not limited to zidovudine, didanosine, zalcitabine, stavudine, lamivudine, abacavir, adefovir and dipivoxil; and from among the protease inhibitors, including but not limited to indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, lopinavir and amprenavir. Other agents useful in the above-described preferred embodiment combinations of the present invention include current and to-be-discovered investigational drugs from any of the above classes of inhibitors, including but not limited to FTC, PMPA, fozivudine tidoxil, talviraline, S-1153, MKC-442, MSC-204, MSH-372, DMP450, PNU-140690, ABT-378 and KNI-764. There is also included within the scope of the preferred embodiments of the present invention, combinations of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a supplementary therapeutic agent used for the purpose of auxiliary treatment, wherein said supplementary therapeutic agent comprises one or more members independently selected from the group consisting of proliferation inhibitors, e.g., hydroxyurea; immunomodulators, e.g., sargramostim, and various forms of interferon or interferon derivatives; fusion inhibitors, e.g., AMD3100, T-20, PRO-542, AD-349, BB-10010 and other chemokine receptor agonists/antagonists; tachykinin receptor modulators, e.g. NK1 antagonists; integrase inhibitors, e.g., AR177; RNaseH inhibitors; inhibitors of viral transcription and RNA replication; and other agents that inhibit viral infection or improve the condition or outcome of HIV-infected individuals through different mechanisms.

Preferred methods of treatment of the present invention for the prevention of HIV infection, or treatment of aviremic and asymptomatic subjects potentially or effectively infected with HIV, include but are not limited

33
31

to administration of a member independently selected from the group consisting of: (i) a compound within the scope of formula (I) as disclosed herein; (ii) one NNRTI in addition to a compound of (i); (iii) two NRTI in addition to a compound of (i); (iv) one NRTI in addition to the combination of (ii); and (v) a compound selected from the class of protease inhibitors used in place of a NRTI in combinations (iii) and (iv).

The preferred methods of the present invention for therapy of HIV-infected individuals with detectable viremia or abnormally low CD4 counts further include as a member to be selected: (vi) treatment according to (i) above in addition to the standard recommended initial regimens for the therapy of established HIV infections, e.g., see <http://hivatis.org/trtgdlms.html>. Such standard regimens include but are not limited to an agent from the class of protease inhibitors in combination with two NRTIs; and (vii) a standard recommended initial regimens for the therapy of established HIV infections, e.g., see <http://hivatis.org/trtgdlms.html>, where either the protease inhibitor component, or one or both of the NRTIs is/are replaced by a compound within the scope of formula (I) as disclosed herein.

The preferred methods of the present invention for therapy of HIV-infected individuals that have failed antiviral therapy further include as a member to be selected: (viii) treatment according to (i) above, in addition to the standard recommended regimens for the therapy of such patients, e.g., see <http://hivatis.org/trtgdlms.html>; and (ix) a standard recommended initial regimens for the therapy of patients who have failed antiretroviral therapy, e.g., see <http://hivatis.org/trtgdlms.html>, where either one of the protease inhibitor components, or one or both of the NRTIs is/are replaced by a compound within the scope of formula (I) as disclosed herein.

In the above-described preferred embodiment combinations of the present invention, the compound of formula (I) and other therapeutic active agents may be administered in terms of dosage forms either separately or in conjunction with each other, and in terms of their time of administration, either serially or simultaneously. Thus, the administration of one component agent

may be prior to, concurrent with, or subsequent to the administration of the other component agent(s).

It is to be appreciated that all references herein to treatment include
5 curative, palliative and prophylactic treatment.

Thus the invention provides:

a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate
10 thereof;

processes for the preparation of a compound of the formula (I) or a
pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof;

15 a pharmaceutical composition including a compound of the formula (I) or a
pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, together with a
pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier;

a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate
20 or composition thereof, for use as a medicament;

a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate
or composition thereof, for the treatment of a disorder in which the
modulation of CCR5 receptors is implicated;

25 a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate
or composition thereof, for the treatment of HIV, a retroviral infection
genetically related to HIV, AIDS, or an inflammatory disease;

30 a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate

32
or composition thereof, for the treatment of a respiratory disorder including adult respiratory distress syndrome (ARDS), bronchitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, asthma, emphysema, rhinitis or chronic sinusitis;

5

a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for the treatment of an inflammatory bowel disease, including Crohn's disease or ulcerative colitis, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, graft rejection, including a kidney or a lung allograft, endometriosis, type I diabetes, a renal disease, chronic pancreatitis, an inflammatory lung condition or chronic heart failure;

10

the use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder in which the modulation of CCR5 receptors is implicated;

15

the use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of HIV, a retroviral infection genetically related to HIV, AIDS, or an inflammatory disease;

20

the use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of a respiratory disorder including adult respiratory distress syndrome (ARDS), bronchitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, asthma, emphysema, rhinitis or chronic sinusitis;

25

the use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of an inflammatory bowel disease, including Crohn's disease or ulcerative colitis, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, graft rejection,
5 including a kidney or a lung allograft, endometriosis, type I diabetes, a renal disease, chronic pancreatitis, an inflammatory lung condition or chronic heart failure;

a method of treatment of a mammal to treat a disorder in which the
10 modulation of CCR5 receptors is implicated including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof;

a method of treatment of a mammal to treat HIV, a retroviral infection
15 genetically related to HIV, AIDS, or an inflammatory disease including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof;

a method of treatment of a mammal to treat a respiratory disorder including
20 adult respiratory distress syndrome (ARDS), bronchitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, asthma, emphysema, rhinitis or chronic sinusitis including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof;

25 a method of treatment of a mammal to treat an inflammatory bowel disease, including Crohn's disease or ulcerative colitis, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, graft rejection, including a kidney or a lung allograft, endometriosis, type I diabetes, a renal disease, chronic pancreatitis, an inflammatory lung
30 condition or chronic heart failure including treating said mammal with an

effective amount of a compound of the formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, and

Intermediates of the formulae (II), (IIA), (VII), (VIA), (XII), (XIV), (XVIII) and
5 (XIX).

The invention is illustrated by the following Examples, in which the following abbreviations may be used:

10

0.88 ammonia = concentrated ammonium hydroxide solution, 0.88 SG

h = hour

min = minute

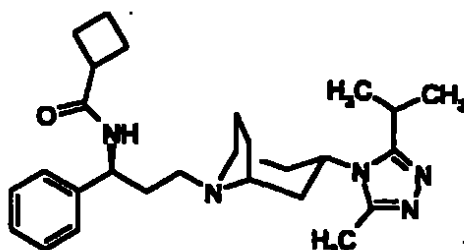
MS = mass spectrum

15 NMR = nuclear magnetic resonance

Me = methyl

EXAMPLE 1

N-((1S)-3-[3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl)cyclobutanecarboxamide



5

N-Benzyl-N'-cyclohexylcarbodiimide-polymer bound (1.15g, 0.88mmol) was added to a solution of the title compound from Preparation 11 (250mg, 0.88mmol) and cyclobutanecarboxylic acid (130μl, 1.37mmol) in dichloromethane (10ml) and the mixture stirred at room temperature for 16

10 hours. The mixture was filtered through Celite® (filtration aid) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, using an elution gradient of dichloromethane: methanol: 0.88 ammonia (1:0:0 to 95:5:0.5, by volume) to afford the title compound as a white foam, 200mg.

15 Found C, 69.98; H, 8.67; N, 14.89%

$C_{27}H_{30}N_6O \cdot 0.2 CH_2Cl_2$; requires C, 70.01; H, 8.51; N, 15.01%

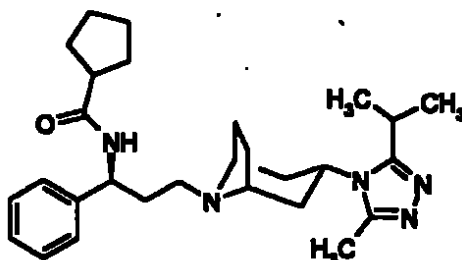
^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 1.40 (6H, d), 1.83 (4H, m), 1.85-2.45 (14H, m), 2.52 (3H, s), 3.00 (2H, m), 3.39 (2H, m), 4.30 (1H, m), 5.15 (1H, m), 6.35 (1H, m), 7.15-7.40 (5H, m).

20 LRMS: m/z 450.3 (MH^+)

$[\alpha]_D -34.0^\circ$ ($c = 0.10$, MeOH)

28
34**EXAMPLE 2**

N-[(1*S*)-3-[3-(3-isopropyl-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)-*exo*-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl]cyclopentanecarboxamide



- 5 Cyclopentanecarboxylic acid (115 μ l, 1.06mmol) was added to a solution of the title compound from Preparation 11 (300mg, 0.82mmol), hydroxybenzotriazole hydrate (10mg, 74 μ mol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide methiodide (300mg, 1.07mmol) in dichloromethane (10ml) and the mixture stirred at room temperature for 3
- 10 hours. Saturated aqueous sodium carbonate solution (50ml) was added to the mixture and the product was extracted with dichloromethane (2x). The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:
- 15 methanol: 0.88 ammonia (1:0:0 to 98:4:0.4, by volume) to afford the title compound as a white foam, 330mg.

Found C, 69.73; H, 9.00; N, 14.09%

C₂₈H₄₁N₅O; 0.25 CH₂Cl₂; requires C, 69.98; H, 8.63; N, 14.44%.

- ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1.35 (6H, d), 1.51-2.04 (16H, m), 2.17
- 20 (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).

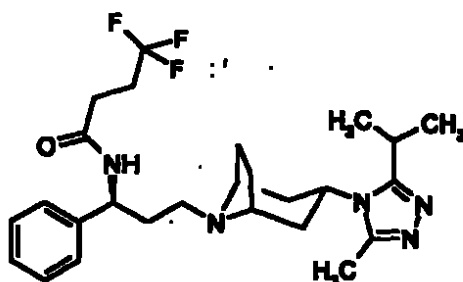
LRMS: *m/z* 464.8 (MH⁺)

$[\alpha]_D^{25}$ -29.21° (c = 0.10, MeOH)

Melting point [°C]: 68-70

EXAMPLE 3

N-((1S)-3-[3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl]-4,4,4-trifluorobutanamide



8

N-Benzyl-N'-cyclohexylcarbodiimide-polymer bound (370mg, 0.336mmol) was added to a solution of the title compound from Preparation 11 (100mg, 0.27mmol) and 4,4,4-trifluorobutanecarboxylic acid (45mg, 0.32mmol) in dichloromethane (4ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. The mixture was filtered through Celite® and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane: methanol: 0.88 ammonia (1:0:0 to 95:5:0.5, by volume) to afford the title compound as a white foam, 75mg.

15 Found C, 61.55; H, 7.46; N, 13.62%

$C_{28}H_{33}N_6OF_3 \cdot 0.25 CH_2Cl_2$; requires C, 61.48; H, 7.17; N, 13.66%

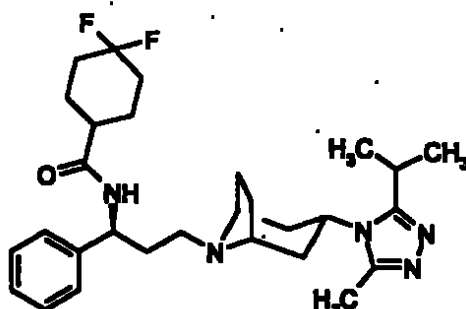
^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 1.39 (6H, d), 1.65 (5H, m), 1.98 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.15-2.29 (2H, m), 2.43 (5H, m), 2.52 (3H, s), 3.00 (1H, m), 3.40 (2H, s), 4.30 (1H, m), 5.15 (1H, m), 6.94 (1H, m), 7.28 (3H, m), 7.36 (2H, m)

20 LRMS: m/z 492.3 (MH^+)

$[\alpha]_D -32.41^\circ$ ($c = 0.10$, MeOH)

37
35**EXAMPLE 4**

N-((1S)-3-((3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-1-phenylpropyl)-4,4-difluorocyclohexanecarboxamide



N-Benzyl-N'-cyclohexylcarbodiimide-polymer bound (500mg, 0.545mmol) was added to a solution of the title compound from Preparation 11 (100mg, 0.27mmol) and 4,4-difluorocyclohexanecarboxylic acid (50mg, 0.30mmol) in dichloromethane (4ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. The mixture was filtered through Celite® and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane: methanol: 0.88 ammonia (1:0:0 to 95:5:0.5, by volume) to afford the title compound as a white foam, 67mg.

Found C, 64.68; H, 7.88; N, 12.65%

$C_{28}H_{41}N_5OF_2 \cdot 1.36 H_2O$; requires C, 64.72; H, 8.19; N, 13.01%

¹H-NMR (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, br d), 4.28 (1H, m), 5.15 (1H, m), 6.48-6.61 (1H, br m), 7.23 (3H, m), 7.36 (2H, m)

LRMS: m/z 514.4 (MH⁺)

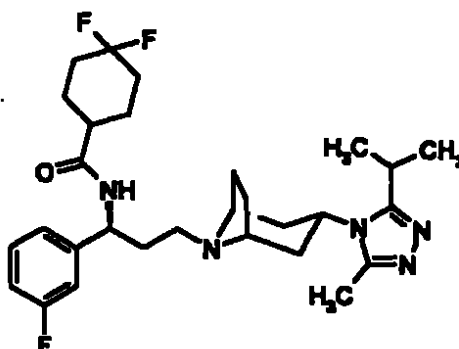
PXRD analysis showed the product to be a mixture of polymorphs termed "Form A" and "Form B". Single crystals of pure Form A and Form B could be

identified and separated from the mixture. The PXRD data for Forms A and B are listed in Appendix 1.

5

EXAMPLE 5

N-((1S)-3-[3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl]-4,4-difluorocyclohexanecarboxamide



10

The title compound was prepared from the title compound from Preparation 13 (200mg, 0.52 mmol) and 4,4-difluorocyclohexanecarboxylic acid (128mg, 0.79 mmol) using a similar method to that described in Example 4, 160mg. Found C, 64.25; H, 7.67; N, 12.53%

15

$C_{28}H_{40}N_6OF_2 \cdot 0.7 H_2O$; requires C, 64.00; H, 7.67; N, 12.87%

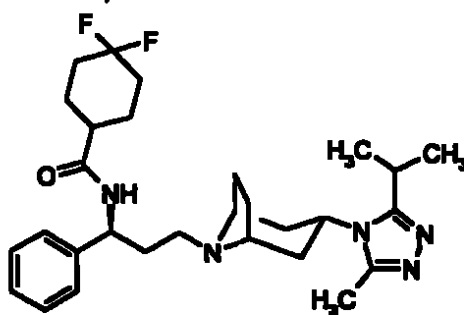
^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 1.39 (6H, d), 1.60-2.35 (19H, m), 2.42-2.60 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.98 (1H, m), 3.40 (2H, br d), 4.32 (1H, m), 5.14 (1H, m), 6.79 (1H, br m), 6.97 (2H, m), 7.05 (1H, m), 7.31 (1H, m). LRMS: m/z 532 (MH^+).

20

EXAMPLE 6

N-((1S)-3-[3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl)-4,4-difluorocyclohexanecarboxamide

25



The title compound from Preparation 20 (176g, 0.48mol) was dissolved in dichloromethane (1.76l). A solution of saturated aqueous sodium carbonate (1.76l) and water (1.76l) was added. An exotherm was observed and the mixture was cooled to 15°C. A solution of the title compound from Preparation 14 (131.6g, 0.72mol) in toluene (500ml) was added to the reaction mixture and an exotherm was observed. The resultant mixture was stirred for 12h at room temperature. HPLC analysis of the reaction mixture indicated that the reaction had reached completion. Water (1l) and dichloromethane (1l) were added to facilitate phase separation. The phases were separated and pH of the aqueous phase was pH=11. The aqueous phase was washed with dichloromethane (1.76l). The combined organic phases were washed with 0.5M aqueous sodium hydroxide (1.76l) and then with water (1.76l). The organic phase was concentrated and ethyl acetate (700ml) added. The mixture was allowed to granulate at ambient temperature over night. The white solid was filtered off and the product was washed with ethyl acetate (60ml) and dried in a vacuum oven for 12h at 40°C to give the title compound as a white solid 146g (59%).

¹H-NMR was identical to the title compound in Example 4.

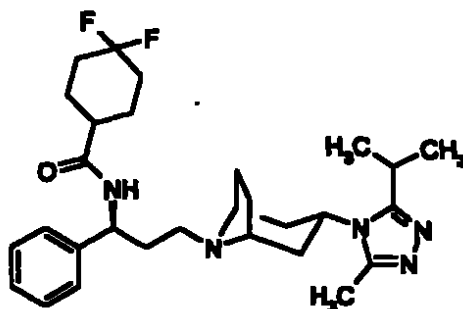
PXRD analysis showed the product to be a single polymorph termed "Form B". The PXRD data for Form B are listed in Appendix 1.

The melting point of Form B was determined as 197 °C (peak temperature) using a T. A. Instruments 2100 DSC. The Scan was made at 20 °C/minute, (ambient to 300 °C) with nitrogen flow gas.

5

EXAMPLE 7

N-((1S)-3-[3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl)-4,4-difluorocyclohexanecarboxamide



10

The title compound from Preparation 9 was slurried in dichloromethane (9ml) and a solution of the title compound from Preparation 17 (1.58g, 5.35mmol) in toluene (3.2ml) was added to the reaction mixture followed by addition of acetic acid (0.3ml). To the resultant solution was added sodium triacetoxyborohydride (1.38g, 6.24mmol) in portions. The resultant slurry was stirred at room temperature for 30 minutes. A sample was analysed by HPLC and TLC and the reaction was deemed complete. Water (10ml) was added followed by 2M aqueous potassium hydroxide solution (10ml) and the layers were separated. The aqueous phase was washed with dichloromethane (10ml) and the combined organic layers were washed with 1M aqueous potassium hydroxide solution (10ml). The organic layer was concentrated under reduced pressure to yield a pale brown foam which was reslurried in ethyl acetate (10ml) for 12 hours at room temperature. The white solid was filtered off and dried in an oven under reduced pressure at 40°C for 4 hours to

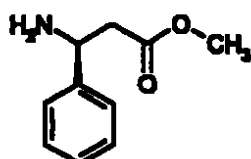
25

give the title compound which is identical with the title compound from Example 4, 2.05g, 75% yield.

The following Preparations illustrate the preparation of certain intermediates used in the above Examples.

PREPARATION 1

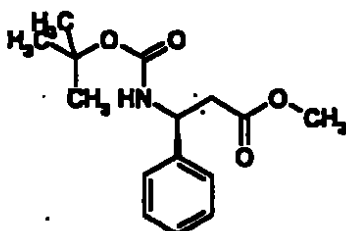
5 Methyl (3S)-3-amino-3-phenylpropanoate



A solution of *tert*-butyl (3S)-3-amino-3-phenylpropanoate (5.04g, 22.9mmol) in 2.25M methanolic hydrogen chloride (100ml) was heated under reflux for 2 ½
10 hours. The mixture was cooled to room temperature, basified with saturated aqueous sodium carbonate solution to pH 8 and the phases separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (4x). The combined organic solutions were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and evaporated under reduced pressure to afford the title compound, 3.97g.
15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1.70 (2H, s), 2.66 (2H, d), 3.66 (3H, s), 4.43 (1H, t), 7.25-7.40 (5H, m).
LRMS: m/z 180.3 (MH⁺).

PREPARATION 2

20 Methyl (3S)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-phenylpropanoate



A mixture of the title compound from Preparation 1 (5.38g, 30mmol), di-*tert*-butyl dicarbonate (8.72g, 40mmol), tetrahydrofuran (50ml) and 2N aqueous
25 sodium hydroxide solution (25ml) were stirred at room temperature for 2

hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, the layers separated and the aqueous phase extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic solutions were washed with water, brine, dried (MgSO₄), filtered and evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a white solid, 8.39g.

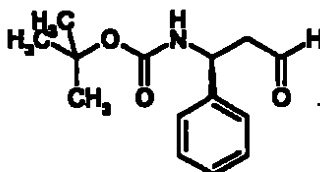
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1.41 (9H, s), 2.84 (2H, m), 3.61 (3H, s), 5.10 (1H, bs), 5.41 (1H, bs), 7.22-7.36 (5H, m).

LRMS: m/z 279.7 (MH⁺)

10

PREPARATION 3

tert-Butyl (1S)-3-oxo-1-phenylpropylcarbamate



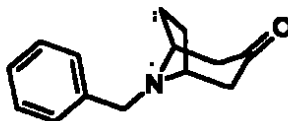
Diisobutylaluminium hydride (1M in dichloromethane, 60ml, 60mmol) was cooled to -78°C and added dropwise to a solution of the title compound from Preparation 2 (8.39g, 30mmol) in dichloromethane (150ml) at -78°C. The reaction was stirred for 90 minutes then methanol (pre-cooled to -78°C, 40ml) was added. The mixture was allowed to warm to room temperature and poured into 2M aqueous hydrochloric acid (200ml). The layers were separated and the aqueous phase extracted with dichloromethane (2x). The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a white solid, 6.72g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1.42 (9H, s), 2.86-3.00 (2H, m), 5.06 (1H, bs), 5.20 (1H, bs), 7.22-7.38 (5H, m), 9.75 (1H, s).

LRMS: m/z 250.1 (MH⁺).

PREPARATION 4

8-Benzyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-one



A solution of 2,5-dimethoxytetrahydrofuran (50g, 378mmol) in 0.025M aqueous hydrochloric acid (160ml) was cooled to 0°C and stirred for 16 hours. Benzylamine hydrochloride (65g, 453mmol), ketomalonic acid (55g, 377mmol) and an aqueous solution of sodium acetate (300ml, 0.69M) were added and the reaction stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was heated to 50°C for a further 90 minutes then cooled in an ice bath and basified to pH12 with 2N aqueous sodium hydroxide solution. The layers were separated, and the aqueous phase extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic solutions were washed with water, dried (MgSO₄), filtered and evaporated under reduced pressure. The residual brown oil was distilled under reduced pressure (126°C/0.4kPa) to afford the title compound as an off-white solid, 37.81g.

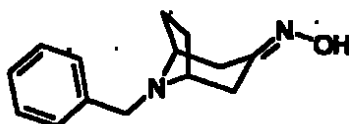
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1.64 (2H, m), 2.06-2.14 (2H, m), 2.18 (1H, s), 2.23 (1H, s), 2.68 (1H, m), 2.72 (1H, m), 3.48 (2H, s), 3.73 (2H, s), 7.20-7.29 (1H, m), 7.32 (2H, m), 7.42 (2H, d).

LRMS: m/z 216.3 (M⁺).

20

PREPARATION 5

8-Benzyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-one oxime



A mixture of the title compound from Preparation 4 (17.72g, 82mmol), hydroxylamine hydrochloride (5.72g, 82mmol) and pyridine (7.2ml, 89mmol), was heated under reflux in ethanol (500ml) for 20 hours. The reaction was allowed to cool to room temperature and diluted with saturated aqueous

4
39

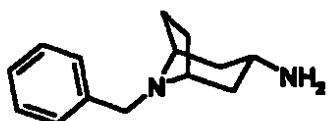
sodium carbonate solution. The mixture was filtered and the filtrate evaporated under reduced pressure. The residue was partitioned between dichloromethane and water, the layers separated and the aqueous layer extracted with dichloromethane (2x). The combined organic extracts were washed with brine, dried (MgSO_4), filtered and evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a pale brown solid, 18.10g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1.45-1.56 (1H, m), 1.60-1.67 (1H, m), 1.98-2.07 (2H, bm), 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^+)

PREPARATION 6

8-Benzyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-~~exo~~-amine



15

A solution of the title compound from Preparation 5 (18.10g, 79mmol) in pentanol (500ml) was heated under reflux. Sodium (22.0g, 957mmol) was added portionwise over 2.5 hours. The reaction was then heated under reflux for a further 2 hours then cooled to 0°C in an ice bath. Water was added until no more hydrogen gas was evolved. The mixture was acidified using 6N aqueous hydrochloric acid and the phases separated. The organic layer was extracted with 6N aqueous hydrochloric acid (3x), the combined aqueous extracts were basified to pH12 with sodium hydroxide pellets (400g) and the aqueous solution extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic solutions were dried (MgSO_4), filtered and evaporated under reduced pressure to afford the title compound, 15.65g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1.20-1.40 (2H, bm), 1.48 (2H, m), 1.58 (2H, d), 1.64-1.78

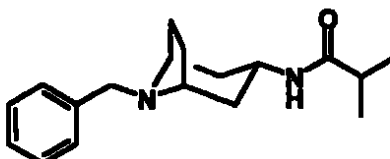
(2H, bm), 2.00 (2H, bm), 2.95 (1H, m), 3.19 (2H, bs), 3.57 (2H, s), 7.18-7.26 (1H, m), 7.30 (2H, m), 7.37 (2H, d).

LRMS: m/z 217.3 (MH⁺).

5

PREPARATION 7

N-(8-Benzyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-exo)-2-methylpropanamide



Triethylamine (9ml, 66.8mmol) was added to a solution of the title compound from Preparation 6 (13g, 60.1mmol), isobutyric acid (5.6ml, 60.5mmol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (11.6g, 60.4mmol) in dichloromethane (150ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours after which time isobutyric acid (1.4ml, 15mmol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (2.9g, 15.1mmol) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 days after which time isobutyric acid (2.6ml, 28mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (5g, 26mmol) and triethylamine (3ml, 22.3mmol) were added. The reaction was stirred for 24 hours. Saturated aqueous sodium carbonate solution (300ml) was added to the mixture and the product was extracted with dichloromethane (2x). The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane: methanol: 0.88 ammonia (1:0:0 to 97:3:0.3, by volume) to afford the title compound as a white powder, 9.2g.

Found C, 75.43; H, 9.30; N, 9.82%
C₁₈H₂₅N₂O requires C, 75.48; H, 9.15; N, 9.78%

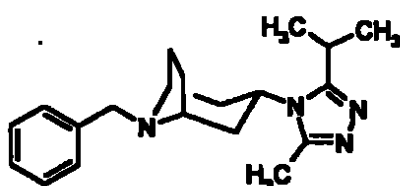
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1.10 (6H, d), 1.47 (2H, tr), 1.60 (2H, s), 1.70 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.27 (1H, m), 3.20 (2H, s), 4.10 (1H, m), 5.15 (1H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

LRMS: m/z 287.4 (MH⁺)

6 Melting point [°C]: 138-140

PREPARATION 8

8-Benzyl-3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]octane



10

Phosphorus oxychloride (9ml, 96.9mmol) was added to a solution of the title compound from Preparation 7 (9.2g, 32mmol) and pyridine (16ml, 196mmol) in chloroform (20ml) at 0°C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred at room temperature for 5 hours. The mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in chloroform (40ml) and acetic hydrazide (3.6g, 48.6mmol) was added. The mixture was heated under reflux for 3 hours. Saturated aqueous sodium carbonate solution (250ml) was added to the mixture and the product was extracted with dichloromethane (2x). The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and evaporated under reduced pressure. Toluene (200ml) and *p*-toluenesulphonic acid monohydrate (100mg, 0.53mmol) were added to the residue. The reaction mixture was heated under reflux for 2 hours. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane: methanol: 0.88 ammonia (1:0:0 to 95:5:0.5, by volume) to afford the crude product. The

15

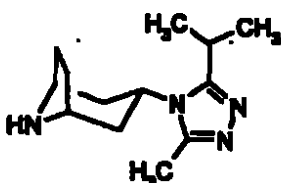
20

25

- crude material was suspended in 6N aqueous hydrochloric acid (40ml) and heated under reflux for 12 hours after which time 12N aqueous hydrochloric acid (4ml) was added. The reaction mixture was heated under reflux for 2 hours. The mixture was evaporated under reduced pressure. The residue
- 5 was basified by the addition of saturated aqueous potassium carbonate solution (200ml) and the product was extracted with dichloromethane (3x). The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:
- 10 methanol: 0.88 ammonia (1:0:0 to 98:4:0.4, by volume) to afford the title compound as a white powder, 3.12g.
- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 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).
- 15 LRMS: m/z 325.3(MH⁺)

PREPARATION 9

3-(3-Isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]octane



Ammonium formate (6g, 92mmol) was added to a solution of the title compound from Preparation 8 (3.12g, 9.6mmol) and palladium (II) hydroxide (500mg) in ethanol (400ml). The mixture was heated under reflux for 2 hours after which time 0.88 ammonia solution (2ml) was added. The mixture was heated under reflux for 1 hour and the reaction was allowed to cool to room temperature and filtered through Arbocel™ (filtration aid). The solvent was evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a white solid, 1.91g

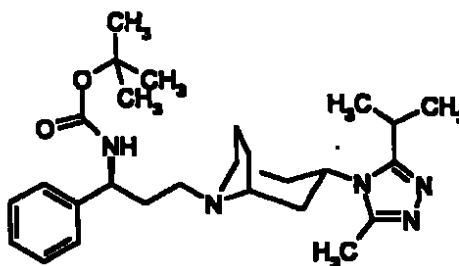
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1.37 (6H, d), 1.70-2.25 (8H, m), 2.50 (3H, s), 3.05 (1H, m), 3.70 (2H, m), 4.32 (1H, m).

LRMS: m/z 235.0(MH⁺)

Melting point [°C]: 150-154

PREPARATION 10

tert-Butyl (1S)-3-[3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropylcarbamate



Sodium triacetoxyborohydride (1.7g, 8.02mmol) and glacial acetic acid (1ml, 17.5mmol) were added to a solution of the title compound from Preparation 9 (1.6g, 6.84mmol) and the title compound from Preparation 3 (2g, 8.03mmol) in dichloromethane (40ml) and the reaction stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was basified with 10% w/w aqueous potassium carbonate solution and extracted with dichloromethane (2x). The combined organic extracts were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and evaporated

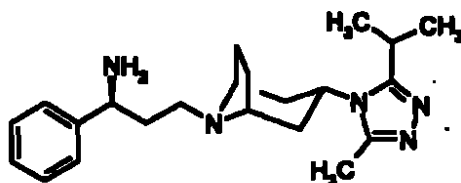
under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane: methanol: 0.88 ammonia (1:0:0 to 97.5:2.5:0.25, by volume) to afford the title compound as a white foam, 2.5g

5 : ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 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).
LRMS: m/z 468.4 (MH⁺)

10

PREPARATION 11

(1S)-3-[3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenyl-1-propanamine

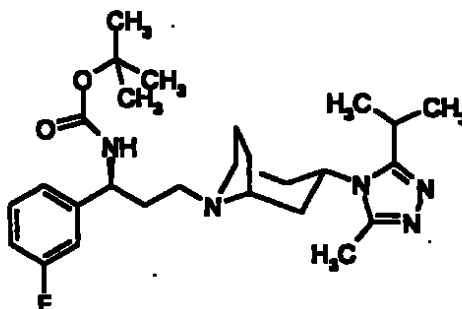


A mixture of the title compound from Preparation 10 (2.5g, 5.35mmol), 2.25M
15 aqueous hydrochloric acid and methanol (70ml) was heated under reflux for 5 minutes and stirred at room temperature for 1.5 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and evaporated under reduced pressure. The residue was basified by the addition of saturated aqueous sodium carbonate solution (150ml) and extracted with dichloromethane (2x).
20 The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a white foam, 1.80g.

¹H-NMR (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
25 (1H, m), 4.30 (1H, m), 7.30 (5H, m).
[α]_D²⁰ +15.0° (c = 0.10, MeOH)

Sc
42**PREPARATION 12**

tert-Butyl (1*S*)-3-[3-(3-isopropyl-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propylcarbamate

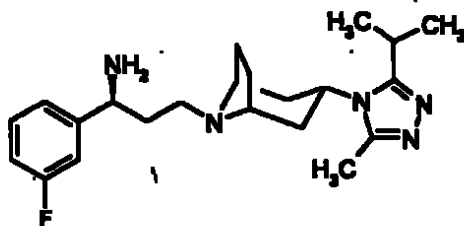


- 5 The title compound was prepared from the title compound from Preparation 9 (1.0g, 4.27 mmol) and *tert*-butyl (1*S*)-3-oxo-1-(3-fluorophenyl)propylcarbamate (EP-A-1013276) (2.2g, 8.23 mmol) using a similar method to that described in Preparation 10, 0.76g.
LRMS: *m/z* 486 (MH⁺).

10

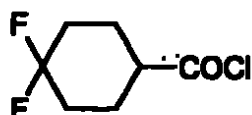
PREPARATION 13

(1*S*)-3-[3-(3-isopropyl-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)-1-propanamine



- 15 The title compound was prepared from the title compound from Preparation 12 (760mg, 1.57 mmol) using a similar method to that described in Preparation 11, 200mg.
LRMS: *m/z* 386.2 (MH⁺).

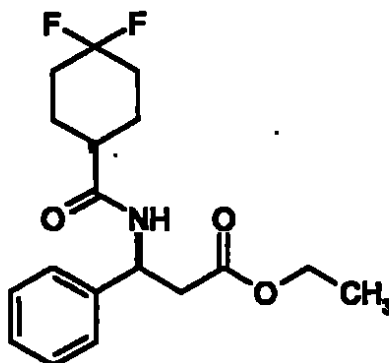
20

PREPARATION 14**4,4-Difluorocyclohexanecarbonyl chloride**

- 5 4,4-Difluorocyclohexanecarboxylic acid (118.2g, 0.72mol) was dissolved in toluene (296ml). To the clear solution was added thionyl chloride (261ml, 3.6mol) and the resultant solution was heated under reflux for 1.5 hours. A sample was taken and concentrated and ¹H-NMR indicated complete conversion to the title compound. The reaction was cooled to room
- 10 temperature and the thionyl chloride was removed under reduced pressure and replaced with toluene to give the title compound as a toluene concentrate at a total volume of 591ml.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 2.29 (1H, m), 2.20-1.70 (8H, m).

15

PREPARATION 15**Ethyl (3S)-3-[(4,4-difluorocyclohexyl)carbonylamino]-3-phenylpropanoate**

20

43

85

Ethyl (3S)-3-amino-3-phenylpropanoate hydrochloride (10g, 43.6mmol) was slurried in dichloromethane (100ml) and a saturated aqueous solution of sodium carbonate (100ml) and water (100ml) added. The mixture was cooled to 0°C and solution of the title compound from Preparation 14 (7.96g, 43.6mmol) in toluene (38ml) was added to the reaction mixture. The resultant mixture was stirred for 1 hour at room temperature. HPLC analysis of the reaction mixture indicated that the reaction had reached completion. The layers were separated. The pH of the aqueous phase was pH=9. The aqueous layer was washed with dichloromethane (100ml). The combined organic layers were washed with water (100ml) and then with 1M aqueous hydrochloric acid (100ml) followed by a wash with water (100ml). The organic layer was concentrated to a brown oil and the oil was granulated in ethyl acetate: heptane 1:2, by volume (50ml) for 4 hours. The white solid was filtered off and dried in an oven under reduced pressure for 12 hours at 40°C to yield the title compound as a white solid, 10.9g, 66% in yield.

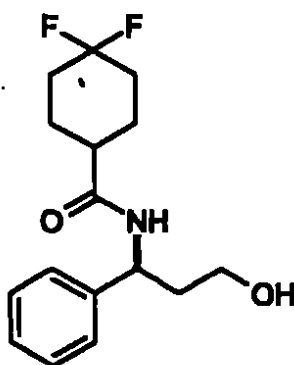
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.30 (5H, m), 6.76 (1H, br d), 5.40 (1H, m), 4.08 (2H, q), 2.95-2.75 (2H, m), 2.30-1.65 (9H, m), 1.15 (3H, t).

LRMS: m/z =338 (M)

20

PREPARATION 16

(1S)-4,4-Difluoro-N-(3-hydroxy-1-phenylpropyl)cyclohexanecarboxamide



(3S)-3-Amino-3-phenylpropanol (30.9g, 0.20mol) was dissolved in dichloromethane (300ml) and aqueous saturated sodium carbonate solution (300ml) was added. The resultant biphasic mixture was cooled to 5°C and the title compound from Preparation 14 was added as a toluene concentrate
5 (37.3g, 0.20mol, 224ml), keeping the temperature below 10°C. The resultant slurry was stirred for 15 minutes at 5°C. HPLC analysis of a sample indicated that the reaction had gone to completion. Water (310 ml) was added and a biphasic mixture was obtained. The layers were separated, the aqueous layer was washed with dichloromethane (300 ml) and the combined organic layers
10 were washed with 1M aqueous sodium hydroxide solution (300 ml). The combined organic layers were concentrated under reduced pressure to a brown solid. The solid was slurried in toluene (120ml) which resulted in a thick white slurry. Methyl-*tert*-butyl ether (240ml) was added to give a mobile white slurry. The slurry was stirred at 0°C for 1 hour and the white solid was filtered
15 off. The solid was dried in an oven under reduced pressure for 12 hours at 40°C to give the title compound, 53.9g, 89% yield.

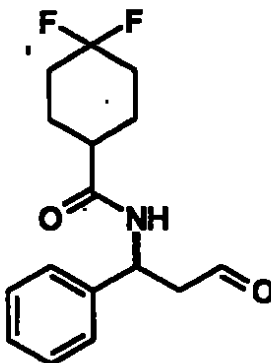
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.30 (5H, m), 6.18 (1H, br d), 5.20 (1H, m), 3.75-3.50 (2H, m), 3.05 (1H, br s), 2.18 (4H, m), 2.00-1.82 (7H, m).

LRMS: m/z = 297(M⁺)

20

PREPARATION 17

(1S)-4,4-Difluoro-N-(3-oxo-1-phenylpropyl)cyclohexanecarboxamide

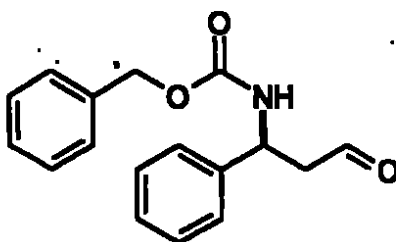


Sulphur trioxide pyridine complex (80.3g, 0.50mol) was slurried in dichloromethane (175ml) under an atmosphere of nitrogen. Dimethylsulfoxide (175ml) was added and the resultant solution was cooled to 0°C. A solution of the compound from Preparation 16, triethylamine (70ml, 0.50mol) and dimethylsulfoxide (88ml) in dichloromethane (88ml) was added slowly to the reaction mixture keeping the temperature below 10°C. The resultant yellow solution was stirred at 0°C for 2 hours until a TLC sample indicated that all starting material was consumed. Water (750ml) was added and a biphasic mixture was obtained. The mixture was diluted with toluene (750ml) and the layers were separated. The organic layer was washed with 0.5M aqueous hydrochloric acid (750ml) and with brine (750ml). The organic layer was concentrated under reduced pressure to a brown solid which was taken on to Example 7 without further purification. A sample of the solid was purified by granulation in ethyl acetate: methyl-*tert*-butyl ether (1:5, 4ml/g).
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 9.78(1H, s), 7.30 (5H, m), 6.15 (1H, br-d), 5.50 (1H, m), 3.05 (2H, m), 2.18 (3H, m), 2.00-1.55 (6H, m).
LRMS: m/z =295(M)

20

PREPARATION 18

Benzyl (1S)-3-oxo-1-phenylpropylcarbamate



Sulphur trioxide pyridine complex (965g, 6.1mol) was slurried in dichloromethane (2l) under an atmosphere of nitrogen. Dimethylsulfoxide (2l)

25

was added and the resultant solution was cooled to 0°C. A solution of benzyl (1S)-3-hydroxy-1-phenylpropylcarbamate (577g, 2.0mol), triethylamine (845ml, 6.1mol) and dimethylsulfoxide (1l) in dichloromethane (1ml) was added slowly to the reaction mixture keeping temperature below 10°C. The resultant yellow solution was stirred at 0°C for 2.5 hours. A sample was analysed by TLC indicating that all starting material was consumed. Water (8.6l) was added and a biphasic mixture was obtained. The mixture was diluted with toluene (8.6l) and the layers were separated. The organic layer was concentrated under reduced pressure to yield a brown foam, which was taken on to Preparation 19 without further purification.

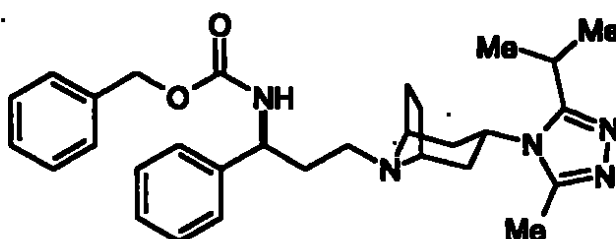
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 9.78(1H, s), 7.30 (5H, m), 6.15 (1H, br-d), 5.50 (1H, m), 3.05 (2H, m), 2.18 (3H, m), 2.00-1.55 (6H, m).

LRMS: m/z 283

15

PREPARATION 19

Benzyl (1S)-3-[3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-yl]-1-phenylpropylcarbamate



20

The title compound from Preparation 9 (13.5g, 32mmol) was slurried in dichloromethane (27ml) and a solution of the compound from Preparation 18 (9.93g, 35mmol) in toluene (50ml) and dichloromethane (50ml) was added to the reaction mixture followed by addition of acetic acid (2.7ml). To the resultant solution was added sodium triacetoxyborohydride (8.1g, 38mmol) in portions. The resultant slurry was stirred at ambient temperature for 1.5 hours. A sample was analysed by HPLC and TLC and the reaction was

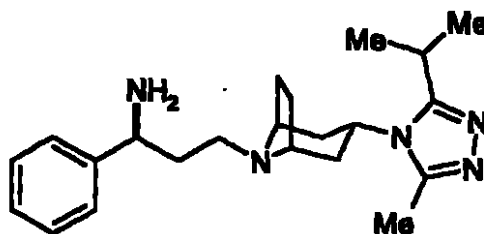
deemed complete. Water (27ml) was added followed by 2M aqueous sodium hydroxide solution (27ml). The aqueous layer was basified to pH 11-12 by addition of 10M aqueous sodium hydroxide and the layers were separated. The organic layer was washed with 1M aqueous sodium hydroxide (27ml) and with brine (27ml). The organic layer was concentrated under reduced pressure to yield a pale brown foam, 13.3g, 76% .

¹H-NMR (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, br-s), 3.45 (1H, br-s), 4.25 (1H, m), 4.93 (1H, br-s) 5.10 (2H, m) 7.10-7.40 (10H, m).

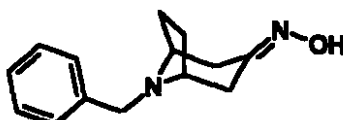
LRMS: m/z 502

PREPARATION 20

(1S)-3-[3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenyl-1-propanamine



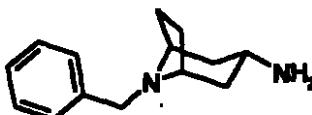
The title compound from Preparation 19 (309g, 0.62mol) was dissolved in methanol (3.1l). Palladium (II) hydroxide (31g) was added and the resultant slurry was stirred under an atmosphere of hydrogen at 345kPa (50psi) for 12 hours. A sample was taken and analysed by TLC and HPLC and the reaction was deemed complete. The reaction mixture was filtered through Arbocel™ (filtration aid) and the filter pad was washed with methanol (500ml). The methanolic solution was concentrated to afford the title compound as a white foam, 176g, 78%. ¹H-NMR identical to the title compound from Preparation 11.

PREPARATION 21**8-Benzyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-one oxime**

5

A mixture of the title compound from Preparation 4 (50g, 0.23mol) was dissolved in industrial methylated spirit (250ml). A solution of hydroxylamine hydrochloride (17.8g, 0.26mol) in water (250ml) was added resulting in an exotherm. Sodium bicarbonate (23.4g, 0.28mol) was added and a small
10 endotherm and frothing were noted. The resultant solution was stirred for 12h. A white solid was formed and this was collected by filtration and dried in an oven under reduced pressure for 4 hours at 50°C to give the title compound as a white solid, 43.1g, 81% yield.

15

PREPARATION 22**Benzyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amine**

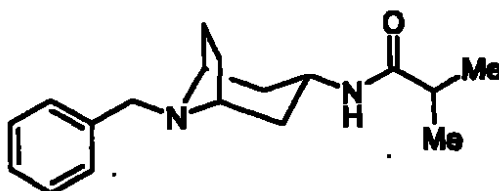
Clean sodium metal (24.3g, 1.06mol) was added in pieces to toluene (300ml)
20 at room temperature and the mixture was heated under reflux. A solution of the title compound from Preparation 5 (20.0g, 87mmol) in toluene (200ml) and pentanol (120ml) was added slowly over 15 minutes to the refluxing reaction. During this time gas evolution was observed. The resultant mixture was heated under reflux for 2 hours to ensure complete consumption of
25 sodium. A thick white slurry had formed. The reaction was cooled to 80°C and iso-propyl alcohol (200ml) was added. The reaction was allowed to cool to room temperature and water (700ml) was added. The aqueous layer was

48
46

adjusted to pH 1 by the addition of concentrated hydrochloric acid (140 ml),
(exotherm observed). The reaction was stirred for 15 minutes and the layers
were separated. Ethyl acetate (700ml) was added to the aqueous layer which
was adjusted to pH 12 by the addition of 10M aqueous sodium hydroxide
5 (40ml). The layers were separated and the organic layer was concentrated
under reduced pressure to yield a pale yellow oil. Pentanol trapped in the oil
was removed by azeotropic distillation with water (200ml) and the water
residue was removed by azeotropic distillation with toluene (200ml) to give
the title compound as a pale yellow oil containing traces of toluene, 18.0g,
10 95% yield.

PREPARATION 23

Exo-N-(8-benzyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methylpropanamide



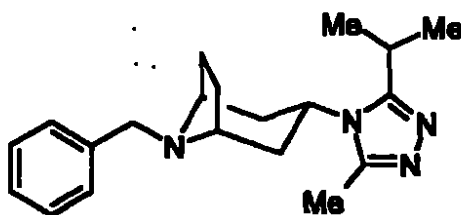
15

A 20l fixed rig was charged with dichloromethane (5l), sodium carbonate
(900g), water (8.7l) and the title compound from Preparation 6 (1200g,
5.56mol). The resultant mixture was cooled to 0°C. Isobutyryl chloride (700ml,
6.67mol) was added over 30 minutes keeping temperature below 10°C. The
20 resultant mixture was stirred at from 0°C to room temperature for 2 hours.
The reaction was deemed complete after 2 hours by HPLC analysis. The
layers were separated and the aqueous layer was washed with
dichloromethane (1.5 l). The aqueous layer was pH 8. The combined organic
layers were washed with 1M aqueous sodium hydroxide solution (1.5l) and
25 the dichloromethane was distilled off and ethyl acetate added to give a final
volume of 3l. The resultant mixture was heated under reflux to give a clear

brown solution. The solution was cooled to 25°C over 1.5 hours and then to 2°C over 1 hour and held at that temperature for 30 minutes. The white solid which had formed was separated by filtration and the filtrate was added to the reactor to mobilise the solid stuck on the bottom. The temperature was kept at 2°C. The resultant slurry was added to the filter cake. Ethyl acetate (0.6l) was added to the reactor to retrieve the remaining solid and the slurry was added to the filter cake. The solid was dried in an oven under reduced pressure to give the title compound, 936g, 59% yield. The liquors were evaporated under reduced pressure to a total volume of 1.5l and the resultant brown solution was cooled to 10°C to give a slurry. The white solid was filtered off and dried in an oven under reduced pressure to give a second crop of title compound, 144g, 9%. Overall yield: 1080g, 68%.

PREPARATION 24

8-Benzyl-3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]octane



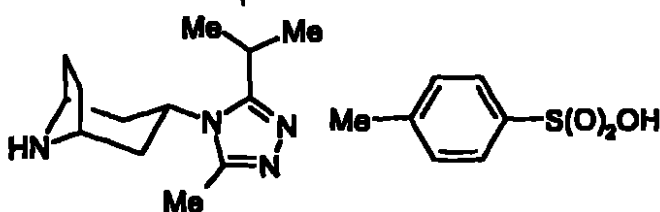
A fixed rig was charged with dichloromethane (7l) and PCl_5 (719g, 3.45mol). The resultant slurry was cooled to 0°C. A solution of the title compound from Preparation 7 (780g, 2.68mol) in dichloromethane (2.5l) was added over 30 minutes keeping the temperature below 10°C. The resultant solution was stirred at from 0°C to room temperature for 2 hours. The resultant pale yellow solution was cooled to 0°C. A solution of acetic hydrazide (315g, 4.27mol) in 2-methyl-2-butanol (ca.1.5l) (prepared by dissolving the acetic hydrazide in acetonitrile (1l) and 2-methyl-2-butanol (2l) and stripping off the acetonitrile and 500ml of 2-methyl-2-butanol) was added slowly keeping temperature

47

below 10°C. The resultant solution was stirred at room temperature for 15 hours. The reaction was deemed complete by HPLC analysis after 30 minutes but was held here for convenience. The mixture was cooled to 0°C and 2 M aqueous sodium hydroxide solution (7.5l) was added keeping
5 temperature below 20°C. The aqueous layer was adjusted to pH 9 with 10M aqueous sodium hydroxide solution (ca. 0.5l). The layers were separated and the aqueous layer was washed with dichloromethane (1l). The combined organic layers were evaporated under reduced pressure to give a 2-methyl-2-butanol concentrate (ca. 2.5l). Ethyl acetate (1.5l) and acetic acid (200ml)
10 were added. The resultant solution was heated to 80°C for 30 minutes. The solution was cooled to room temperature overnight. The solution was cooled to 0°C and the mixture was basified to pH 12 with 2M aqueous sodium hydroxide solution (2l). The layers were separated and the aqueous layer was washed with ethyl acetate (1l). The combined organic layers were
15 concentrated to ca. 2l under reduced pressure and heptane (2l) was added and the mixture evaporated to ca. 3l under reduced pressure. Heptane (1.5l) and ethyl acetate (300ml) were added and the mixture was heated under reflux. The solution was cooled to 20°C for 1 hour and to 0°C for 2 hours. A white solid formed which was filtered off and dried in an oven under reduced
20 pressure at 40° overnight to give the title compound, 622g, 72% yield.

PREPARATION 25

3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]octane
para-toluenesulfonic acid salt



25

The title compound from Preparation 8 (600g, 1.85mol) and para-toluenesulfonic acid monohydrate (351g, 1.85mol) were dissolved in

methanol (3l). 10% w/w Palladium-on-carbon (60g) was added. The mixture was stirred under an atmosphere of hydrogen at 345kPa (50psi) and room temperature for 12 hours. A sample was taken and HPLC analysis showed that the reaction was complete. The reaction mixture was filtered through
5 Arbocel™ (filtration aid) and the filter pad was washed with methanol (500ml). The methanol was evaporated under reduced pressure and the resultant brown oil was dissolved in hot iso-propyl alcohol (1.8l). The solution was allowed to granulate at room temperature for 12 hours and then at 0°C for 2 hours. The white solid was filtered off and dried in a vacuum oven for 12
10 hours to give the title compound, 623g, 83% yield.

Biological activity

- 5 The compounds of Examples 1-5 were tested in the assay for CCR5 binding following the procedures disclosed in Combadiere *et al.*, *J. Leukoc. Biol.* 60, 147-52 (1996) (mentioned above). All of the tested compounds were found to have an IC_{50} value of less than 10 nM.

Appendix 1PXRD data on the Form A and Form B polymorphs isolated from Examples 4 and 6

5

N-((1S)-3-[3-(3-Isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl]-4,4-difluorocyclohexanecarboxamide, prepared by the methods of Examples 4 and 6, has been found to exist in 2 polymorphic forms termed Form A and

10 **Form B. The PXRD (Powder X-Ray Diffraction) pattern simulation involving d-spacing and relative intensities were calculated from single crystal structures using the Cerius² Diffraction-Crystal Module. The simulation parameters were:**

Wavelength = 1.54178 Å

15 **Polarisation Factor = 0.5**

Crystallite Size = 500 x 500 x 500 Å

Lorentzian Peak Shape

The main peaks (in degrees 2-theta) of the simulated PXRD patterns

20 **are listed in the following tables.**

It will be appreciated by the skilled person that whilst the relative intensities of the various peaks in the tables may vary due to a number of factors including orientation effects of the crystals in the X-ray beam, the purity of the sample being examined or the degree of crystallinity of the

25 **sample, the peak positions will remain substantially as defined in the tables.**

The skilled person will also appreciate that measurements taken using a different X-ray beam wavelength will result in different shifts in peak position according to the Bragg equation. Such PXRD patterns generated using different wavelengths are considered to be alternative representations of the

30 **PXRD patterns of the crystalline materials of the present invention and are thus to be embraced by the scope thereof.**

5
49Peak Listings for Form A

Angle 2-Theta	Intensity %	Angle 2-Theta	Intensity %	Angle 2-Theta	Intensity %	Angle 2-Theta	Intensity %
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
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
15.959	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
17.637	36.9	25.280	7.0	33.680	4.2		

Peak Listings for Form B

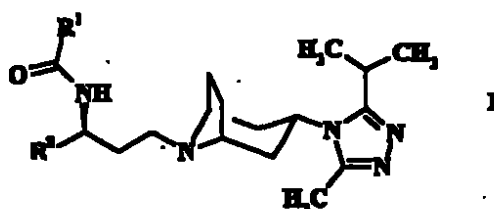
Angle 2-Theta	Intensity %	Angle 2-Theta	Intensity %	Angle 2-Theta	Intensity %	Angle 2-Theta	Intensity %
7.622	1.4	20.712	13.1	29.009	9.8	38.634	8.0
9.561	5.0	21.697	8.5	29.588	3.2	38.988	4.0
9.992	43.3	22.406	23.8	30.137	6.6	37.635	2.9
11.194	47.6	23.037	27.3	30.373	6.3	38.255	4.5
11.528	24.0	23.138	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
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
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
20.088	100.0	28.498	10.8	36.239	4.0		

50

CLAIMS

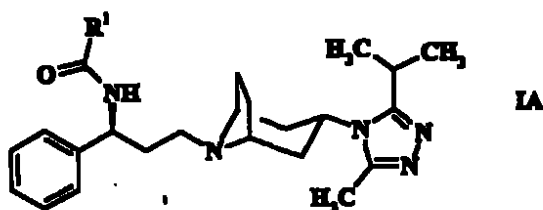
1. A compound of the formula:

5



wherein R¹ is C₂₋₈ cycloalkyl optionally substituted by one or more fluorine atoms, or C₁₋₈ alkyl optionally substituted by one or more fluorine atoms, or
10 C₂₋₈ cycloalkylmethyl optionally ring-substituted by one or more fluorine atoms;
and
R² is phenyl optionally substituted by one or more fluorine atoms;
or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

15 2. A compound as claimed in claim 1 of the formula:



20 wherein R¹ represents either C₂₋₈ cycloalkyl optionally substituted by one or more fluorine atoms, or C₁₋₈ alkyl optionally substituted by one or more fluorine atoms, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

3. A compound as claimed in claim 1 wherein R¹ is either C₄₋₆ cycloalkyl optionally substituted by one or two fluorine atoms, or C₁₋₄ alkyl optionally substituted by from one to three fluorine atoms.
- 5 4. A compound as claimed in claim 3 wherein R¹ is either cyclobutyl, cyclopentyl, 4,4-difluorocyclohexyl or 3,3,3-trifluoropropyl.
5. A compound as claimed in claim 1, 3 or 4 wherein R² is phenyl optionally substituted by 1 or 2 fluorine atom(s).
- 10 6. A compound as claimed in claim 5 wherein R² is phenyl or monofluorophenyl.
7. A compound as claimed in claim 6 wherein R² is phenyl or 3-fluorophenyl.
- 15 8. A compound as claimed in claim 1 which is selected from the group consisting of:
N-((1S)-3-[3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl)cyclobutanecarboxamide;
20 N-((1S)-3-[3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl)cyclopentanecarboxamide;
N-((1S)-3-[3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl)-4,4,4-trifluorobutanamide;
N-((1S)-3-[3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl)-4,4-
25 difluorocyclohexanecarboxamide; and
N-((1S)-3-[3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl)-4,4-difluorocyclohexanecarboxamide; or a pharmaceutically acceptable salt or
30 solvate of any thereof.

D3
51

9. A pharmaceutical composition including a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any preceding claim, together with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier.

5

10. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, as claimed in any one of claims 1 to 8 and 9, respectively, for use as a medicament.

10 11. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, as claimed in any one of claims 1 to 8 and 9, respectively, for the treatment of a disorder in which the modulation of CCR5 receptors is implicated.

15 12. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, as claimed in any one of claims 1 to 8 and 9, respectively, for the treatment of HIV, a retroviral infection genetically related to HIV, AIDS, or an inflammatory disease.

20 13. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, as claimed in any one of claims 1 to 8 and 9, respectively, for the treatment of a respiratory disorder including adult respiratory distress syndrome (ARDS), bronchitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, asthma, emphysema, rhinitis or
25 chronic sinusitis.

14. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, as claimed in any one of claims 1 to 8 and 9, respectively, for the treatment of an inflammatory bowel disease, including
30 Crohn's disease or ulcerative colitis, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, graft rejection, including a kidney or a lung allograft, endometriosis, type I

diabetes, a renal disease, chronic pancreatitis, an inflammatory lung condition or chronic heart failure.

15. The use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, as claimed in any one of claims 1 to 8 and 9, respectively, for the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder in which the modulation of CCR5 receptors is implicated.

16. The use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, as claimed in any one of claims 1 to 8 and 9, respectively, for the manufacture of a medicament for the treatment of HIV, a retroviral infection genetically related to HIV, AIDS, or an inflammatory disease.

17. The use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, as claimed in any one of claims 1 to 8 and 9, respectively, for the manufacture of a medicament for the treatment of a respiratory disorder including adult respiratory distress syndrome (ARDS), bronchitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, asthma, emphysema, rhinitis or chronic sinusitis.

18. The use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, as claimed in any one of claims 1 to 8 and 9, respectively, for the manufacture of a medicament for the treatment of an inflammatory bowel disease, including Crohn's disease or ulcerative colitis, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, graft rejection, including a kidney or a lung allograft, endometriosis, type I diabetes, a renal

52

disease, chronic pancreatitis, an inflammatory lung condition or chronic heart failure.

19. A method of treatment of a mammal to treat a disorder in which the modulation of CCR5 receptors is implicated including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof as claimed in any one of claims 1 to 8 and 9, respectively.

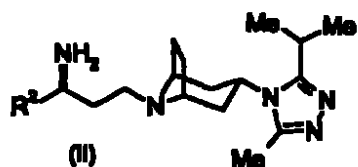
20. A method of treatment of a mammal to treat HIV, a retroviral infection genetically related to HIV, AIDS, or an inflammatory disease including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof as claimed in any one of claims 1 to 8 and 9, respectively.

15

21. A method of treatment of a mammal to treat a respiratory disorder including adult respiratory distress syndrome (ARDS), bronchitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, asthma, emphysema, rhinitis or chronic sinusitis including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof as claimed in any one of claims 1 to 8 and 9, respectively.

22. A method of treatment of a mammal to treat an inflammatory bowel disease, including Crohn's disease or ulcerative colitis, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, graft rejection, including a kidney or a lung allograft, endometriosis, type I diabetes, a renal disease, chronic pancreatitis, an inflammatory lung condition or chronic heart failure including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof as claimed in any one of claims 1 to 8 and 9, respectively.

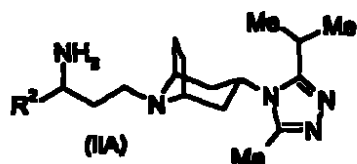
23. A compound of the formula:



5

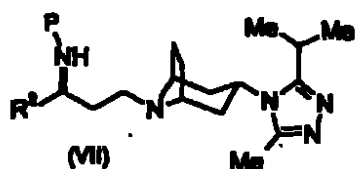
where R² is as defined in claim 1.

24. A compound of the formula:

10

where R² is as defined in claim 1.

25. A compound of the formula:

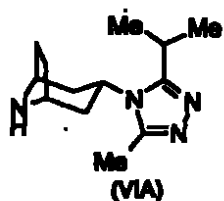
15

where R² is as defined in claim 1 and P is a protecting group.

20

85
53

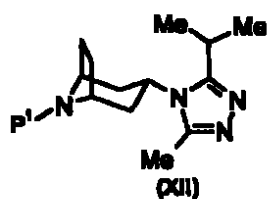
26. A compound of the formula:



5

or a salt thereof, preferably a p-toluenesulphonate salt.

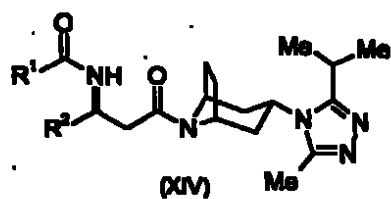
27. A compound of the formula:



10

where P¹ is a protecting group.

28. A compound of the formula:

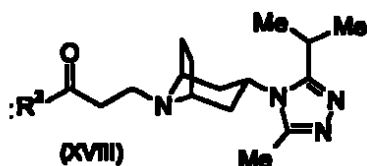


15

where R¹ and R² are as defined in claim 1.

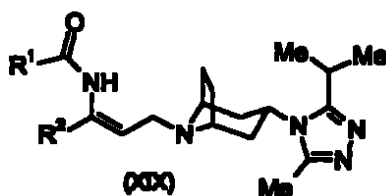
20

29. A compound of the formula:



5 where R^2 is as defined in claim 1.

30. A compound of the formula:



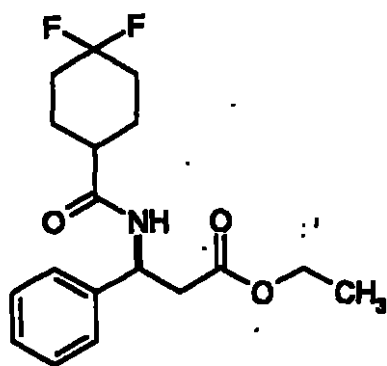
10 where R^1 and R^2 are as defined in claim 1.

31. A compound as claimed in claims 23, 24, 25, 28, 29 and 30 wherein R^2 is phenyl.

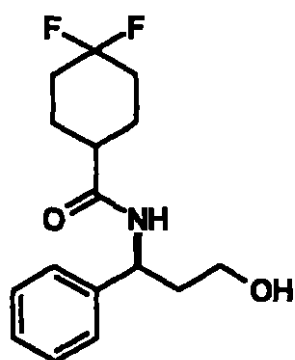
15 32. A compound as claimed in claim 27 wherein P^1 is benzyl.

33. A compound as claimed in claim 25 wherein P is t-butyloxycarbonyl or benzyloxycarbonyl.

20 34. A compound of the formula:

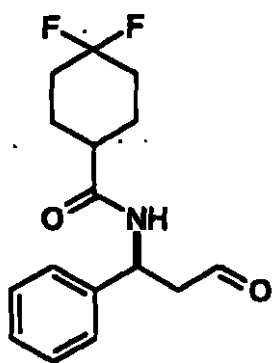


35. A compound of the formula:



5

36. A compound of the formula:

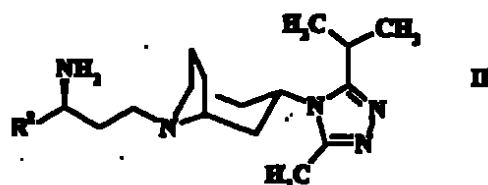


10

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

(a) coupling a compound of the formula:

5



with a compound of formula:

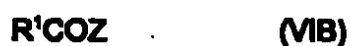
10



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

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

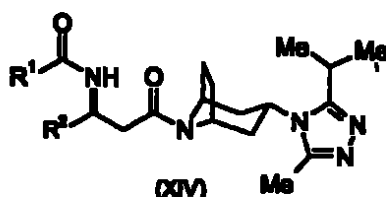
15



where Z is a carboxylic acid activating group; or

(c) reduction of a compound of the formula:

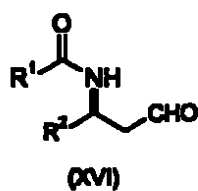
20



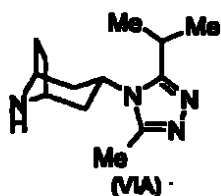
wherein R^1 and R^2 are as defined for a compound of the formula (I);

S
SS

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



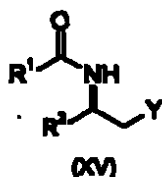
5 where R¹ and R² are as defined for a compound of the formula (I), and a compound of the formula:



or a salt thereof; or

10

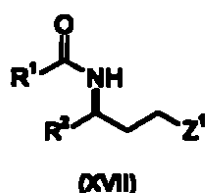
(e) reductive amination using a compound of the formula:



where Y is CN and R¹ and R² are as defined for a compound of the formula

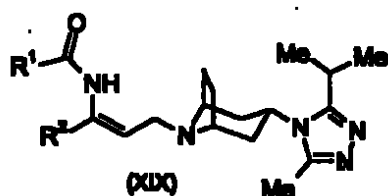
15 (I), and a compound of the formula (VIA), or a salt thereof; or

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



5 where Z¹ is a leaving group and R¹ and R² are as defined for a compound of the formula (I); or

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



10

where R¹ and R² are as defined for a compound of the formula (I); or

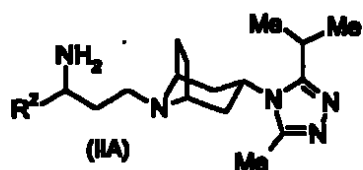
(h) reaction of a compound of the formula (II), or a metal salt thereof, with a
15 compound of the formula:



20 where R¹ is as defined for a compound of the formula (I) and R² is an ester-forming group; or

56 97
~~58~~

(i) reaction of a compound of the formula:



5

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:

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

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

81
58

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
5 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
10 inflamatorias e infecciosas.

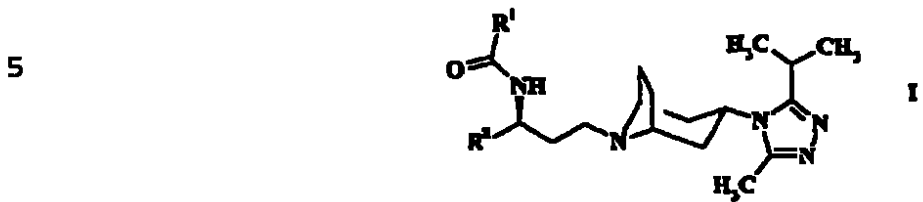
El receptor de quimiocina CCR5 es de particular importancia en el contexto del tratamiento de enfermedades inflamatorias e infecciosas. El CCR5 es un receptor de quimiocinas, especialmente de las proteínas inflamatorias de
15 macrófagos (PIM) designadas como PIM-1 α y PIM-1 β , y de una proteína que 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
20 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
25 el documento WO 00/38680 pero no se ilustra específicamente

ninguno en éste.

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



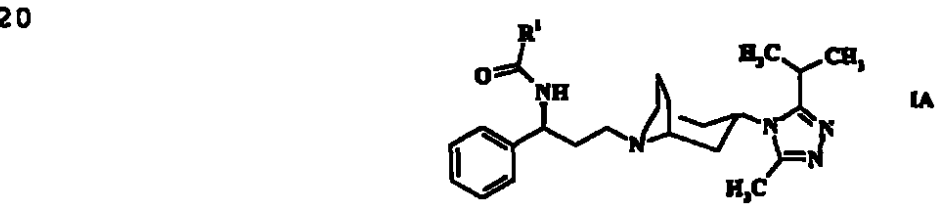
en la que R¹ es un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o cicloalquil (C₃₋₆)metilo opcionalmente sustituido en el anillo con uno o más átomos de flúor;

y

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),



en la que R¹ representa cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente

63
60

sustituido con uno o más átomos de flúor, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.

"Alquilo C₁₋₆", en la definición de R¹, incluye grupos de 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 C₃₋₆" significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Los compuestos de fórmula (I) contienen un centro básico 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, 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 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 de carbono asimétricos y existe por lo tanto en dos o más

54

61

5

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

Preferiblemente, R² es un fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de flúor.

Preferiblemente, R² es fenilo o monofluorofenilo.

Preferiblemente, R² 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.

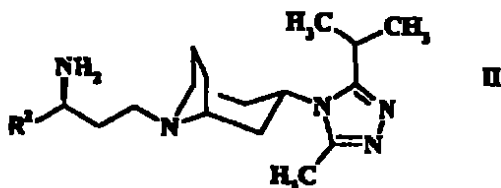
25

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante los siguientes procedimientos generales, en los que R¹ y R² 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.

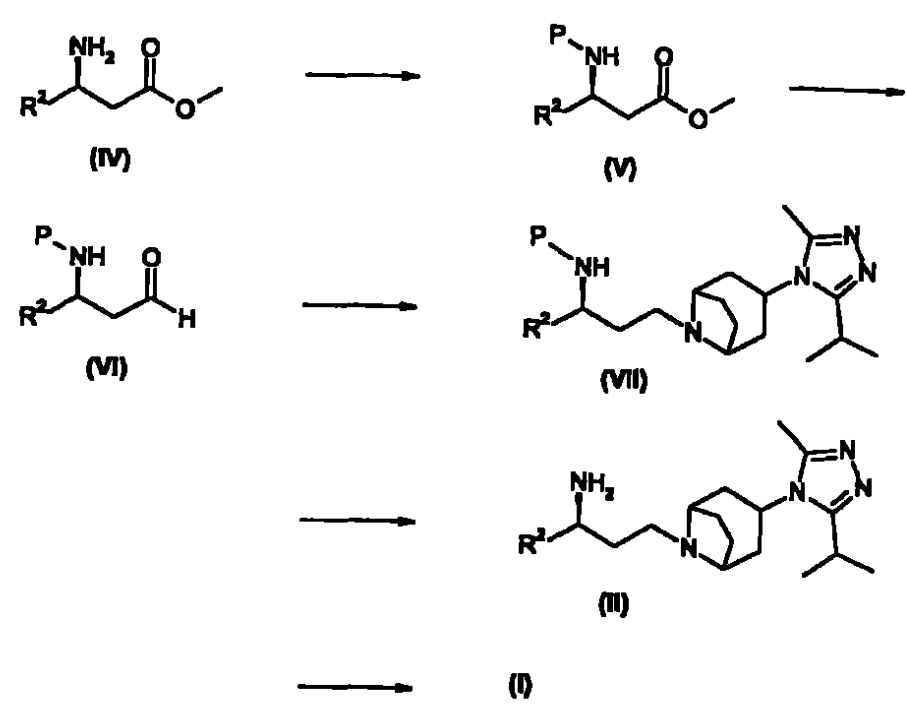
54

64

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

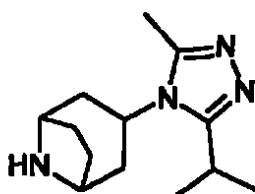


en el que P es un grupo protector adecuado tal como t-butiloxicarbonilo, bencilo o benciloxicarbonilo y los compuestos de fórmula (II) y (VII) están en la forma exo. En un procedimiento típico, cuando P es t-butiloxicarbonilo, se hace reaccionar una amina de fórmula (IV) con dicarbonato de

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

59

66

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



(VIB)

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

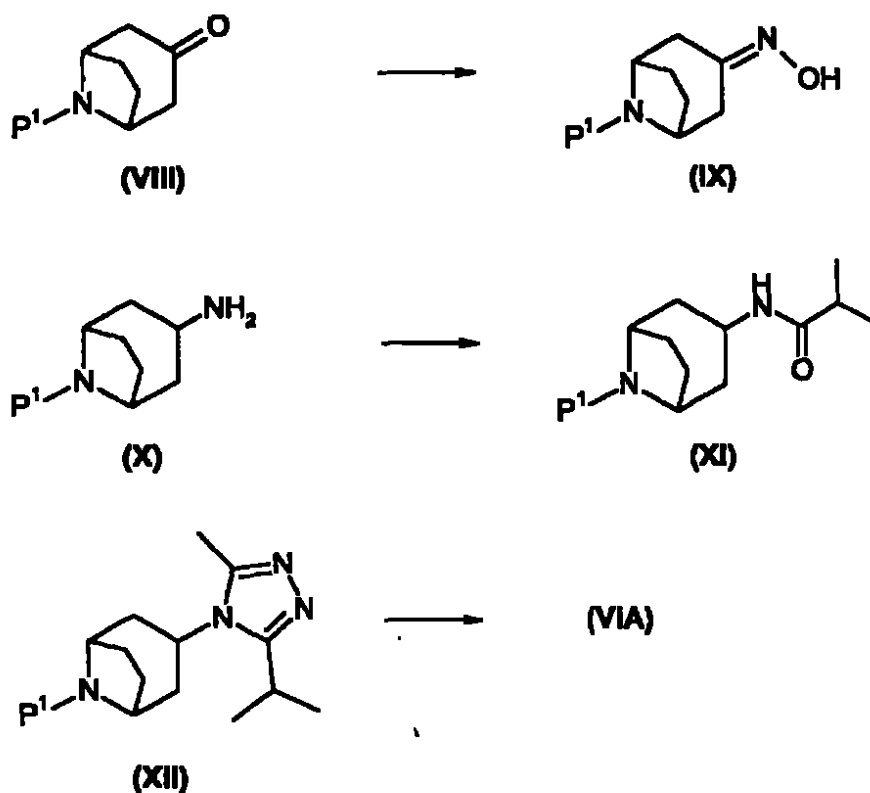
benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio (PYBrOP), o p-toluenosulfonato de 2-fluoro-1-metilpiridinio (reactivo de Mukaiyama), en presencia de un exceso de N-metilmorfolina, trietilamina o N-etildiisopropilamina en un disolvente adecuado 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 potasio o bicarbonato de sodio, y en un disolvente adecuado tal como diclorometano, acetato de etilo, THF o tolueno, a temperatura ambiente.

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

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

Esquema 2



en el que P¹ es un grupo protector adecuado tal como t-butiloxycarbonilo 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.

25
69

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 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 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-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 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 primer lugar una amida de fórmula (XI) con hidrazida acética,

73
20

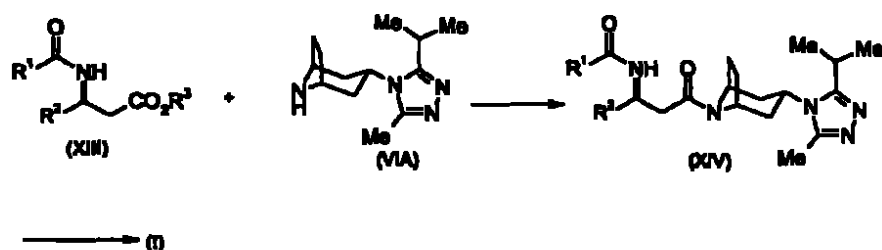
seguido de ciclocondensación in situ. Típicamente, la amida se activa en primer lugar con oxicloruro de fósforo en un disolvente tal como cloroformo y en presencia de una base, por ejemplo piridina, a 0°C de temperatura; después se trata con hidrazida acética en un disolvente adecuado, por ejemplo cloroformo, 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).

10 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.

74
71

Esquema 3



en el que R^3 es H ó alquilo C_1-C_6 .

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 R^3 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 R^3 es alquilo C_1-C_6) 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 Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, K_2CO_3 , 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'-

75

72

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.

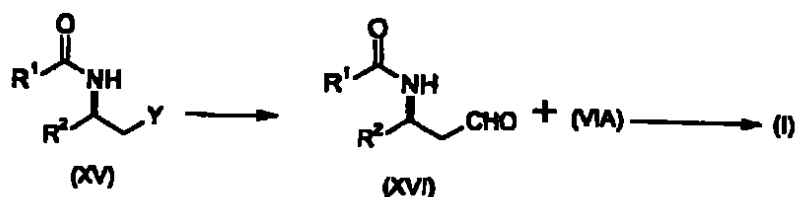
20 La amida de fórmula (XIV) puede reducirse, tal como
utilizando un reactivo hidruro nucleófilo o un reactivo
hidruro electrófilo, o mediante hidrogenación catalítica, o
utilizando un alquil- o arilsilano con un catalizador de de
metal de transición adecuado, para proporcionar un compuesto
25 de fórmula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

7
23

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.

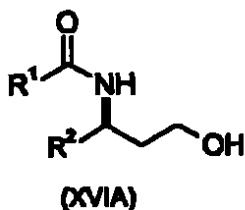
La reacción para preparar un aldehído de fórmula (XVI) puede realizarse mediante reducción de un éster, nitrilo, amida o ácido (por ejemplo activado con un reactivo adecuado) de fórmula (XV), tal como con un agente reductor hidruro en un disolvente adecuado. Como alternativa, puede conseguirse la reducción 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 o boro tal como DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio), Red-

27
74

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

10

15

20

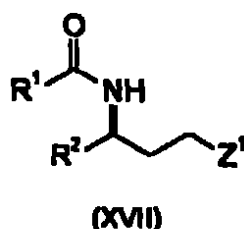
25

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 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 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 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.

77
76

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) sulfonyloxi, bencenosulfonyloxi o p-toluenosulfonyloxi, opcionalmente en presencia de una base y/o un catalizador de transferencia de fase.

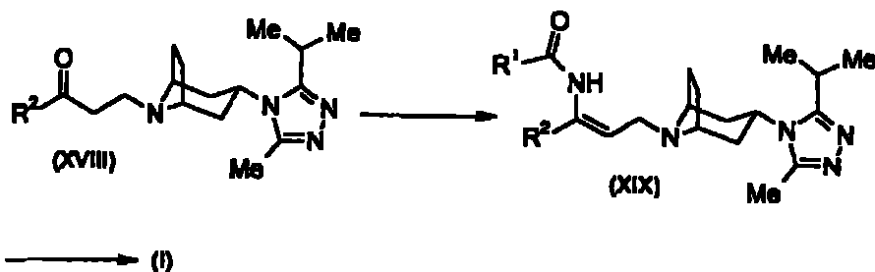
La reacción puede llevarse a cabo típicamente en

80
74

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.

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

Esquema 5



Puede prepararse un compuesto de fórmula (XVIII) mediante la reacción de Mannich de un compuesto de fórmula:



(XX)

5

con un compuesto de fórmula (VIA), o una sal de éste, formaldehído o un equivalente de éste, con o sin ácido presente, en un disolvente adecuado. Las condiciones típicas incluyen hacer reaccionar la amina y la cetona con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluensulfónico o ácido acético, y paraformaldehído en un disolvente adecuado tal como etanol, metanol, 2-propanol ó DMF; o haciendo reaccionar la sal de amina (tal como la sal clorhidrato, sulfato o tosilato) con la cetona y el paraformaldehído en un disolvente adecuado tal como etanol, metanol, 2-propanol ó DMF.

10

15

Como alternativa, puede prepararse un compuesto de fórmula (XVIII) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIA), o una sal de éste, con un compuesto de fórmula:

20



(XXI)

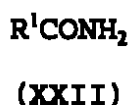
en la que Z^2 es un grupo saliente tal como el definido

25

82
79

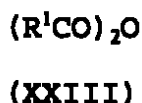
anteriormente para Z^I , utilizando condiciones de alquilación convencionales tales como las descritas para el procedimiento 6 anterior.

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
15 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
25 éste, en condiciones convencionales. Típicamente, se hace

83
80

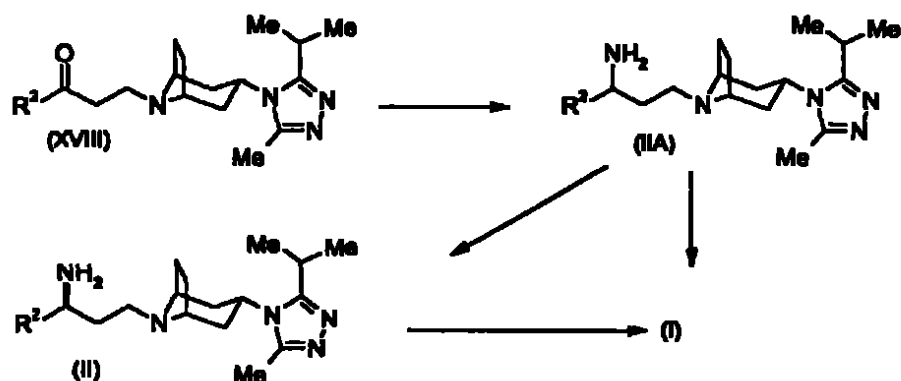
reaccionar un compuesto de fórmula (XVIII) con una amida de fórmula (XXII) en presencia de una cantidad catalítica de ácido con retirada azeotrópica de agua o retirada de agua utilizando un agente deshidratante tal como tamices moleculares.

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 ligando quiral 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 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.

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

81

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.

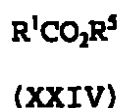
15 La amina racémica de fórmula (IIA) puede resolverse para proporcionar una amina de fórmula (II) mediante técnicas convencionales tales como mediante el uso de técnicas de resolución clásica, cinética o dinámica.

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 un compuesto de fórmula (I) mediante reacción con un éster de fórmula:



10

en la que R^2 es un grupo formador de éster tal como alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. 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 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 tolueno, con o sin agua presente como disolvente adicional.

20

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 preparación, así como los procedimientos para el aislamiento

25

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

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

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.

25 Ejemplo general

90
87

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

91

88

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

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

95

91

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

28
42

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

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

92

94

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

99

96

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 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 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 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.

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 independientemente seleccionado del grupo constituido por:

106
97

(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

107
98

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

103
100

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, 15 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 cardíaca 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;

107
101

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 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 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.

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 riñón y pulmón, endometriosis, diabetes de tipo I, enfermedades renales, pancreatitis crónica, afecciones pulmonares inflamatorias o insuficiencia cardíaca crónica;

un procedimiento de tratamiento de un mamífero para tratar

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 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 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 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 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 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
- 5 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).

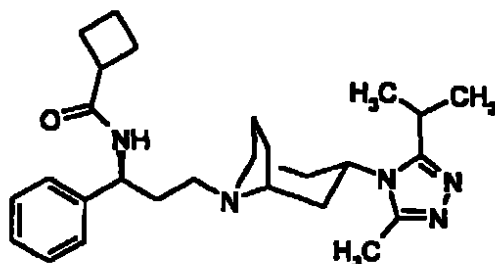
La invención se ilustra con los siguientes ejemplos, en los que pueden utilizarse las abreviaturas siguientes:

- 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-

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



Se añadió N-bencil-N'-ciclohexilcarbodiimida unida a polímero
 (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 μ l, 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[®]
 (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
 una espuma blanca, 200 mg.

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

$C_{27}H_{39}N_5O \cdot 0,2 CH_2Cl_2$, requiere C 70,01, H 8,51; N 15,01%

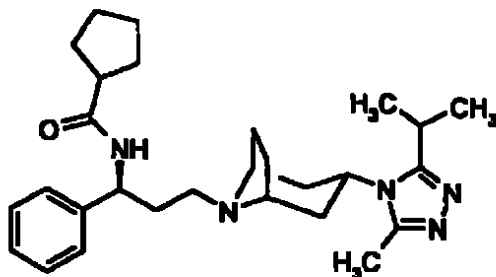
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,40 (6H, d), 1,63 (4H, m),
 1,85-2,45 (14H, m), 2,52 (3H, s), 3,00 (2H, m), 3,39 (2H, m),
 4,30 (1H, m), 5,15 (1H, m), 6,35 (1H, m), 7,15-7,40 (5H, m).

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}ciclopentanocarboxamida



10

Se añadió ácido ciclopentanocarboxílico (115 μl, 1,06 mmol)
 15 a una solución del compuesto del título de la preparación 11 (300 mg, 0,82 mmol), hidrato de hidroxibenzotriazol (10 mg, 74 μl) y metil yoduro 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
 25 mediante cromatografía en columna a través de gel de sílice

106

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%

$C_{22}H_{41}N_5O \cdot 0,25 CH_2Cl_2$, requiere C 69,98; H 8,63; N 14,44%

10 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)

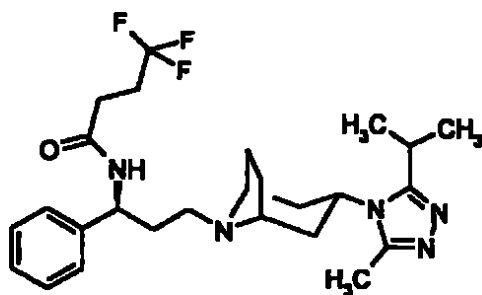
Punto de fusión $[^\circ C] = 68-70$

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

140
107

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[®] 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, 75 mg.

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

$C_{26}H_{36}N_3OF_3 \cdot 0,25 CH_2Cl_2$, 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⁺)

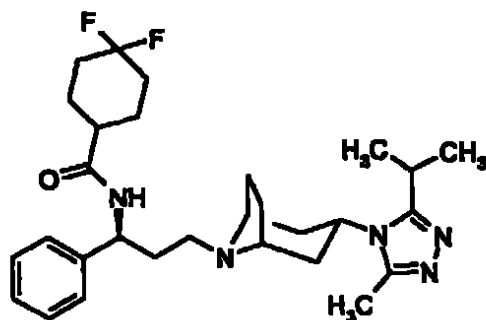
[α]_D = -32,41° (c = 0,10, MeOH).

20

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

25



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%

$C_{29}H_{41}N_3OF_2 \cdot 1,36 H_2O$, 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).

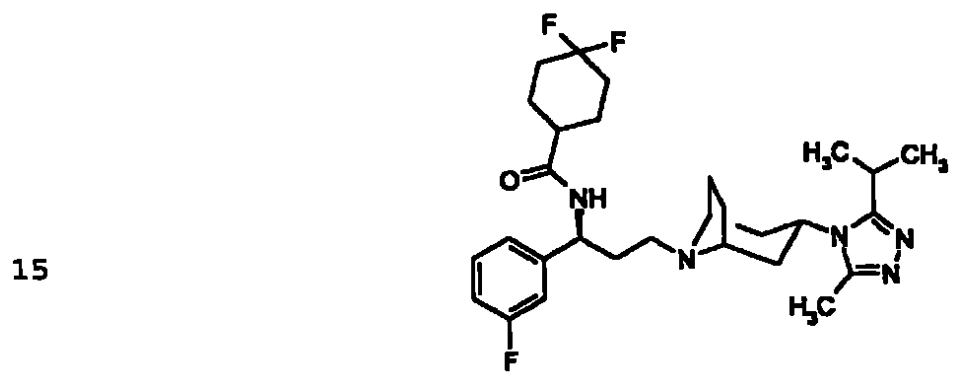
LRMS: m/z 514,4 (MH⁺)

1/2
109

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%

$C_{29}H_{40}N_3OF_3 \cdot 0,7 H_2O$ requiere C 64,00, H 7,67; N 12,87%
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 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,

113
110

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).

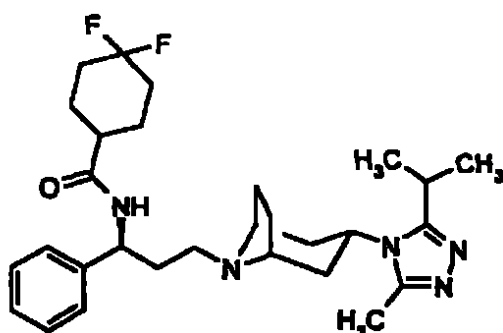
LRMS: m/z 532 (MH⁺).

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

114
111

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.

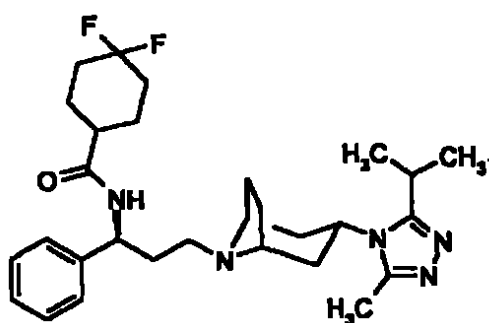
20 Se determinó el punto de fusión de la forma B a 197°C (temperatura pico) utilizando un DSC 2100 de T.A. Instruments. Se realizó el barrido a 20°C/minuto (desde ambiente a 300°C) con flujo de gas nitrógeno.

15
112

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

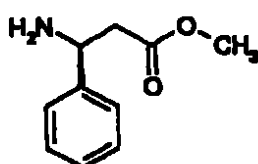
25

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

115
114

58

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

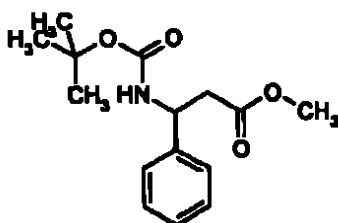
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,70 (2H, s), 2,66 (2H, d), 3,68 (3H, s), 4,43 (1H, t), 7,25-7,40 (5H, m).

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.

118
115

59

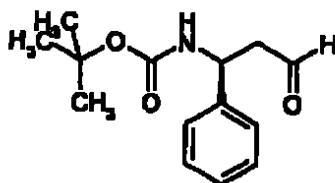
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,41 (9H, s), 2,84 (2H, m), 3,61 (3H, s), 5,10 (1H, s a), 5,41 (1H, s a), 7,22-7,36 (5H, m).

LRMS: m/z 279,7 (MH⁺)

5

PREPARACION 3

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



10

15

20

25

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.

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

119
116

60

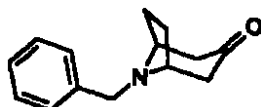
m), 5,06 (1H, s a), 5,20 (1H, s a), 7,22-7,38 (5H, m), 9,75 (1H, s).

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.

120
117

61

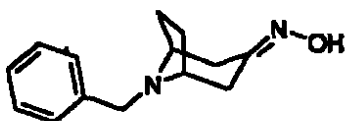
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,64 (2H, m), 2,06-2,14 (2H, m), 2,18 (1H, s), 2,23 (1H, s), 2,68 (1H, m), 2,72 (1H, m), 3,48 (2H, s), 3,73 (2H, s), 7,20-7,29 (1H, m), 7,32 (2H, m), 7,42 (2H, d).

5 LRMS: m/z 216,3 (MH⁺).

PREPARACION 5

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

10



15

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.

20

25

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

12
118

62

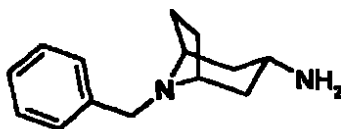
(1H, m), 1,96-2,07 (2H, m a), 2,12 (1H, m), 2,21 (1H, m), 2,57 (1H, m), 2,97 (1H, m), 3,32 (2H, m), 3,64 (2H, s), 7,06 (1H, s), 7,21-7,28 (1H, m), 7,32 (2H, m), 7,38 (2H, d).

LRMS: m/z 231,2 (MH⁺).

5

PREPARACION 6

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



10

15

20

25

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 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 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 evaporaron a presión reducida proporcionando el compuesto del

127
119

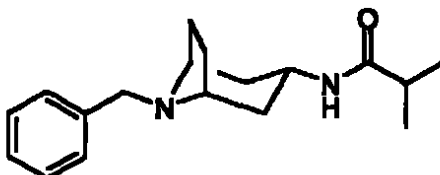
título, 15,65 g.

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



- 15 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
- 20 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
- 25 temperatura ambiente durante 2 días, después de dicho tiempo se añadieron ácido isobutírico (2,6 ml, 28 mmol), clorhidrato

123
120

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 (MgSO₄), 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%

C₁₈H₂₅N₃O requiere C 75,48; H 9,15; N 9,78%

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 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⁺)

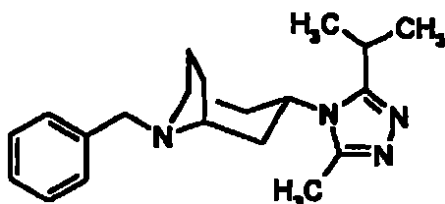
Punto de fusión [°C]: 138-140.

PREPARACION 8

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

124
121

65



5

10

15

20

25

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 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 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-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 diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (1:0:0 a 95:5:0,5, en

12
122

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 (MgSO₄), 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:amoniaco 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, CDCl₃): 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).

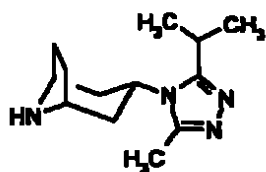
LRMS: m/z 325,3 (MH⁺)

PREPARACION 9

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

123 / 26

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

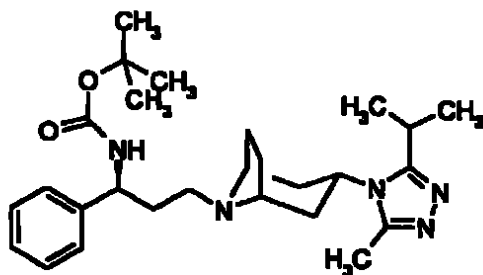
PREPARACION 10

(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

124 125

68



5

10

15

20

25

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 (MgSO₄), 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.

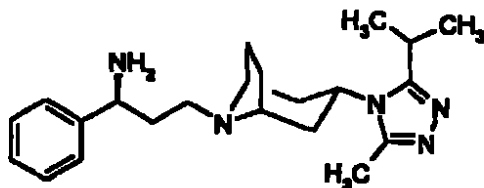
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,40 (15H, m), 1,70 (4H, m), 1,80-2,15 (4H, m), 2,30 (2H, M), 2,40 (2H, m), 2,58 (3H, s), 3,00 (1H, m), 3,40 (2H, m), 4,30 (1H, m), 4,85 (1H, m), 6,20 (1H, m), 7,20-7,40 (5H, m).

128
125

LRMS: m/z 468,4 (MH⁺)

PREPARACION 11

(1S)-3-[3-(3-Isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-
5 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
15 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
20 el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 1,80
g.

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,
25 m).

129
126

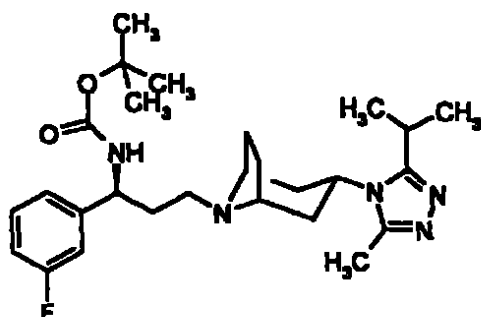
70

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

PREPARACION 12

(1S)-3-[3-(3-Isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-
5 azabicclo[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

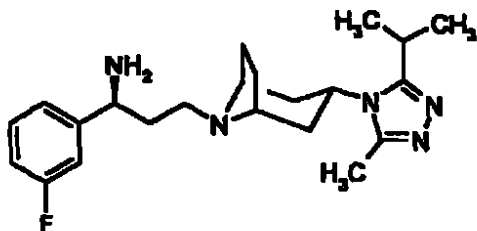
PREPARACION 13

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

25

120
127

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.

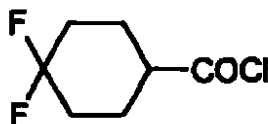
10

LRMS: m/z 386,2 (MH⁺).

PREPARACION 14

Cloruro de 4,4-difluorociclohexanocarboxilo

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

18/128

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

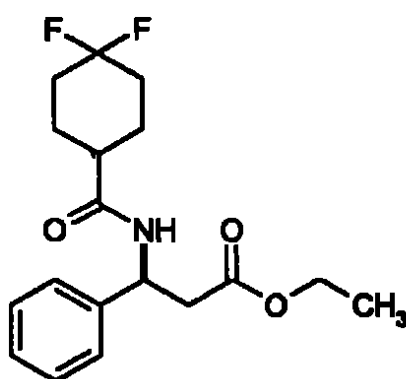
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 2,29 (1H, m), 2,20-1,70 (8H, m).

5

PREPARACION 15

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

10



15

20

25

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

125
129

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)

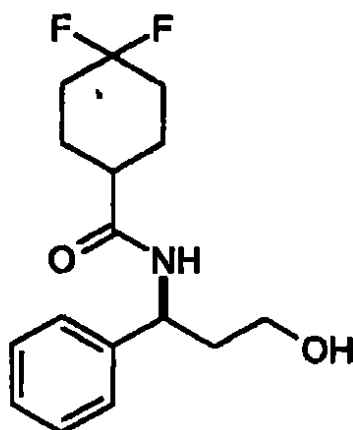
PREPARACION 16

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

20

25

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-

134
131

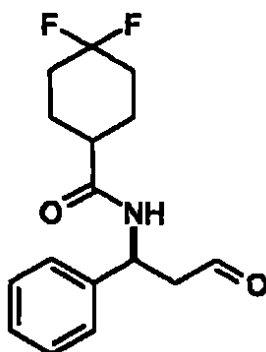
butiléter (240 ml), proporcionando una suspensión blanca móvil. Se agitó la suspensión a 0°C de temperatura durante 1 hora y se filtró el sólido blanco. Se secó el sólido en estufa a presión reducida durante 12 horas a 40°C de temperatura, proporcionando el compuesto del título, 53,9 g, 89% de rendimiento.

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).

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

PREPARACION 17

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



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 la solución resultante a 0°C de temperatura. Se añadió

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).

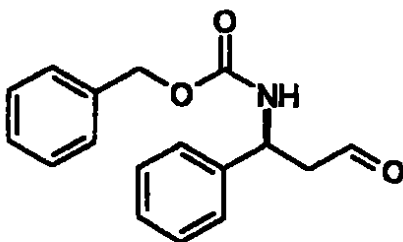
LRMS: m/z= 295 (M)

PREPARACION 18

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

123 186

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 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 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 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).

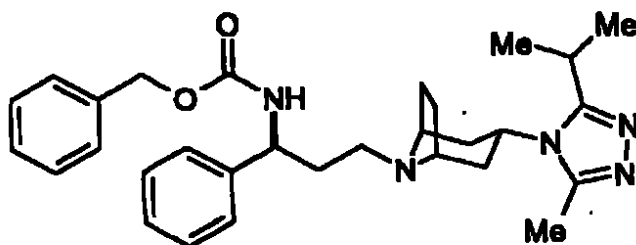
LRMS: m/z 283

134 125

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



10

15

20

25

Se suspendió el compuesto del título de la preparación 9 (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 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 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, 76%.

138
135

79

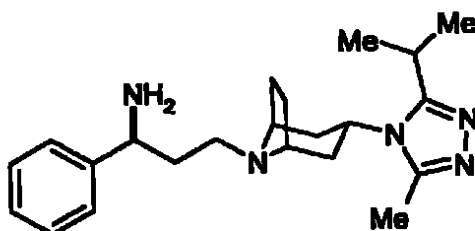
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,39 (6H, d), 1,55-1,75 (4H, m), 1,84 (2H, m), 2,05 (2H, m), 2,15-2,45 (6H, m), 2,97 (1H, m), 3,36 (1H, s a), 3,45 (1H, s a), 4,25 (1H, m), 4,93 (1H, s a), 5,10 (2H, m), 7,10-7,40 (10H, m).

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

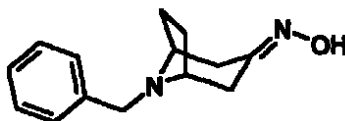
20 consideró completada la reacción. Se filtró la mezcla de reacción a través de Arbocel™ (coadyuvante de filtración) y se lavó la capa de filtro con metanol (500 ml). Se concentró la solución metanólica proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 176 g, 78%. La RMN-¹H era

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

139
136

PREPARACION 21

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



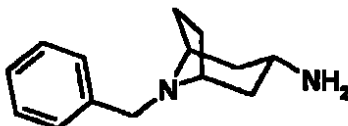
5

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
10 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
15 de temperatura, proporcionando el compuesto del título en
forma de un sólido blanco, 43,1 g, 81% de rendimiento.

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
25 a tolueno (300 ml) a temperatura ambiente y se calentó la

148
137

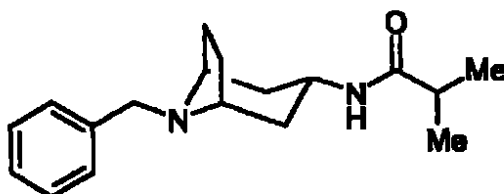
mezcla a reflujo. Se añadió lentamente una solución del compuesto del título de la preparación 5 (20,0 g, 87 mmol) en tolueno (200 ml) y pentanol (120 ml) durante 15 minutos a la reacción a reflujo. Durante este tiempo, se observó desprendimiento de gas. Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 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

149
138

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

5



10

15

20

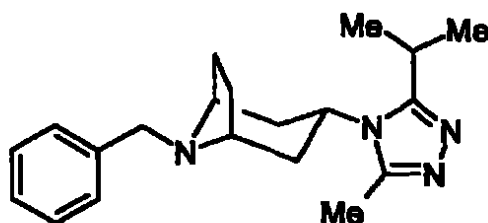
25

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%.

PREPARACION 24

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



Se cargó un equipo fijo con diclorometano (7 l) y PCl₅ (719 g, 3,45 mol). Se enfrió la suspensión resultante a 0°C de

143
140

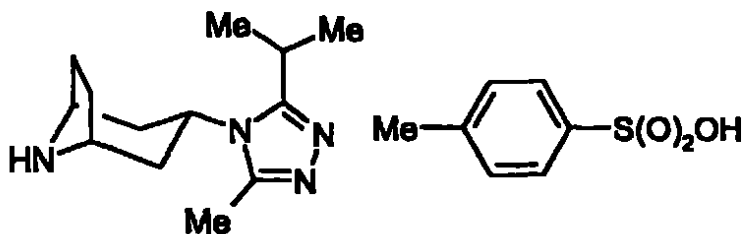
temperatura. Se añadió una solución del compuesto del título de la preparación 7 (760 g, 2,66 mol) en diclorometano (2,5 l) durante 30 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se agitó la solución resultante de 0°C a temperatura ambiente durante 2 horas. Se enfrió la solución amarillo 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.

141

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

142.

(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

143

~~144~~

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-il]-1-fenilpropil}-4,4-difluorociclohexanocarboxamida,
5 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 Cerius¹. 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

143
144

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.

148
145

Listado de picos para la forma A

5

10

15

20

Angulo 2-teta	Inten sidad %	Angulo 2-teta	Inten sidad %	Angulo 2-teta	Inten sidad %	Angulo 2-teta	Inten sidad %
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
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
15,959	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
17,637	36,9	25,280	7,0	33,680	4,2		

146
146

Listado de picos para la forma B

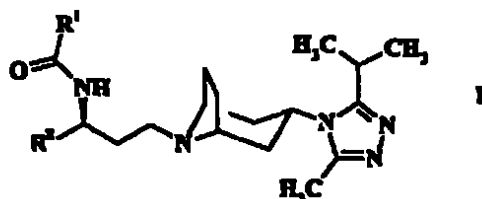
	Angulo 2-teta	Inten sidad %	Angulo 2-teta	Inten sidad %	Angulo 2-teta	Inten sidad %	Angulo 2-teta	Inten sidad %
5	7,622	1,4	20,712	13,1	29,009	9,6	36,634	8,0
	9,561	5,0	21,697	8,5	29,588	3,2	36,986	4,0
	9,992	43,3	22,406	23,8	30,137	6,6	37,635	2,9
	11,194	47,6	23,037	27,3	30,373	6,3	38,255	4,5
	11,528	24,0	23,138	27,5	30,726	9,2	38,442	4,8
10	12,619	47,9	23,826	4,4	31,338	8,9	39,064	5,1
	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
15	16,371	40,6	25,358	8,7	33,685	2,5	42,126	3,7
	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
20	19,202	16,1	27,864	5,1	35,812	4,0	44,690	5,5
	20,088	100,0	28,498	10,8	36,239	4,0		

48
147

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5 1. Un compuesto de fórmula



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;

15

y

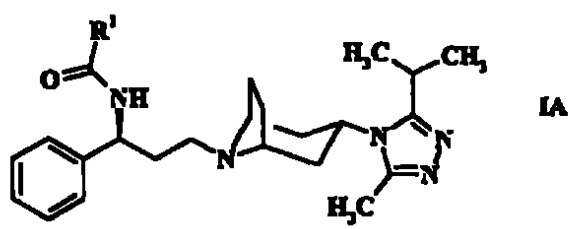
R¹ es un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.

20

2. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula

25



5

en la que R¹ representa cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.

10

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es cicloalquilo C₄₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor.

15

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R¹ es ciclobutilo, ciclopentilo, 4,4-difluorociclohexilo o 3,3,3-trifluoropropilo.

20

5. Un compuesto según las reivindicaciones 1, 3 ó 4, en el que R² es un fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 átomos de flúor.

25

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que R¹ es fenilo o monofluorofenilo.

182
149

7. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que R² es fenilo o 3-fluorofenilo.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo constituido por:

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}ciclobutano-carboxamida;

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;

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

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.

9. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, según una cualquiera de las

reivindicaciones precedentes, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 10. Un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable de éste, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 9, respectivamente, para uso como medicamento.
- 10 11. Un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable de éste, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 9, respectivamente, para el tratamiento de una enfermedad en la que está implicada la modulación de los receptores de CCR5.
- 15 12. Un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable de éste, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 9, respectivamente, para el tratamiento de una infección por VIH, retroviral genéticamente relacionada con VIH, de SIDA
- 20 o de una enfermedad inflamatoria.
- 25 13. Un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable de éste, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 9, respectivamente, para el tratamiento de una dolencia

151 ~~151~~

respiratoria, incluyendo síndrome del distrés respiratorio en adultos (SDRA), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis o sinusitis crónica.

5

14. Un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable de éste, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 9, respectivamente, para el tratamiento de una enfermedad
10 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
15 inflamatorias o insuficiencia cardíaca crónica.

15. El uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable de éste, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 9,
20 respectivamente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en la que está implicada la modulación de los receptores de CCR5.

16. El uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal,
25 solvato o composición farmacéuticamente aceptable de éste,

152

según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 9, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por VIH, retroviral genéticamente relacionada con VIH, de SIDA o de una enfermedad inflamatoria.

17. El uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable de éste, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 9, respectivamente, para la fabricación de un medicamento 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.

18. El uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable de éste, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 9, respectivamente, 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 riñón y pulmón, endometriosis, diabetes de tipo I, enfermedades renales, pancreatitis

crónica, afecciones pulmonares inflamatorias o insuficiencia cardiaca crónica.

19. Un procedimiento de tratamiento de un mamífero para
5 tratar una enfermedad en la que está implicada la modulación
de los receptores de CCR5, que incluye el tratamiento de
dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de
fórmula (I) o con una sal, solvato o composición
farmacéuticamente aceptable de éste según una cualquiera de
10 las reivindicaciones 1 a 8 y 9, respectivamente.

20. Un procedimiento de tratamiento de un mamífero para
tratar una infección por VIH, retroviral genéticamente
relacionada con VIH, SIDA o una enfermedad inflamatoria, que
15 incluye el tratamiento de dicho mamífero con una cantidad
eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con una sal, solvato
o composición farmacéuticamente aceptable de éste según una
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 9,
respectivamente.

20

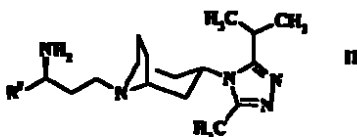
21. Un procedimiento de tratamiento de un mamífero para
tratar una dolencia respiratoria, incluyendo síndrome del
distrés respiratorio en adultos (SDRA), bronquitis,
bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica,
25 fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis o sinusitis

154 182

crónica, que incluye el tratamiento de dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable de éste según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 9, respectivamente.

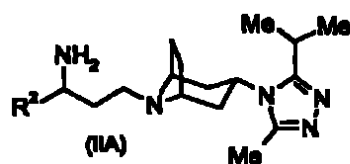
22. Un procedimiento de tratamiento de un mamífero para tratar una enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, rechazo de injertos, incluyendo aloinjertos de riñón y pulmón, endometriosis, diabetes de tipo I, enfermedades renales, pancreatitis crónica, afecciones pulmonares inflamatorias o insuficiencia cardíaca crónica, que incluye el tratamiento de dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable de éste según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 9, respectivamente.

23. Un compuesto de fórmula:



en la que R¹ es como se definió en la reivindicacion 1.

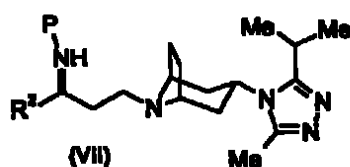
24. Un compuesto de fórmula:



5

en la que R^2 es como se definió en la reivindicación 1.

25. Un compuesto de fórmula:

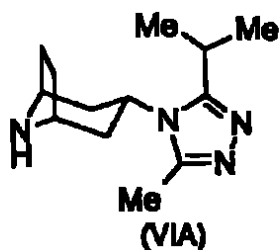


10

en la que R^2 es como se definió en la reivindicación 1 y P es un grupo protector.

15

26. Un compuesto de fórmula:



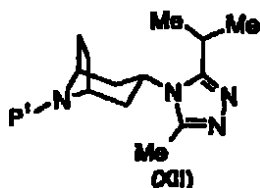
20

o una sal de éste, preferiblemente una sal p-toluenosulfato.

25

27. Un compuesto de fórmula:

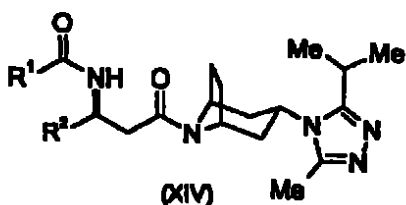
100



5 en la que P' es un grupo protector.

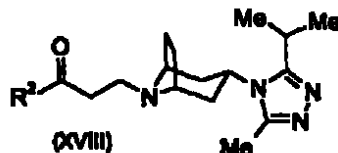
28. Un compuesto de fórmula:

10



en la que R¹ y R² son como se definieron en la reivindicación 1.

15 29. Un compuesto de fórmula:



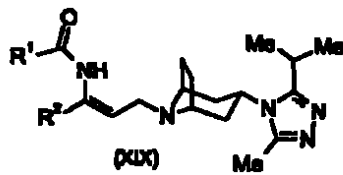
20 en la que R² es como se definió en la reivindicación 1.

30. Un compuesto de fórmula:

25

157/60

101



5 en la que R¹ y R² son como se definieron en la reivindicación 1.

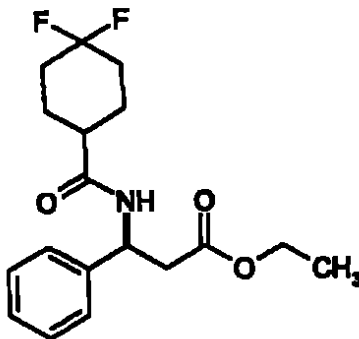
31. Un compuesto según las reivindicaciones 23, 24, 25, 28, 29 y 30, en el que R² es fenilo.

10

32. Un compuesto según la reivindicación 27, en el que P¹ es bencilo.

33. Un compuesto según la reivindicación 25, en el que P es
15 terc-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

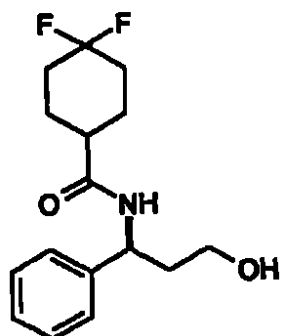
34. Un compuesto de fórmula:



20

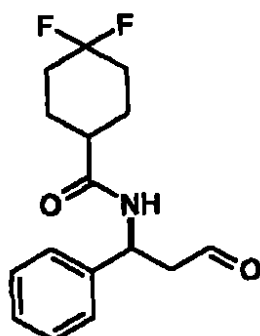
25 35. Un compuesto de fórmula:

102



5

36. Un compuesto de fórmula:

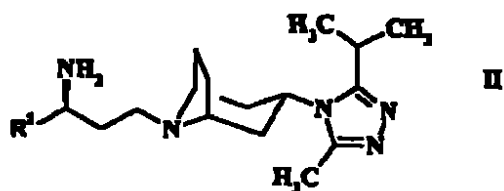


10

15

37. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende

(a) acoplamiento de un compuesto de fórmula:



II

20

25 con un compuesto de fórmula:

103

 R^1CO_2H

(III)

en las que R^1 y R^2 son como se definieron para un compuesto de fórmula (I); o

5

(b) reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula

 R^1COZ

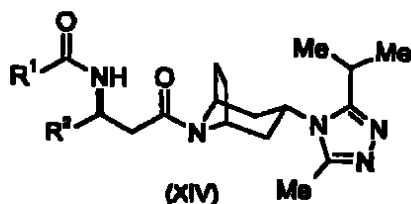
(VIB)

10

en la que Z es un grupo activador de ácido carboxílico; o

(c) reducción de un compuesto de fórmula:

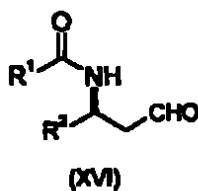
15



en la que R^1 y R^2 son como se definieron para un compuesto de fórmula (I);

20

(d) aminación reductora utilizando un compuesto de fórmula:



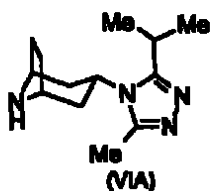
25

163

160

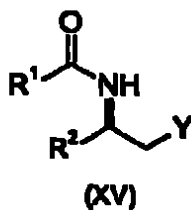
en la que R^1 y R^2 son como se definieron para un compuesto de fórmula (I), y un compuesto de fórmula:

5



o una sal de éste; o

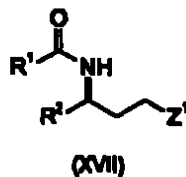
10 (e) aminación reductora utilizando un compuesto de fórmula:



15

en la que Y es CN y R^1 y R^2 son como se definieron para un compuesto de fórmula (I), y un compuesto de fórmula (VIA) o una sal de éste; o

20 (f) alquilación de un compuesto de fórmula (VIA), o de una sal de éste, con un compuesto de fórmula:



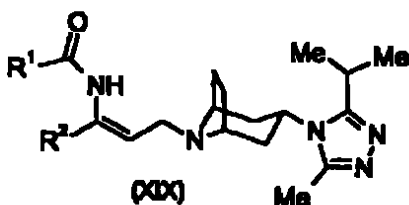
25

145
161

en la que Z^1 es un grupo saliente y R^1 y R^2 son como se definieron para un compuesto de fórmula (I); o

(g) reducción asimétrica de un compuesto de fórmula:

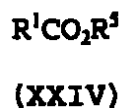
5



10 en la que R^1 y R^2 son como se definieron para un compuesto de fórmula (I); o

(h) reacción de un compuesto de fórmula (II), o de una sal metálica de éste, con un compuesto de fórmula:

15



20 en la que R^1 es como se definió anteriormente para un compuesto de fórmula (I) y R^3 es un grupo formador de éster; o

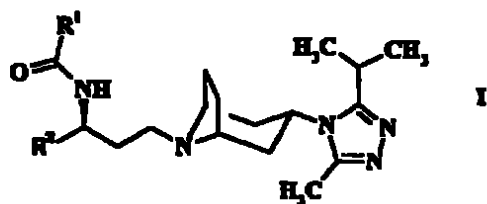
(i) reacción de un compuesto de fórmula:

25

145
162

RESUMEN

La presente invención proporciona compuestos de fórmula



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;

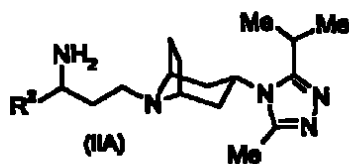
y

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

sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de éstos, y procedimientos para su preparación, intermedios utilizados en su preparación, composiciones que los contienen y usos de dichos compuestos.

224
146
163

106



5 con un compuesto de fórmula (III) en condiciones acoplantes,
o con un compuesto de fórmula (VIB), y en presencia de un
catalizador quirral;

estando seguidos cualquiera de los citados procedimientos,
10 opcionalmente, por la conversión de un compuesto de fórmula
(I) en una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

10925

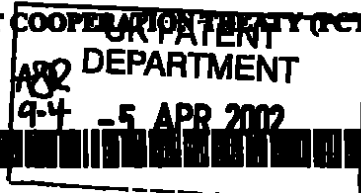
(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 November 2001 (29.11.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/90106 A3



(51) International Patent Classification: C07D 451/04,
A61K 31/46, A61P 29/00, 31/18

[GB/GB]: Pfizer Global Research and Development,
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(21) International Application Number: PCT/IB01/00806

(74) Agents: WOOD, David, J. et al.; Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(22) International Filing Date: 9 May 2001 (09.05.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0014046.7 26 May 2000 (26.05.2000) GB
0015835.2 27 June 2000 (27.06.2000) GB

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

(71) Applicant (*for GB only*): PFIZER LIMITED [GB/GB];
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

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

(71) Applicant (*for all designated States except GB, US*):
PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York,
NY 10017 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): PERROS, Manon-
sas [GR/GB]; Pfizer Global Research and Development,
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). PRICE,
David, Anthony [GB/GB]; Pfizer Global Research and
Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
(GB). STAMMEN, Blanda, Lutzia, Christa [DE/GB];
Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). WOOD, Anthony

Published:

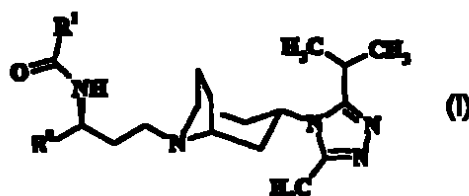
— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
28 March 2002

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

WO 01/90106 A3

(54) Title: TRYASOLYL TROPANE DERIVATIVES AS CCR5 MODULATORS



(57) Abstract: The present invention provides compounds of the formula (I): wherein R¹ is C₃₋₆ cycloalkyl optionally substituted by one or more fluorine atoms, or C₁₋₆ alkyl optionally substituted by one or more fluorine atoms, or C₃₋₆ cycloalkylmethyl optionally ring-substituted by one or more fluorine atoms; and R² is phenyl optionally substituted by one or more fluorine atoms, to pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, and to processes for the preparation of, intermediates used in the preparation of, compositions containing and the uses of, such compounds.

~~207~~
~~169~~
165

PCT/IB 01/00806

IPC 7 C07D451/04 A61K31/46 A61P29/00 A61P31/18

B. FIELDS SEARCHED

IPC 7 C07D A61K

CHEM ABS Data

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98 25617 A (MERCK & CO., INC.) 18 June 1998 (1998-06-18) cited in the application claims 1-19	1-37
P,Y	WO 00 38680 A (PFIZER LTD.) 6 July 2000 (2000-07-06) cited in the application claims 1-28	1-37
Y	EP 0 903 349 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE) 24 March 1999 (1999-03-24) claims 1-73	1-37
Y	EP 0 630 887 A (ZENECA LTD.) 28 December 1994 (1994-12-28) claims 1-17	1-37
	-/-	

Y Patient family members are listed in annex.

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of meeting of the international research report

19/11/2001

Herz, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.

PCT/IB 01/00806

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99 04794 A (MERCK & CO., INC.) 4 February 1999 (1999-02-04) claims 1-20	1-37
Y	WO 97 19060 A (ZENECA, LTD.) 29 May 1997 (1997-05-29) claims 1-10	1-37
Y	WO 98 25604 A (MERCK & CO., INC.) 18 June 1998 (1998-06-18) claims 1-17	1-37
Y	WO 99 17773 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 15 April 1999 (1999-04-15) claims 1-6	1-37
Y	WO 98 02151 A (LEUKOSITE, INC.) 22 January 1998 (1998-01-22) claims 1-68	1-37
Y	WO 99 37617 A (LEUKOSITE, INC.) 29 July 1999 (1999-07-29) claims 1-30	1-37
Y	WO 99 37619 A (LEUKOSTE, INC.) 29 July 1999 (1999-07-29) claims 1-90	1-37
Y	WO 97 24325 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 10 July 1997 (1997-07-10) claims 1-45	1-37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. .ional Application No

PCT/IB 01/00806

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9825617	A	18-06-1998	AU 5522498 A WO 9825617 A1	03-07-1998 18-06-1998
WO 0038680	A	06-07-2000	AU 1290400 A AU 1675100 A BR 9916585 A BR 9917007 A EP 1013276 A1 EP 1140920 A1 EP 1140085 A1 WO 0039125 A1 WO 0038680 A1 JP 2000212159 A NO 20013149 A NO 20013183 A	31-07-2000 31-07-2000 16-10-2001 30-10-2001 28-06-2000 10-10-2001 10-10-2001 06-07-2000 06-07-2000 02-08-2000 23-08-2001 08-08-2001
EP 903349	A	24-03-1999	AU 8080098 A BR 9803179 A CA 2245043 A1 CN 1211572 A CZ 9802566 A3 DE 19837386 A1 EP 0903349 A2 ES 2154167 A1 FR 2767826 A1 GB 2330580 A HR 980450 A1 HU 9801887 A2 IT MI981902 A1 JP 3014367 B2 JP 11147872 A NO 983749 A PL 328049 A1 SG 70110 A1 TR 9801594 A2 ZA 9807448 A	25-02-1999 28-03-2000 18-02-1999 24-03-1999 17-03-1999 25-02-1999 24-03-1999 16-03-2001 05-03-1999 28-04-1999 30-06-1999 28-06-1999 18-02-2000 28-02-2000 02-06-1999 19-02-1999 01-03-1999 25-01-2000 22-03-1999 22-01-1999
EP 630887	A	28-12-1994	AT 182583 T AU 673063 B2 AU 6320394 A CA 2124048 A1 CN 1098094 A ,B DE 69419667 D1 DE 69419667 T2 DK 630887 T3 EP 0630887 A1 ES 2135543 T3 FI 942381 A GR 3030875 T3 HU 70445 A2 IL 109734 A IL 120895 A JP 3140294 B2 JP 6340625 A NO 941906 A NZ 260566 A RU 2141947 C1 TW 380135 B	15-08-1999 24-10-1996 15-12-1994 25-11-1994 01-02-1995 02-09-1999 06-04-2000 06-03-2000 28-12-1994 01-11-1999 25-11-1994 30-11-1999 30-10-1995 24-09-1998 24-09-1998 05-03-2001 13-12-1994 25-11-1994 26-07-1996 27-11-1999 21-01-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Appl. No.

PCT/IB 01/00806

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 630887	A		US 5654299 A	05-08-1997
WO 9904794	A	04-02-1999	AU 8576098 A	16-02-1999
			EP 1003514 A1	31-05-2000
			WO 9904794 A1	04-02-1999
			US 6136827 A	24-10-2000
WO 9719060	A	29-05-1997	AU 7581996 A	11-06-1997
			CA 2234240 A1	29-05-1997
			CN 1202153 A	16-12-1998
			EP 0865430 A1	23-09-1998
			WO 9719060 A1	29-05-1997
			JP 2000500481 T	18-01-2000
			NO 982222 A	15-05-1998
			US 6090824 A	18-07-2000
			ZA 9609621 A	19-05-1997
WO 9825604	A	18-06-1998	AU 5604998 A	03-07-1998
			WO 9825604 A1	18-06-1998
			US 6013664 A	11-01-2000
WO 9917773	A	15-04-1999	AU 9790198 A	27-04-1999
			EP 1037635 A1	27-09-2000
			WO 9917773 A1	15-04-1999
			ZA 9809083 A	07-04-1999
WO 9802151	A	22-01-1998	AU 729415 B2	01-02-2001
			AU 3659897 A	09-02-1998
			CA 2259927 A1	22-01-1998
			EP 0920306 A2	09-06-1999
			JP 2000516210 T	05-12-2000
			WO 9802151 A2	22-01-1998
			US 6281212 B1	28-08-2001
WO 9937617	A	29-07-1999	AU 2331899 A	09-08-1999
			EP 1049675 A1	08-11-2000
			WO 9937617 A1	29-07-1999
WO 9937619	A	29-07-1999	AU 2335699 A	09-08-1999
			EP 1047675 A1	02-11-2000
			WO 9937619 A1	29-07-1999
WO 9724325	A	10-07-1997	AU 1208397 A	28-07-1997
			WO 9724325 A1	10-07-1997
			JP 10081665 A	31-03-1998



Folio 170

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a)
PFIZER INC.

REFERENCIA:	Radicación No.	02-101292
	Solicitud Internacional	PCT/IB2001/00808
	Fecha inicio fase nacional	26/12/2002
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1048
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 01 SET. 2003

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202049

533