

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-96139

54. TITULO

DERIVADOS DEL TROPANO ÚTILES EN TERAPIA.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/46.

71. SOLICITANTE

PFIZER INC.

DOMICILIO

235 EAST 42nd STREET, NEW YORK, NY
10017 E.U.A.

74. APODERADO

CARLOS R. OLARTE.

22. BOGOTA, D.C.,

SEPTIEMBRE 28, 2004.

(SS)

OLARTE RAISBECK



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 84096139 00000000 Folios: 202
 Fecha (UND): 2004-09-28 11:17:38
 Trámite: 811 PCT-PATENT 379 FASE NOCI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER INC

Dirección: 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

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

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: (1) Patricia Ann Basford; (2) Peter Thomas Stephenson; (3) Stefan Colin John Taylor; (4) Anthony Wood.

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

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB03/01220

Fecha Marzo 31, 2003

Publicación Internacional No. WO 03/084954

Fecha Octubre 16, 2003

4

Título (54) DERIVADOS DEL TROPANO ÚTILES EN TERAPIA. (Folio 205)

Clasificación Internacional (51) C07D 451/04, // A61K31/46

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

GB

(32) Fecha

Abril 8, 2002

Enero 23, 2003

(31) Número de Solicitud

0208071.1

0301575.7

5

Comprobante de pago No. 74,948

Fecha Septiembre 22, 2004

☒
ANEXOS
☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No.

☒

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

☐
FIGURA CARACTERÍSTICA:
☐

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

NIT : 900174089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 84096139 00000000 Folios: 202
Fecha (MM): 2004-09-28 11:17:30
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2828 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 74,949
FECHA : SEPTIEMBRE 22 DE 2004

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JOSE SANTOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27051861	21/09/2004	1,977,000.00

CONCEPTO

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50009-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE :  _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

PFIZER INC.

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

CERTIFICACION NOTARIAL

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

Firma del notario: Kenneth Greenwood

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

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

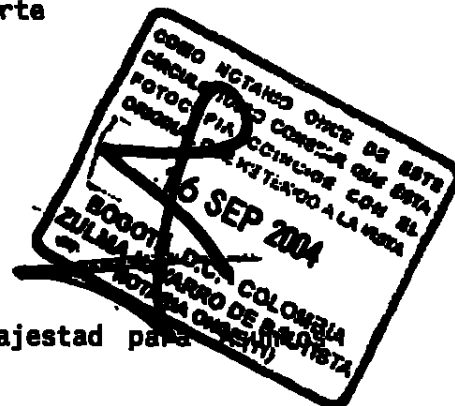
1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

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

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

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



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

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

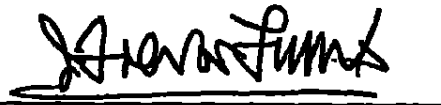
The undersigned,

domiciled in

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

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

Signature/Firma:



Date/Fecha: July 14, 2003

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

Poder

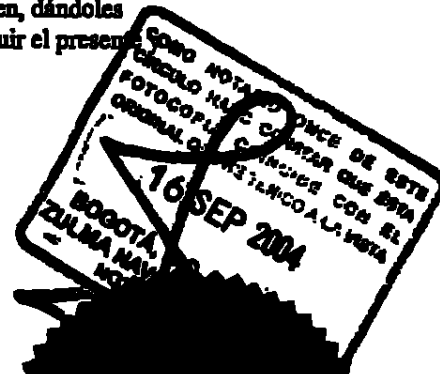
El suscrito,

Pfizer Inc.

domiciliado en

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

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



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olartaraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

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

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

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

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

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

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

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

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

4. Que
con sede principal ubicada en

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

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

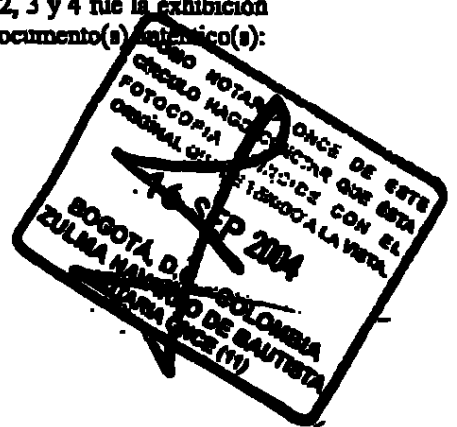
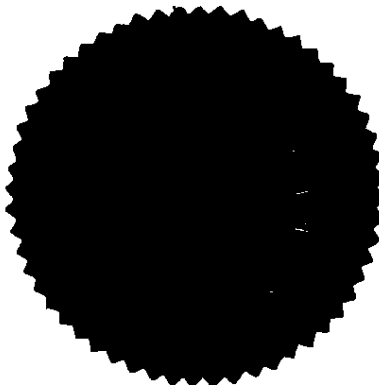
5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This *14th* Day Of *July* 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HONORABLE AND FREEMAN



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

5. at London/Londres
- Certified/Attesté
6. the/le 17 July 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/No G210434
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: R. Bawden



A handwritten signature in black ink, appearing to be "R. Bawden", written over a horizontal line.

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

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



CESION

Por contraprestación onerosa recibida por nosotros de **PFIZER LIMITED**, sociedad organizada y existente conforme a las leyes de Inglaterra, domiciliada en **Ramsgate Road, Sándwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido**, por el presente vendemos y cedemos a la mencionada **PFIZER LIMITED**, todo nuestro derecho, título e interés en nuestro invento para una nueva y útil mejora en **DERIVADOS DEL TROPANO UTILES EN TERAPIA**, en cuanto respecta a la República de Colombia, tan ampliamente como se describe plenamente en la especificación, y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia que expida dicha patente a nombre de la citada **PFIZER LIMITED**, de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual firmamos este documento de nuestro puño y letra en Sándwich, Kent, Inglaterra.

(Fdo.) Patricia Ann BASFORD

(Fdo.) Peter Thomas STEPHENSON

(Fdo.) Stefan Colin John TAYLOR

(Fdo.) Anthony WOOD

El suscrito KENNETH GREENWOOD, Notario Público de Town de Egham en Surrey, debidamente autorizado bajo juramento por

8

el presente certifico que las firmas del documento
precedente son auténticas.

EN FE DE LO CUAL firmo y de mi puño y letra y estampo mi
Sello oficial en Town of Egham el 16 de agosto de 2004.

(Fdo) Kenneth Greenwood, Notario Público con cargo
vitalicio.

(Sello Oficial)

APOSTILLA

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

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

El presente documento público

2. Fue firmado por: K. Greenwood

3. Que actuó en su calidad de Notario Público

4. Lleva el sello del mencionado Notario Público

Se certifico

5. En Londres

6. El 18 de agosto de 2004

7. Por parte del Principal Secretario de Estado de su
Majestad para Asuntos Extranjeros y de la
Mancomunidad.

8. Bajo el Número G492693

9. Lleva el Sello de la Oficina de Asuntos Extranjeros y
de la Mancomunidad de Londres.

10. Firmado por J. Johnson, en nombre del Secretario de
Estado

Es traducción fiel y completa.

CESION

Por contraprestación onerosa recibida por nosotros de **PFIZER INC**, sociedad organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América cuya dirección postal completa es, 235 East 42nd Street, NewYork, New Cork 10017, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y cedemos a la mencionada **PFIZER INC**, todo nuestro derecho, título e interés en nuestro invento para una nueva y útil mejora en **DERIVADOS DEL TROPANO UTILES EN TERAPIA**, en cuanto respecta a la República de Colombia, tan ampliamente como se describe plenamente en la especificación, y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia que expida dicha patente a nombre de la citada **PFIZER INC.**, de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual firmamos este documento de nuestro puño y letra en Sándwich, Kent, Inglaterra.

PFIZER LIMITED

(Fdo.) **KEITH S. RUDDOCK**, Abogado Autorizado

1

El suscrito **KENNETH GREENWOOD**, Notario Público de Town de Egham en Surrey, debidamente autorizado bajo juramento por

el presente certifico que las firmas del documento
precedente son auténticas.

EN FE DE LO CUAL firmo y de mi puño y letra y estampo mi
Sello oficial en Town of Egham el 16 de agosto de 2004.

(Fdo) Kenneth Greenwood, Notario Público con cargo
vitalicio.

(Sello Oficial)

APOSTILLA

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

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

El presente documento público

2. Fue firmado por: K. Greenwood

3. Que actuó en su calidad de Notario Público

4. Lleva el sello del mencionado Notario Público

Se certifico

5. En Londres

6. El 18 de agosto de 2004

7. Por parte del Principal Secretario de Estado de su
Majestad para Asuntos Extranjeros y de la
Mancomunidad.

8. Bajo el Número G492692

9. Lleva el Sello de la Oficina de Asuntos Extranjeros y
de la Mancomunidad de Londres.

10. Firmado por J. Johnson, en nombre del Secretario de
Estado

Es traducción fiel y completa.

HORNE ENGALL & FREEMAN

Solicitors · Commissioners for Oaths · Notaries Public

Kenneth Greenwood - Notary Public

Nicholas D. Jamison - Notary Public

47A HIGH STREET
EGHAM · SURREY
TW20 9ES

Telephone - 01784 432292

Conveyancer
Francois Botha

FAX No. 01784-431884 DX 53100 Egham

Our Ref

Your Ref

Date

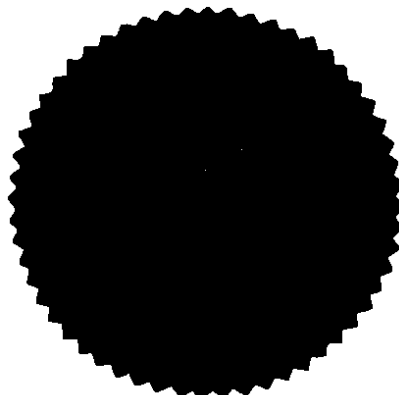
**I, KENNETH GREENWOOD, Notary Public of the Town of Egham in Surrey,
duly admitted and sworn, practising in the said Town,**

DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

**THAT the signatures set and subscribed at the foot of the hereunto annexed
document are genuine.**

**IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal
of Office in the Town of Egham aforesaid, this 16th day of August Two
Thousand and Four**

**NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION IS PERMANENT**



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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

5. at London/à Londres
6. the/le 18 August 2004
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **G492692**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: J. Johnson



A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. Johnson'.

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

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

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.

- **KEITH S. RUDDOCK, AUTHORISED ATTORNEY**

HORNE ENGALL & FREEMAN

Solicitors · Commissioners for Oaths · Notaries Public

CO

15

Kenneth Greenwood - Notary Public
Nicholas D. Jamison - Notary Public

47A HIGH STREET
EGHAM · SURREY
TW20 9ES

Telephone - 01784 432292

FAX No. 01784-431884 DX 53100 Egham

Conveyancer
Francois Botha

Our Ref

Your Ref

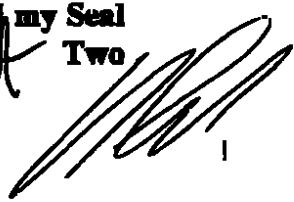
Date

**I, KENNETH GREENWOOD, Notary Public of the Town of Egham in Surrey,
duly admitted and sworn, practising in the said Town,**

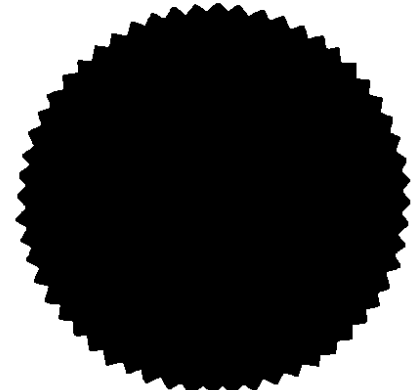
DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

**THAT the signatures set and subscribed at the foot of the hereunto annexed
document are genuine.**

**IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal
of Office in the Town of Egham aforesaid, this 16th day of August Two
Thousand and Four**



**NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION IS PERMANENT**



2313

APOSTILLE

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 18 August 2004

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

8. Number/sous No **G492693**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: J. Johnson



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

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

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

Sandwich, Kent, England.

Patricia Ann Basford /
- Patricia Ann BASFORD

Sandwich, Kent, England.

Peter Thomas Stephenson /
- Peter Thomas STEPHENSON

Sandwich, Kent, England.

Stefan Colin John Taylor /
- Stefan Colin John TAYLOR

Sandwich, Kent, England.

Anthony Wood /
- Anthony WOOD

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 October 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/084954 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 451/04,
A61K 31/46, A61P 29/00

Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
(GB).

(21) International Application Number: PCT/GB03/01220

(74) Agents: LANE, Graham, M. et al.; Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(22) International Filing Date: 31 March 2003 (31.03.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0208071.1 8 April 2002 (08.04.2002) GB
0301575.7 23 January 2003 (23.01.2003) GB

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AI, 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, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, 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, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(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*): BASFORD, Patricia, Ann [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). STEPHENSON, Peter, Thomas [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). TAYLOR, Stefan, Colin, John [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). WOOD, Anthony [GB/GB]; Pfizer Global Research and

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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.

(54) Title: TROPANE DERIVATIVES AS CCR5 MODULATORS

(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I) wherein, X, Y, R¹, R² and R³ are as defined hereinabove. 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 diseases and conditions, and in the treatment of infection by HIV and genetically related retroviruses.

WO 03/084954 A1

TROPANE DERIVATIVES AS CCR5 MODULATORS

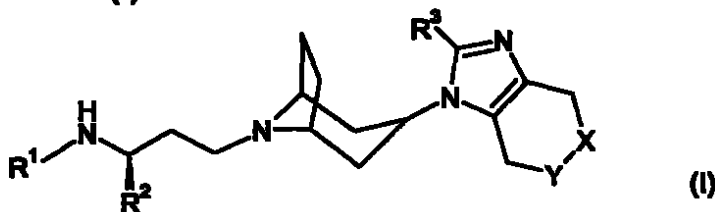
This invention relates to tropane derivatives, to processes for their preparation, to compositions containing them and to their use.

5 More particularly, the present invention relates to the use of 8-azabicyclo[3.2.1]octane derivatives in the treatment of a variety of disorders, including those in which the modulation of chemokine CCR5 receptors is implicated. Accordingly, compounds of the invention are useful in the treatment of HIV, such as HIV-1, and genetically related retroviral
10 infections (and the resulting acquired immune deficiency syndrome, AIDS), and inflammatory diseases.

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 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 and their receptors, are useful in the therapeutic treatment of such inflammatory and infectious diseases.

25 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) 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).

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



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate of derivative thereof, wherein:

X and Y are selected from CH₂ and NR⁴ such that one of X and Y is CH₂ and the other is NR⁴;

R¹ and R⁴ are independently R⁵; COR⁵; CO₂R⁵; CONR⁶R⁷; SO₂R⁵; or (C₁₋₆ alkylene)phenyl, wherein phenyl is substituted by 0 to 3 atoms or groups selected from C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylcarbonyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxy carbonyl, halogen, CF₃, OH, CN, NR⁶R⁷, COR⁷, CO₂R⁷ or CONR⁶R⁷;

R² is phenyl substituted by 0 to 3 atoms or groups selected from C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylcarbonyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxy carbonyl, halogen, CF₃, OH, CN, NR⁶R⁷, CO₂R⁷ or CONR⁶R⁷;

R³ is C₁₋₄ alkyl substituted by 0 to 3 fluorine atoms;

R⁵ is C₁₋₆ alkyl; C₂₋₆ alkenyl; C₂₋₆ alkynyl; C₃₋₇ cycloalkyl; a 5 or 6-membered aromatic heterocycle; or a 4 to 7-membered saturated heterocycle; wherein said alkyl, alkenyl, alkynyl and cycloalkyl are substituted by 0 to 3 atoms or groups selected from oxo, halogen, CF₃, OR⁷, CN, NR⁶R⁷, COR⁷, CO₂R⁷ or CONR⁶R⁷; wherein said heterocycles contain one to three heteroatoms selected from N, O or S; and wherein said heterocycles are substituted by 0 to 3 atoms or groups selected from C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylcarbonyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxy carbonyl, halogen, CF₃, OH, CN, NR⁶R⁷, COR⁷, CO₂R⁷ or CONR⁶R⁷;

R⁶ is H or R⁵;

R⁷ is H or C₁₋₆ alkyl;

or, when R⁶ and R⁷ are both attached to the same N atom, NR⁶R⁷ may also represent a 5 to 7 membered, saturated, partially unsaturated or aromatic, heterocycle containing from 0 to 2 additional heteroatoms selected from O, N or S.

In one aspect of the invention X is CH₂, NH, NC₁₋₄ alkyl, NCH₂phenyl, NCOC₁₋₄ alkyl substituted by 0 to 3 fluorine atoms, NCO₂C₁₋₄ alkyl or NSO₂C₁₋₂ alkyl.

In another aspect of the invention X is CH₂, NCOC₁₋₂ alkyl substituted by 0 or 3 fluorine atoms, or NCO₂C₁₋₄ alkyl.

In another aspect of the invention X is CH₂, NCOC₁₋₂ alkyl or NCO₂C₁₋₂ alkyl.

In another aspect of the invention Y is CH₂, NH, NC₁₋₆ alkyl, N(C₁₋₆ alkylene)phenyl, NCOC₁₋₆ alkyl substituted by 0 to 3 fluorine atoms, NCO₂C₁₋₆ alkyl or NSO₂C₁₋₆ alkyl.

In another aspect of the invention Y is CH₂, NH, NC₁₋₄ alkyl, N(C₁₋₄ alkylene)phenyl, NCOC₁₋₄ alkyl substituted by 0 to 3 fluorine atoms, NCO₂C₁₋₄ alkyl or NSO₂C₁₋₄ alkyl.

In another aspect of the invention Y is CH₂, NH, NC₁₋₄ alkyl, NCH₂phenyl, NCOC₁₋₄ alkyl substituted by 0 or 3 fluorine atoms, NCO₂C₁₋₄ alkyl or NSO₂C₁₋₂ alkyl.

In another aspect of the invention Y is CH₂, NCOC₁₋₂ alkyl, or NCO₂C₁₋₂ alkyl.

In one aspect of the invention R¹ is COR⁵ or CO₂R⁵ and R⁵ is, C₁₋₈ alkyl substituted by 0 to 3 fluorine atoms, C₃₋₇ cycloalkyl substituted by 0 to 3 fluorine atoms, C₁₋₈ alkoxy substituted by 0 to 3 fluorine atoms, or a 4 to 7-membered saturated heterocycle containing 1 to 3 heteroatoms selected from N, O or S.

In another aspect of the invention R¹ is COR⁵ or CO₂R⁵, wherein R⁵ is C₁₋₄ alkyl substituted by 0 to 3 fluorine atoms, C₃₋₅ cycloalkyl substituted by 0 to 3 fluorine atoms, or a 5 or 6-membered, N, O or S containing, saturated heterocycle.

In another aspect of the invention R¹ is COR⁵ or CO₂R⁵ and R⁵ is C₁₋₃ alkyl substituted by 0 or 3 fluorine atoms, C₃₋₄ cycloalkyl, or a 5 or 6-membered, O-containing, saturated heterocycle.

In another aspect of the invention R¹ is COC₁₋₂ alkyl or CO₂C₁₋₂ alkyl.

In another aspect of the invention R² is phenyl substituted by 0 to 3 fluorine atoms.

In another aspect of the invention R² is phenyl substituted by 0 or 1 fluorine atoms.

In another aspect of the invention R² is unsubstituted phenyl.

In another aspect of the invention R² is mono-fluoro-substituted (e.g. meta substituted) phenyl.

In another aspect of the invention R³ is C₁₋₄ alkyl.

In another aspect of the invention R³ is methyl.

The term "alkyl" as a group or part of a group 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. The term "C₃₋₇ cycloalkyl" means cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl. The term halogen means fluoro, chloro, bromo or iodo.

It is to be understood that the invention covers all combinations of particular aspects of the invention as described hereinabove, consistent with the definition of compounds of formula (I).

The compounds of formula (I) contain at least two basic centres and
5 suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, chloride, bromide, iodide, sulphate, bisulphate, nitrate, phosphate, hydrogen phosphate, acetate, fumarate, pamoate, aspartate, besylate, carbonate, bicarbonate, camsylate, D and L-lactate, D and L-tartrate, esylate, mesylate,
10 malonate, orotate, gluceptate, methylsulphate, stearate, glucuronate, 2-napsylate, tosylate, hibenzone, nicotinate, isethionate, malate, maleate, citrate, gluconate, succinate, saccharate, benzoate, esylate, and pamoate salts. For a review on suitable salts see Berge et al, J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977.

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

The compounds of formula (I) may be modified to provide pharmaceutically acceptable derivatives thereof at any of the functional groups in the compounds. It will be appreciated by those skilled in the art that
20 certain protected derivatives of compounds of formula (I), which may be made prior to a final deprotection stage, may not possess pharmacological activity as such, but may, in certain instances, be transformed after administration into or onto the body, for example by metabolism, to form compounds of formula (I) which are pharmacologically active. Such derivatives are included
25 in the term "prodrug". It will further be appreciated by those skilled in the art that certain moieties known to those skilled in the art as "pro-moieties", for example as described in "Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier) 1985, may be placed on appropriate functionalities in compounds of formula (I), also to form a "prodrug". Further, certain compounds of formula (I) may act
30 as prodrugs of other compounds of formula (I). By pharmaceutically acceptable derivatives of a compound of formula (I) is meant all protected derivatives, and prodrugs, of the compounds of formula (I).

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

35 It will be appreciated by the skilled artisan that the compounds of formula (I) may contain an additional chiral centre and therefore exist in two or more stereoisomeric forms. It will be further appreciated by the skilled

artisan that imidazole substitution of the tropane ring can be in either *endo*- or *exo*- configuration, and it is to be understood that the present invention covers both configurations. The present invention includes all the individual stereoisomers (e.g. enantiomers) of the compounds of formula (I) and, where
5 appropriate, the individual tautomeric forms thereof, together with mixtures (e.g. racemic mixtures) thereof.

Imidazole substitution of the tropane ring in the *endo*- configuration is preferred.

Separation of diastereoisomers may be achieved by conventional
10 techniques, e.g. by fractional crystallisation, chromatography or H.P.L.C. of a stereoisomeric mixture of a compound of formula (I) or a suitable salt or derivative thereof. An individual enantiomer of a compound of 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
15 suitable chiral support or by fractional crystallisation of the diastereoisomeric salts formed by reaction of the corresponding racemate with a suitable optically active acid or base, as appropriate. Alternatively, an individual enantiomer of a compound of formula (I) may be prepared by employing chiral reagents, such as chiral catalysts.

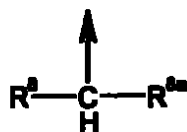
The invention also includes isotopically labelled compounds of
20 formula (I). An isotopic variation of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof is defined as one in which at least one atom is replaced by an atom having the same atomic number but an atomic mass different from the atomic mass usually
25 found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and derivatives thereof include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, sulphur, fluorine and chlorine such as ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F and ^{36}Cl , respectively. Certain isotopic
30 variations of the compounds of the formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and derivatives thereof, for example, those in which a radioactive isotope such as ^3H or ^{14}C is incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. Tritiated, i.e., ^3H , and carbon-14, i.e., ^{14}C , isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and
35 detectability. Further, substitution with isotopes such as deuterium, i.e., ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage

requirements and hence may be preferred in some circumstances. Isotopic variations of the compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and derivatives thereof of this invention can be prepared by appropriate adaptation of the general methods discussed hereinafter and the processes illustrated by the Preparations and Examples that follow.

Preferred compounds of formula (I) include the compounds of Examples 7, 13, 17, 27, 29, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 41, 44/45, 46, 49; and pharmaceutically acceptable salts, solvates or derivatives thereof.

Compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and derivatives thereof and intermediates thereto may be prepared by any method known in the art for the preparation of compounds of analogous structure, such as the methods described in WO00/38680 and WO01/90106, both publications incorporated herein by reference. In particular, the reaction conditions described in WO01/90106 for the preparation of compounds of formula (I) from compounds of formulae (XIV), (XIX) and (XXIV) therein, are suitable for use in, respectively, processes, (G), (K) and (L) herein.

In the general processes, and schemes, that follow: R^1 to R^7 , X and Y are as previously defined unless otherwise stated; R^8 and R^{8a} in formula (III.2), process (B), are such that the group

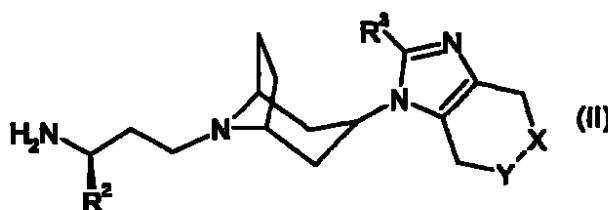


defines the desired R^5 substituent, wherein the arrow indicates the point of attachment to the compound of formula (II); Z is H, or a carboxylic acid activating group such as chloro or 1H-imidazol-1-yl; EsGp is an ester-forming group, such as C_{1-6} alkyl; Pg is an amino protecting group, such as boc; ArLg is a leaving group appropriate to aromatic nucleophilic substitution, such as those disclosed in Jerry March, *Advanced Organic Chemistry* (4th edition), Wiley Interscience, 1992, page 652 (incorporated herein by reference), e.g. F, Cl, Br, OMe or OEt; boc is t-butoxycarbonyl; DMF is N,N-dimethylformamide; DCM is dichloromethane; THF is tetrahydrofuran; Lg is a leaving group appropriate to aliphatic nucleophilic substitution, such as those disclosed in Jerry March, *ibid*, page 352 (incorporated herein by reference), including Cl, Br, I and sulfonic esters (e.g. tosylate, mesylate and triflate); WSCDI is 1-(3-

dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride;¹ DCC is N,N'-dicyclohexylcarbodiimide; HOAT is 1-hydroxy-7-azabenzotriazole; HOBt is 1-hydroxybenzotriazole hydrate; PyBOP[®] is benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate; PyBrOP is bromo-
 5 tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate; and Mukaiyama's reagent is 2-chloro-1-methylpyridinium iodide.

Compounds of formula (I) may be prepared by the following general processes.

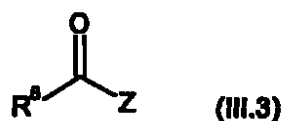
According to a first process (A) compounds of formula (I) wherein R¹ is
 10 R⁵ may be prepared by alkylating a compound of formula (II)



with a compound of formula (III.1), R⁵Lg (III.1), under conventional alkylating conditions. Conveniently, alkylation is effected under the conditions
 15 described hereinafter in connection with scheme 1, step (f).

According to a second process (B) compounds of formula (I) wherein R¹ is R⁶ may be prepared by reacting a compound of formula (II) with a compound of formula (III.2), R⁶R^{6a}C=O (III.2), under conventional conditions of reductive amination. Conveniently, reductive amination is effected under
 20 the conditions described hereinafter in connection with scheme 1, step (g).

According to a third process (C) compounds of formula (I) wherein R¹ is COR⁵ may be prepared by reacting a compound of formula (II) with a compound of formula (III.3):



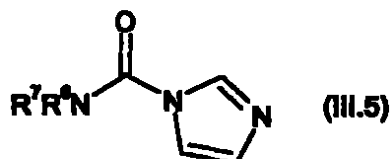
25 under conventional carboxylic acid/amine coupling conditions. Conveniently, the coupling is effected under the conditions described hereinafter in connection with scheme 1, step (k).

According to a fourth process (D) compounds of formula (I) wherein R¹ is CO₂R⁵ may be prepared by reacting a compound of formula (II) with a
 30 haloformate of formula (III.4)



under conventional coupling conditions. Conveniently, the reaction is effected under the conditions described hereinafter in connection with scheme 1 for the preparation of compounds of formula (IV) wherein R^4 is CO_2R^5 .

According to a fifth process (E) compounds of formula (I) wherein R¹ is CONR⁶R⁷ may be prepared by reacting an amine of formula (II) with an acylimidazolidine of formula (III.5)



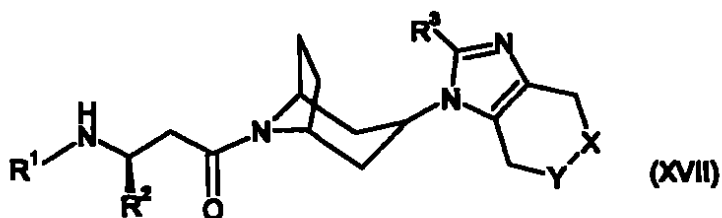
under conventional conditions. Conveniently, the reaction is effected under the conditions described hereinafter in connection with scheme 1 for the preparation of compounds of formula (IV) wherein R^4 is $CONR^6R^7$.

15 According to a sixth process (F) compounds of formula (I) wherein R¹ is SO₂R⁶ may be prepared by reacting a compound of formula (II) with a sulphonylhalide of formula (III.6)



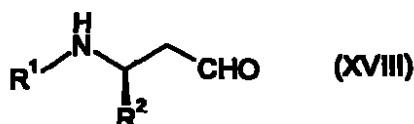
under conventional conditions. Conveniently, the reaction is effected under the conditions described hereinafter in connection with scheme 1 for the preparation of compounds of formula (IV) wherein R⁴ is SO₂R⁶.

According to another process (G) compounds of formula (I) may be
25 prepared by reduction of a compound of formula (XVII)

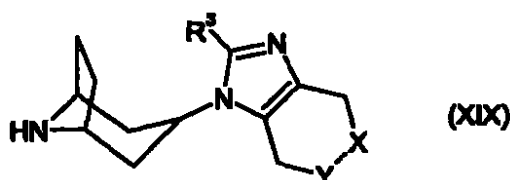


under conventional reduction conditions.

According to another process (H) compounds of formula (I) may be prepared by reductive amination of an aldehyde of formula (XVIII)

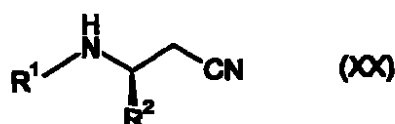


with an amine of formula (XIX)



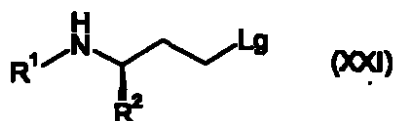
under conventional conditions. Conveniently, reductive amination is effected under the conditions described hereinafter in connection with scheme 1, step (g).

According to another process (I) compounds of formula (I) may be prepared by reductive amination of a nitrile of formula (XX)



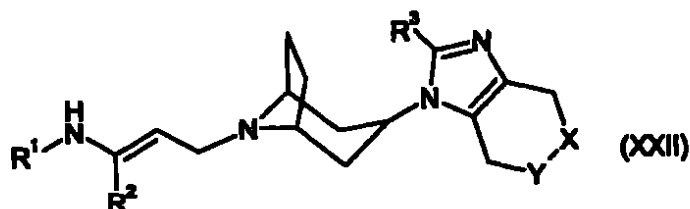
with an amine of formula (XIX) under conventional conditions. Conveniently, reductive amination is effected under the conditions described hereinafter in connection with scheme 1, step (g).

According to another process (J) compounds of formula (I) may be prepared by alkylation of an amine of formula (XIX) or a salt thereof with a compound of formula (XXI)



under conventional conditions. Conveniently, alkylation is effected under the conditions described hereinafter in connection with scheme 1, step (i).

According to another process (K) compounds of formula (I) may be prepared by asymmetric reduction of a compound of formula (XXII)



under conventional reduction conditions.

According to another process (L) compounds of formula (I) wherein R¹ is COR⁵ may be prepared from the amine of the formula (II), or a metal salt thereof (i.e. a deprotonated form), by reaction with an ester of the formula (XXIII)



under conventional conditions.

According to another process (M) compounds of formula (I) may be prepared by interconversion from another compound of formula (I). Suitable interconversions include the preparation of compounds of formula (I) wherein X or Y is NR⁵ from the corresponding compound of formula (I) wherein X or, respectively, Y, is NH. The skilled artisan will appreciate that such interconversion can be readily carried out according to methods directly analogous to those described above under processes (A) to (F), and (L).

According to another process (N) compounds of formula (I) may be prepared by deprotection of a protected derivative of a compound of formula (I).

Schemes that further illustrate general methods for the preparation of compounds of formula (I), and intermediates thereto, follow.

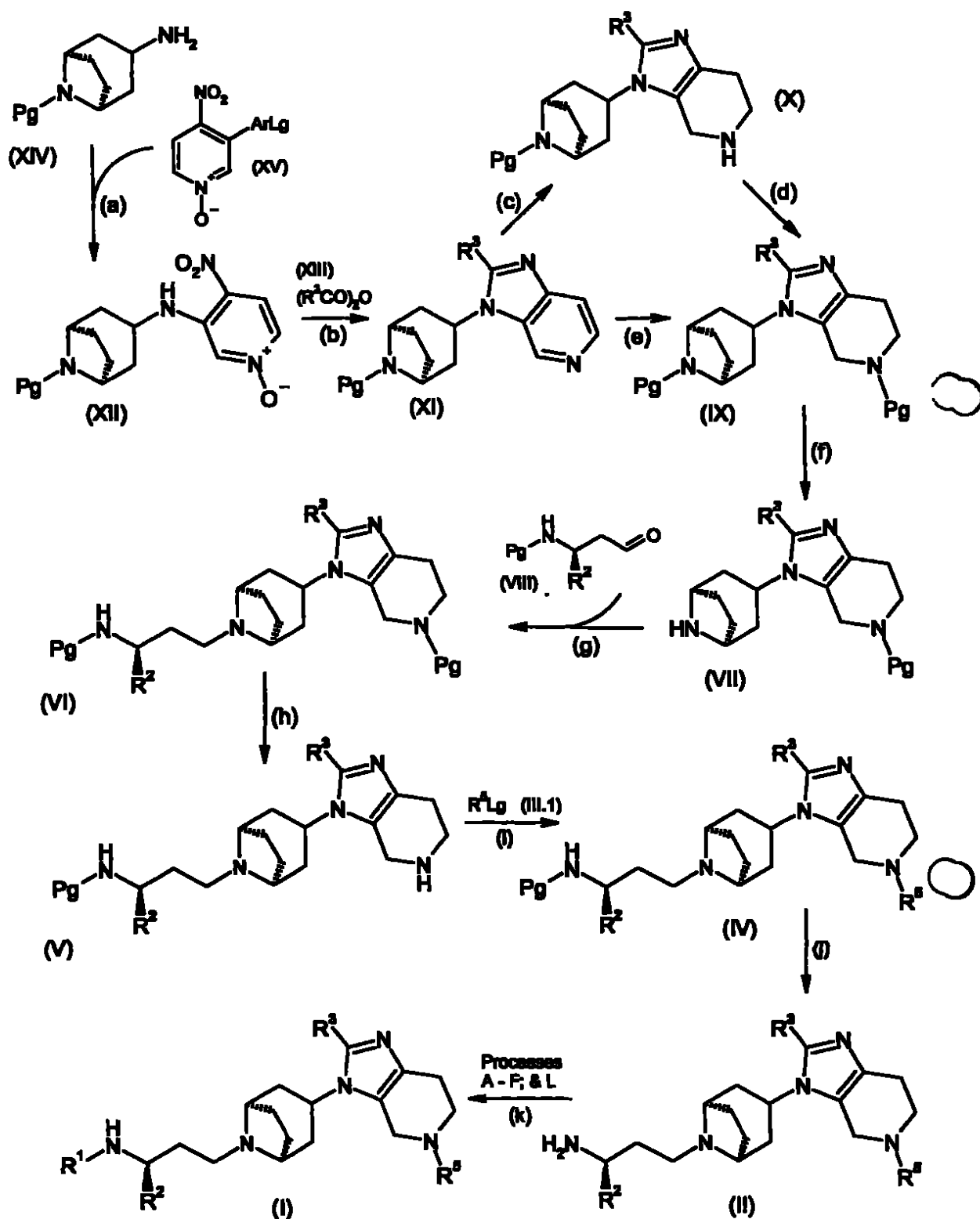
It will be appreciated by those skilled in the art that certain of the procedures described in the schemes for the preparation of compounds of formula (I) or intermediates thereto may not be applicable to some of the possible substituents.

It will be further appreciated by those skilled in the art that it may be necessary or desirable to carry out the transformations described in the

schemes in a different order from that described, or to modify one or more of the transformations, to provide the desired compound of formula (I).

It will be still further appreciated by those skilled in the art that, as illustrated in the schemes that follow, it may be necessary or desirable at any stage in the synthesis of compounds of formula (I) to protect one or more sensitive groups in the molecule so as to prevent undesirable side reactions. In particular, it may be necessary or desirable to protect amino groups. The protecting groups used in the preparation of compounds of formula (I) may be used in conventional manner. See, for example, those described in 'Protective Groups In Organic Synthesis' by Theodora W Green and Peter G M Wuts, third edition, (John Wiley and Sons, 1999), in particular chapter 7, pages 494-653 ("Protection for the Amino Group"), incorporated herein by reference, which also describes methods for the removal of such groups.

The amino protecting groups boc, benzyloxycarbonyl, benzyl and acetyl are of particular use in the preparation of compounds of formula (I) and intermediates thereto.

Scheme 1

With specific reference to scheme 1, the transformations depicted
 5 therein may be effected as follows:

- (a) Substitution of a leaving group on a nitropyridine of formula (XV) with an amine of formula (XIV) is conveniently effected in the presence of a base, such as an amine (e.g. triethylamine or *N*-ethyl-*N,N*-diisopropylamine) or an alkali metal carbonate (e.g. sodium carbonate or potassium carbonate); in a solvent, such as an alcohol (e.g. methanol or ethanol), a nitrile (e.g. acetonitrile) or an amide (e.g. DMF); and at from ambient to elevated temperature (e.g. up to about 120°C).
- (b) An imidazopyridine of formula (XI) may be prepared by reduction and *in situ* cyclisation of an amino-nitropyridine of formula (XII). The reduction is conveniently effected in the presence of a reducing agent, such as iron powder; a solvent, such as a carboxylic acid (e.g. acetic acid); and at from ambient temperature up to about 120°C. Cyclisation of the intermediate amino-aminopyridine is conveniently effected by the addition of an anhydride of formula (XIII) and at elevated temperature (e.g. about 140°C).
- (c) Reduction of an imidazopyridine of formula (XI) to an imidazopiperidine of formula (X) is conveniently effected by catalytic hydrogenation in the presence of a suitable catalyst, such as a transition metal catalyst, for instance a platinum (e.g. platinum oxide) or a palladium (e.g. palladium hydroxide or palladium on carbon) catalyst; in a solvent, such as an alcohol (e.g. methanol or ethanol) or a carboxylic acid (e.g. acetic acid); at ambient to elevated temperature (e.g. up to 80°C; and at elevated pressure, such as from 150 to 500 kPa of hydrogen (e.g. 400 kPa hydrogen).
- (d) The imidazopiperidine of formula (X) may be protected by reaction with a benzyl halide, such as benzyl bromide or benzyl chloride. The reaction is conveniently carried out in a solvent, such as an alcohol (e.g. ethanol) or a haloalkane (e.g. DCM), and at room temperature.
- (e) In an alternative to steps (c) and (d), an imidazopyridine of formula (XI) is treated with a benzyl halide, such as benzyl bromide, to give a quaternary intermediate, which is reduced under conventional conditions. Conveniently, benzyl bromide is added to an imidazopyridine of formula (XI) in the presence of a solvent, such as an alcohol (e.g. ethanol) or a haloalkane (e.g. DCM) and at ambient temperature to give a quaternary intermediate, which is then reduced by the addition of an alkali metal halide, such as sodium borohydride, under conditions of reduced temperature (e.g. about -70°C).
- (f) Where the protecting group is an acetyl protecting group or like group, its removal is conveniently effected by treatment with a base, such as an alkali metal hydroxide (e.g. sodium or potassium hydroxide) or an acid, such

as an inorganic acid (e.g. hydrochloric acid) and at elevated temperature, such as from 60-100°C.

(g) Compounds of formula (VI) are prepared by reductive amination of an aldehyde of formula (VIII) by an amine of formula (VII). Conveniently, the reaction is carried out in the presence of an acid, such as an organic acid (e.g. acetic acid); in a solvent, such as an ether (e.g. THF) or a haloalkane (e.g. DCM); using an alkali metal hydride reducing agent, such as sodium triacetoxyborohydride, sodium cyanoborohydride or sodium borohydride; and at ambient temperature.

(h) Where protection under step (d) is afforded by means of a benzyl group, its removal is conveniently effected by transfer hydrogenation using a suitable source of hydrogen, such as ammonium formate, over a transition metal catalyst, such as a palladium catalyst (e.g. palladium on carbon or palladium hydroxide on carbon), in a solvent, such as an alcohol (e.g. ethanol) and at elevated temperature, such as about 60°C.

(i) When R^4 is R^5 , compounds of formula (IV) are prepared from amines of formula (V) by alkylation with a compound of formula (III.1). Conveniently, alkylation is effected in a suitable solvent such as a haloalkane (e.g. DCM), alcohol (e.g. ethanol) or ether (e.g. THF); optionally in the presence of a base such as triethylamine or *N*-ethyl-*N,N*-diisopropylamine; and at from ambient to elevated temperature (e.g. reflux).

(j) Where the protecting group is a boc protecting group, its removal is conveniently effected in the presence of an acid, such as an inorganic acid (e.g. anhydrous HCl) or trifluoroacetic acid; in a suitable solvent, such as an ester (e.g. ethyl acetate), haloalkane (e.g. DCM) or ether (e.g. THF); and from 0°C to ambient temperature.

(k) Compounds of formula (I) may be prepared from a compound of formula (II) according to processes (A) – (F), and (L), described hereinabove.

With reference to process (C), the acid/amine coupling is conveniently effected using an acid chloride of formula (III.3); an excess of an acid acceptor such as triethylamine or *N*-ethyl-*N,N*-diisopropylamine; a solvent, such as a haloalkane (e.g. DCM) or an ether (e.g. THF); and at ambient temperature.

Alternatively, the acid/amine coupling is effected using an acid of formula (III.3) activated by reagents such as WSCDI or DCC and HOBT or HOAt; an excess of an acid acceptor such as triethylamine or *N*-ethyl-*N,N*-

diisopropylamine; a solvent, such as a haloalkane (e.g. DCM) or an ether (e.g. THF); and at ambient temperature.

In a further alternative, the acid/amine coupling is effected using an acid of formula (III.3); either PyBOP, PyBrOP or Mukalyama's reagent; an
5 excess of an acid acceptor such as triethylamine or *N*-ethyl-*N,N*-diisopropylamine; a solvent such as a haloalkane (e.g. DCM) or an ether (e.g. THF); and at ambient temperature.

It will be appreciated by those skilled in the art that one or more of the transformations described in the scheme 1 may be carried out in a different
10 order from that described, or may be modified, in order to provide the desired compound of formula (I).

In one variation of scheme 1, step (i) may be effected under conditions of reductive amination, such as those described above for step (g), employing a compound of formula (III.2).

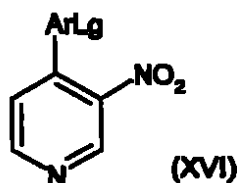
15 In another variation of scheme 1, compounds of formula (IV) wherein R^4 is COR^5 may be prepared by reacting a compound of formula (V) with a compound of formula (III.3) under conventional carboxylic acid/amine coupling, such as those described above under step (k).

In another variation of scheme 1, compounds of formula (IV) wherein
20 R^4 is CO_2R^5 are prepared by reacting a compound of formula (V) with a haloformate of formula (III.4) (e.g. a chloroformate); optionally with an acid acceptor, such as triethylamine or *N*-ethyl-*N,N*-diisopropylamine; in a solvent, such as a haloalkane (e.g. DCM) or an ether (e.g. THF); and at from 0 °C to ambient temperature.

25 In another variation of scheme 1, compounds of formula (IV) wherein R^4 is $CONR^6R^7$ may be prepared by reacting a compound of formula (V) with an acylimidazolidine of formula (III.5); optionally with an acid acceptor, such as triethylamine or *N*-ethyl-*N,N*-diisopropylamine; in a solvent, such as a haloalkane (e.g. DCM) or an ether (e.g. THF); and at from 0 °C to ambient
30 temperature.

In another variation of scheme 1, compounds of formula (IV) wherein R^4 is SO_2R^5 may be prepared by reacting a compound of formula (V) with a sulphonylhalide of formula (III.6) (e.g. a sulphonylchloride); optionally with an acid acceptor, such as triethylamine or *N*-ethyl-*N,N*-diisopropylamine; in a
35 solvent, such as a haloalkane (e.g. DCM); and at from 0 °C to ambient temperature.

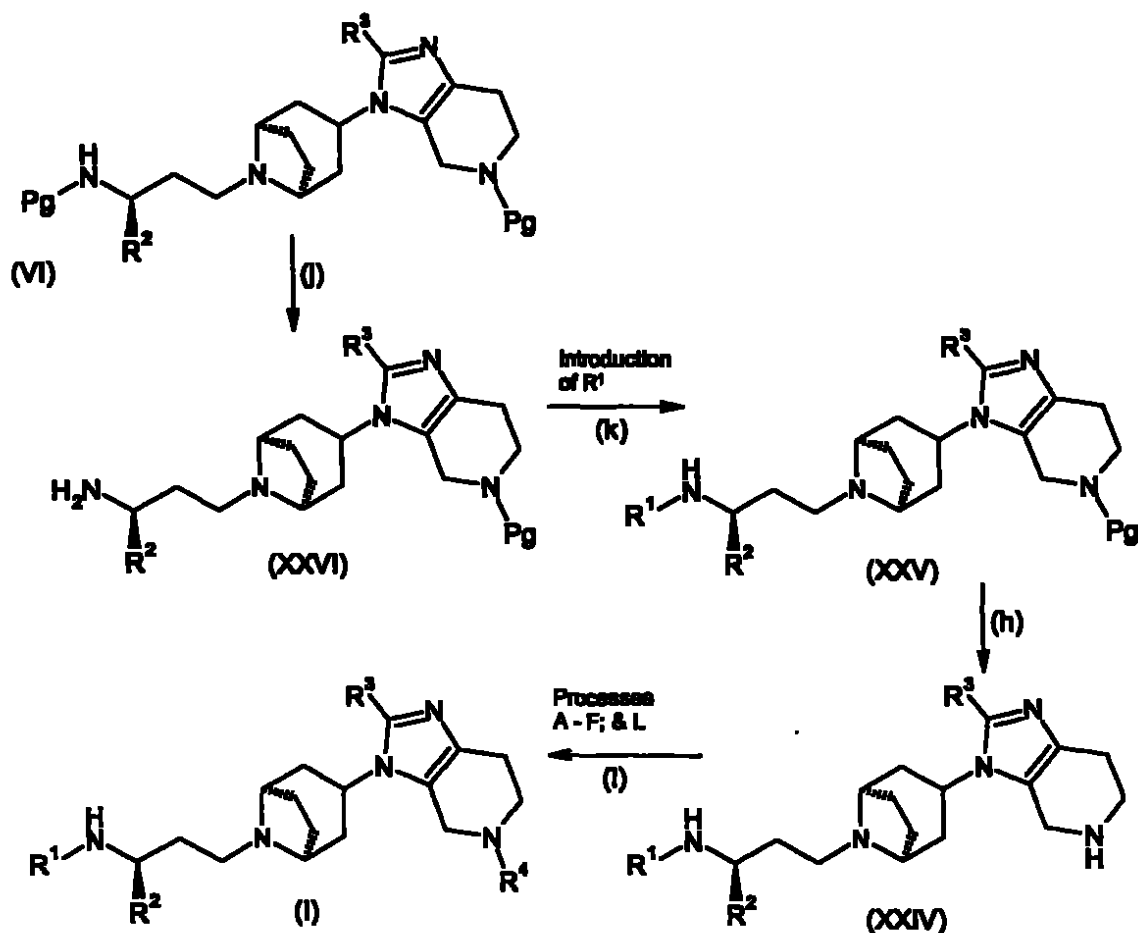
In another variation of scheme 1, compounds of formula (I) wherein X is NR^4 and Y is CH_2 may be prepared by replacing in step (a) the nitropyridine of formula (XV) with a nitropyridine of formula (XVI)



The skilled artisan will appreciate, therefore, that those formulae in Scheme 1 derived from formula (XV), including formulae (I), (II), (IV), (V), (VI), (VII), (IX), (X), (XI) and (XII), are intended to embrace the corresponding compounds derived formula (XVI).

In another variation of scheme 1, compounds of formula (I) may be prepared by carrying out steps (h) to (k) in a different order, as illustrated in scheme 1a that follows.

15 Scheme 1a



The skilled artisan will appreciate that the variations discussed just above, with respect to R^4 and step (i) of scheme 1, apply just as equally to R^1 and step (k) of scheme 1a. Likewise, with reference to the variation of scheme 1 discussed just above deriving from formula (XVI), the skilled artisan will appreciate that those formulae in Scheme 1a derived from formula (XV), including formulae (I), (VI), (XXIV), (XXV) and (XXVI), are intended to embrace the corresponding compounds derived formula (XVI).

Moreover, the skilled artisan will further appreciate that processes (A) to (F), and (L), have direct counterparts in respect of the preparation of compounds of formula (I) from a compound of formula (XXIV) wherein, respectively, R^1 is: R^5 , COR^5 , CO_2R^5 , $CONR^6R^7$ and SO_2R^5 .

Compounds of formulae (XVII), (XIX) and (XXII) are of analogous structure to compounds of formula (I), or intermediates thereto, and may be prepared by analogous methods.

Compounds of formulae (III.1) to (III.6), (VIII), (XIII) to (XVI), (XVIII), (XX), and (XXI) are either known compounds or may be prepared by conventional chemistry; see, for example: WO01/90106.

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.

The compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts, solvates and derivatives 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 states of particular interest include HIV, retroviral infections genetically related to HIV, AIDS, and inflammatory diseases.

The compounds of this invention may be used for treatment of 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 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 limited to solid organ transplants, such as heart, lung, liver, kidney and pancreas transplants (e.g. kidney and lung allografts), endometriosis, type I diabetes, renal diseases, such as glomerular disease, fibrosis, such as liver, pulmonary and renal fibrosis, chronic pancreatitis, inflammatory lung conditions, encephalitis, such as HIV encephalitis, chronic heart failure, psoriasis, stroke, obesity, CNS diseases, such as AIDS related dementias and Alzheimer's Disease, anaemia, atherosclerotic plaque, atopic dermatitis, chronic pancreatitis, cancer, such as non-Hodgkin's lymphoma, Kaposi's sarcoma, melanoma and breast cancer, and pain, such as nociceptive pain and neuropathic pain (e.g. peripheral neuropathic pain).

Infectious diseases where modulation of the CCR5 receptor is implicated include acute and chronic hepatitis B Virus (HBV) and HCV infection, bubonic, septicemic, and pneumonic plague, pox virus infection, such as smallpox, toxoplasmosis infection, mycobacterium infection, trypanosomal infection such as Chagas' Disease, pneumonia, and cytosporidiosis.

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 intervention", *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 4(4), 420-7 (August 2000).

The utility of the compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts, solvates and derivatives 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, 734-737 (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, solvates and derivatives 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); by using the intracellular calcium mobilisation assays as described by the same authors; and by their ability to inhibit binding of HIV envelope protein (gp120) to CCR5 receptors according to the procedure described in Example 1 of EP 1 118 858 A2 (pp 85-88). 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.

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-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 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, 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, lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid, glyceryl behenate and talc may be included.

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. Examples of formulations for, respectively, 5 and 10mg tablets are illustrated below:

Ingredient	% w/w
Compound of the formula (I) *	5.000
Avicel PH102	60.500
DCP Anhydrous	30.500
Explotab CLV	3.000
Magnesium Stearate ¹	1.000

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

¹ 0.5% w/w added pre roller compaction and post milling

- 10 * or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof - quantity adjusted accordingly and also with respect to drug activity

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, such as Opadry White/Opadry Clear, and are suitable packaged (e.g. in bottles or blister packs).

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 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 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, solvates and derivatives 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 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 1µg 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 1µg 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, polysorbate 60, cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol and water.

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 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.

The compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts, solvates and derivatives have the advantage that they are more selective, have a more rapid onset of action, are more potent, are better absorbed, are more stable, are more resistant to metabolism, have a reduced 'food effect', have an improved safety profile or have other more desirable properties (e.g. with respect to solubility or hygroscopicity) than the compounds of the prior art.

The compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts, solvates and derivatives may be administered alone or as part of a combination therapy. Thus 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 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 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 necessitate the use of active agents in addition to the CCR5 chemokine receptor modulating compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts, solvates and derivatives, 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 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 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 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, solvates and derivatives, *e.g.*, in order to provide immune stimulation or

to treat pain and inflammation which accompany the initial and fundamental HIV infection.

Thus, the methods of treatment and pharmaceutical compositions of the present invention may employ the compounds of formula (I) and their
5 pharmaceutically acceptable salts, solvates and derivatives 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 acceptable salts, solvates and derivatives are
10 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, solvate or derivative thereof, and one or more inhibitors of HIV protease and/or inhibitors of HIV reverse transcriptase,
15 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 didoxil; and from among the protease inhibitors, including but
20 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
25 investigational drugs from any of the above classes of inhibitors, including but not limited to FTC, PMPA, fozivudine didoxil, talviraline, S-1153, MKC-442, MSC-204, MSH-372, DMP450, PNU-140690, ABT-378, KNI-764, TMC120 and TMC125.

There is also included within the scope of the preferred embodiments of the present invention, combinations of a compound of formula (I), or a
30 pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative 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
35 various forms of interferon or interferon derivatives; fusion inhibitors, e.g., AI-D3100, T-20, T-1249, PRO-140, 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.

5 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 to administration of a member independently selected from the group consisting of: (i) a compound within the scope of formula (I) as disclosed
10 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-
15 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/trtgdlns.html>. Such standard regimens include but are not limited to an agent from the class
20 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/trtgdlns.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.

25 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/trtgdlns.html>; and (ix) a standard recommended initial
30 regimens for the therapy of patients who have failed antiretroviral therapy, e.g., see <http://hivatis.org/trtgdlns.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.

Additional combinations for use according to the invention include
35 combination of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof with another CCR5 antagonist, such as 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; a CCR1 antagonist, such as BX-471; a beta adrenoceptor agonist, such as salmeterol; a corticosteroid agonist, such as fluticasone propionate; a LTD4 antagonist, such as montelukast; a muscarinic antagonist, such as tiotropium bromide; a PDE4 inhibitor, such as cilomilast or roflumilast; a COX-2 inhibitor, such as celecoxib, valdecoxib or rofecoxib; an alpha-2-delta ligand, such as gabapentin or pregabalin; a beta-Interferon, such as REBIF; a TNF receptor modulator, such as a TNF-alpha inhibitor (e.g. adalimumab), a HMG CoA reductase inhibitor, such as a statin (e.g. atorvastatin); or an immunosuppressant, such as cyclosporin or a macrolide such as tacrolimus.

In the above-described preferred embodiment combinations of the present invention, the compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof 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 curative, palliative and prophylactic treatment.

Thus the invention provides:

- a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof;
- processes for the preparation of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof;
- a pharmaceutical composition including a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof, together with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier;
- a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof, for use as a medicament;
- a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof, for the treatment of a disorder in which the modulation of CCR5 receptors is implicated;
- a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof, for the treatment of HIV, a retroviral infection genetically related to HIV, AIDS, or an inflammatory disease;

a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative 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;

a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative 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;

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

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

the use of a compound of formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative 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;

the use of a compound of formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative 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, 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 mammalian disorder in which the modulation of CCR5 receptors is implicated which comprises treating said mammal with an effective amount of a compound of formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof;

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

5 a method of 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 which comprises treating said mammal with an effective amount of a compound of formula (I) or with a pharmaceutically acceptable
10 salt, solvate or derivative thereof;

a method of 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
15 or chronic heart failure which comprises treating said mammal with an effective amount of a compound of formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof; and

intermediates of the formulae (II), (IV), (V), (VI), (VII), (IX), (X), (XI), (XVII), (XIX), (XXII), (XXIV), (XXV), and (XXVI); the corresponding
20 intermediates obtained by replacing in step (a) the nitropyridine of formula (XV) with a nitropyridine of formula (XVI); and the corresponding deprotected derivatives thereof.

The invention is illustrated by the following Examples and Preparations in which the following further abbreviations may be used:

25 0.88 ammonia = concentrated ammonium hydroxide solution, 0.88 SG

h = hour

min = minute

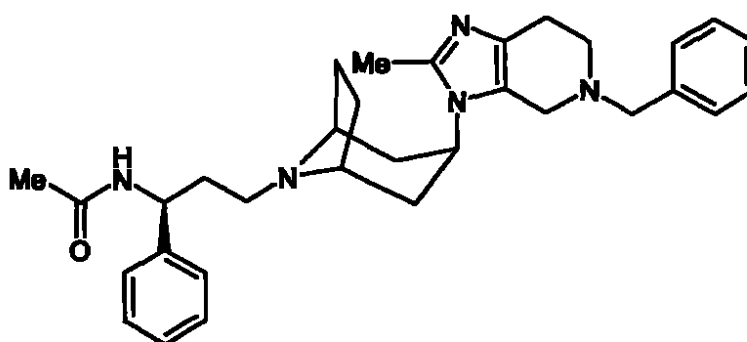
MS = mass spectrum

NMR = nuclear magnetic resonance

30 Me = methyl

Example 1

N-[(1S)-3-[3-endo-(5-Benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl]acetamide



Acetyl chloride (0.3 ml, 4.20 mmol) was added to a solution of (1S)-3-[3-endo-(5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropylamine (Preparation 13) (1.8 g, 3.84 mmol) dissolved in dichloromethane (30 ml) under nitrogen at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 2 hours, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (94 : 6 : 0.6, by volume, changing to 92 : 8 : 0.8 then 90 : 10 : 1). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (1.76 g).

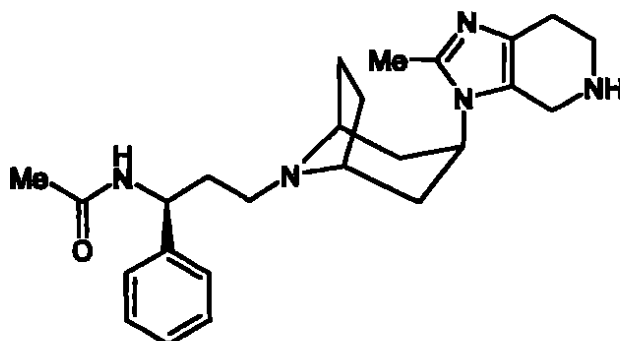
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.20-7.38 (10H, m), 6.42-6.48 (1H, d), 5.05-5.14 (1H, m), 4.23-4.37 (1H, m), 3.68 (2H, s), 3.44 (2H, s), 3.19-3.28 (2H, m), 2.81-2.89 (2H, m), 2.63-2.69 (2H, m), 2.31-2.45 (5H, m), 2.13-2.22 (2H, m), 1.82-2.02 (7H, m), 1.26-1.42 (2H, q), 1.14-1.41 (2H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+Na]⁺ 534, [M+H]⁺ 512, [M-H]⁺ 510.

Found C, 72.92; H, 8.06; N, 13.45. C₃₂H₄₁N₅O. 0.75mol H₂O requires C, 73.18; H, 8.16; N, 13.33%.

Example 2

N-((1S)-3-[3-endo-(2-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl)acetamide



20 % Palladium on carbon (0.16 g) was added to a solution of *N*-((1*S*)-3-[3-
endo-(5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-
 5 azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl)acetamide (Example 1) (0.80 g,
 1.56 mmol) dissolved in ethanol (20 ml) under nitrogen at room temperature.
 Ammonium formate (0.40 g, 6.34 mmol) was then added and the reaction
 mixture was gently refluxed for 30 minutes. A further aliquot of ammonium
 formate (0.20 g, 3.17 mmol) was then added and the solution gently refluxed
 10 for 45 minutes. The reaction mixture was cooled to room temperature and
 filtered through Arbocel® washing well with ethanol. The filtrate was
 concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash
 column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of
 dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (92 : 8 : 0.8, by
 15 volume, changing to 90 : 10 : 1). Product containing fractions were
 evaporated to afford the title compound as a white foam (0.61 g).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.20-7.38 (5H, m), 6.26-6.36 (1H, d), 5.12-5.19
 (1H, m), 4.36-4.46 (1H, m), 3.89 (2H, s), 3.27-3.37 (2H, m), 3.03-3.09 (2H,
 m), 2.52-2.63 (2H, m), 2.31-2.53 (5H, m), 2.17-2.29 (2H, m), 1.89-2.17 (7H,
 20 m), 1.40-1.59 (4H, m) ppm.

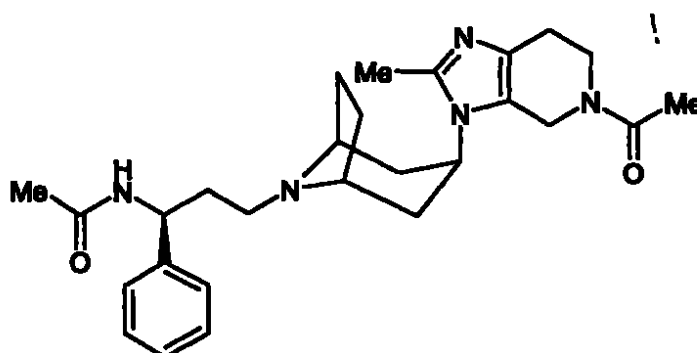
LRMS (electrospray) : *m/z* [M+Na]⁺ 444, [M+H]⁺ 422, [M-H]⁺ 420.

Found C, 67.14; H, 8.29; N, 15.62. C₂₆H₃₅N₅O. 1.5mol H₂O requires C, 66.93;
 H, 8.54; N, 15.61%.

25

Example 3

N-((1*S*)-3-[3-*endo*-(5-Acetyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-
c]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl)acetamide



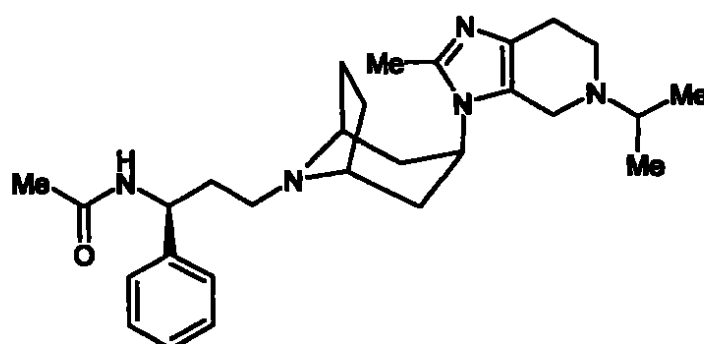
Acetyl chloride (0.015 ml, 0.173 mmol) was added to a solution of *N*-((1*S*)-3-[3-*endo*-(2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl)acetamide (Example 2) (0.066 g, 0.157 mmol) dissolved in dichloromethane (4 ml) under nitrogen at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 30 minutes, and the reaction mixture was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (5 ml). The organic phase was dried (MgSO₄) and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (94 : 6 : 0.6, by volume, changing to 92 : 8 : 0.8). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (0.069 g) which was a mixture of rotamers.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.23-7.40 (5H, m), 6.26-6.31 (0.83H, d), 6.03-6.07 (0.17H, d), 5.18-5.24 (0.17H, q), 5.12-5.18 (0.83H, q), 4.64 (2H, s), 4.37-4.59 (1H, m), 3.80-3.85 (0.34H, m), 3.64-3.69 (1.66H, t), 3.31-3.38 (2H, m), 2.60-2.66 (0.34H, m), 2.67-2.73 (1.66H, m), 2.38-2.54 (5H, m), 2.20-2.24 (2H, t), 2.18 (3H, s), 2.02-2.17 (2H, m), 2.00 (3H, s), 1.93-1.99 (2H, m), 1.42-1.64 (4H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : *m/z* [M+Na]⁺ 486, [M+H]⁺ 464, [M-H]⁺ 462.

Example 4

N-((1*S*)-3-[3-*endo*-(5-isopropyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl)acetamide



Acetic acid (0.06 ml, 1.04 mmol) was added to a stirred solution of *N*-((1*S*)-3-[3-*endo*-(2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl)acetamide (Example 2) (0.09 g, 0.21 mmol) and acetone (0.03 ml, 0.41 mmol) dissolved in dichloromethane (5 ml) under nitrogen at room temperature. Sodium triacetoxyborohydride (0.09 g, 0.42 mmol) was then added and the reaction was held at room temperature for 18 hours. A further aliquot of acetone (0.03 ml, 0.41 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (0.09 g, 0.42 mmol) was added and the reaction stirred at room temperature for a further 24 hours. The reaction mixture was partitioned between saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (10 ml) and dichloromethane (10 ml). The organic phase was removed and the aqueous phase was washed with dichloromethane (10 ml). The combined organic phases were washed with H₂O (10ml), dried (MgSO₄) and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (94 : 6 : 0.6, by volume, changing to 92 : 8 : 0.8). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (0.066 g).

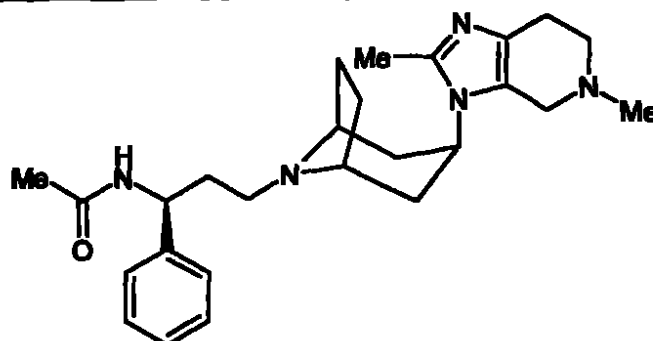
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.24-7.39 (5H, m), 6.26-6.45 (1H, d), 5.12-5.18 (1H, q), 4.31-4.43 (1H, m), 3.62 (2H, s), 3.29-3.38 (2H, m), 2.88-2.97 (1H, m), 2.75-2.81 (2H, m), 2.58-2.65 (2H, m), 2.41-2.51 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.20-2.25 (2H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.01 (3H, s), 1.91-2.00 (2H, m), 1.47-1.60 (4H, m), 1.11-1.18 (6H, d) ppm.

LRMS (electrospray) : *m/z* [M+Na]⁺ 486, [M+H]⁺ 464, [M-H]⁺ 462.

Found C, 69.93; H, 8.92; N, 14.69. C₂₈H₄₁N₅O. 1mol H₂O requires C, 69.82; H, 9.00; N, 14.54%.

Example 5

***N*-[(1*S*)-3-[3-*endo*-(2,5-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl]acetamide**



5 Sodium triacetoxyborohydride (0.50 g, 2.35 mmol) was added to a stirred solution of *N*-[(1*S*)-3-[3-*endo*-(2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl]acetamide (Example 2) (0.45 g, 1.06 mmol) and paraformaldehyde (0.064 g, 2.13 mmol) dissolved
10 In dichloromethane (4 ml) under nitrogen at room temperature, and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. Further aliquots of paraformaldehyde (0.064 g, 2.13 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (0.5 g, 2.35 mmol) were added and stirring continued for a further 24 hours. The reaction mixture was partitioned between saturated aqueous sodium
15 hydrogencarbonate solution (10 ml) and dichloromethane (10ml). The organic phase was removed and the aqueous phase was washed with dichloromethane (10 ml). The combined organic phases were washed with H₂O (10 ml), dried (MgSO₄) and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica
20 gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (92 : 8 : 0.8, by volume, changing to 90 : 10 : 0.5 then 90 : 10 : 0.6). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (0.10 g).

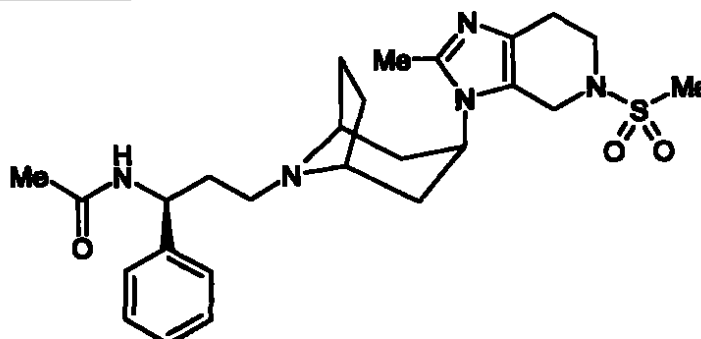
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.23-7.38 (5H, m), 6.34-6.39 (1H, d), 5.10-5.18 (1H, q), 4.35-4.44 (1H, m), 3.50 (2H, s), 3.31-3.38 (2H, m), 2.63-2.73 (4H, m), 2.37-2.51 (8H, m), 2.19-2.25 (2H, t), 1.90-2.16 (9H, m), 1.43-1.60 (2H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : *m/z* [M+H]⁺ 436, [M-H]⁺ 434.

Found C, 69.17; H, 8.62; N, 15.43. C₂₈H₃₇N₅O. 0.9mol H₂O requires C, 69.12;
30 H, 8.66; N, 15.50%.

Example 6

N-((1S)-3-[3-endo-(2-methyl-5-(methylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl)acetamide



Methanesulfonyl chloride (0.02 ml, 0.25 mmol) was added to a solution of *N*-((1*S*)-3-[3-endo-(2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl)acetamide (Example 2) (0.08 g, 0.19 mmol) and triethylamine (0.04 ml, 0.29 mmol) dissolved in dichloromethane (3ml) under nitrogen at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 18 hours, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (94 : 6 : 0.6, by volume, changing to 92 : 8 : 0.8). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a pink foam (0.065 g).

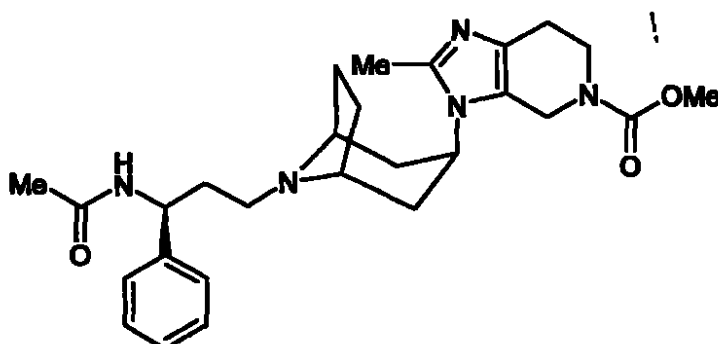
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.22-7.43 (5H, m), 6.03-6.11 (1H, d), 5.13-5.22 (1H, q), 4.38-4.48 (3H, m), 3.56-3.67 (2H, m), 3.28-3.39 (2H, m), 2.84 (3H, s), 2.70-2.78 (2H, m), 2.38-2.68 (5H, m), 2.18-2.37 (2H, m), 1.90-2.17 (7H, m), 1.52-1.68 (2H, d), 1.39-1.51 (2H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : *m/z* [M+Na]⁺ 522, [M+H]⁺ 500, [M-H]⁺ 498.

Found C, 60.68; H, 7.50; N, 13.41. C₂₉H₃₇N₅O₃S. 0.75mol H₂O requires C, 60.85; H, 7.56; N, 13.65%.

Example 7

Methyl 3-endo-[8-[(1*S*)-3-(acetamido)-3-phenylpropyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-5-carboxylate



Methyl chloroformate (0.02 ml, 0.25 mmol) was added to a solution of *N*-((1*S*)-3-[3-endo-(2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl)acetamide (Example 2) (0.08 g, 0.19 mmol) and triethylamine (0.04 ml, 0.29 mmol) dissolved in dichloromethane (3 ml) under nitrogen at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 18 hours, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (94 : 6 : 0.6, by volume, changing to 92 : 8 : 0.8). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as an off-white foam (0.075 g).

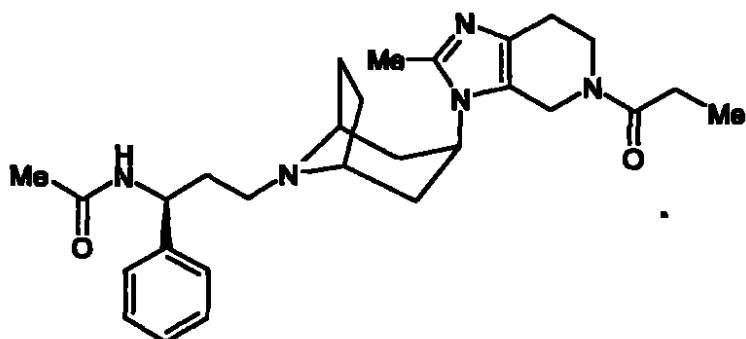
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.22-7.40 (5H, m), 6.22-6.32 (1H, m), 5.10-5.17 (1H, m), 4.47-4.57 (2H, m), 4.37-4.47 (1H, m), 3.64-3.76 (5H, m), 3.29-3.37 (2H, m), 2.59-2.68 (2H, m), 2.42-2.54 (2H, m), 2.38(3H, s), 2.18-2.28 (2H, m), 1.92-2.15 (7H, m), 1.43-1.60 (4H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : *m/z* [M+H]⁺ 480, [M-H]⁺ 478.

Found C, 65.92; H, 7.91; N, 14.20. C₂₇H₃₇N₅O₃. 0.75mol H₂O requires C, 65.76; H, 7.87; N, 14.20%.

Example 8

N-((1*S*)-3-[3-endo-(2-Methyl-5-propionyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl)acetamide



Propionyl chloride (0.02 ml, 0.23 mmol) was added to a solution of *N*-((1*S*)-3-[3-*endo*-(2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl)acetamide (Example 2) (0.08 g, 0.19 mmol) and triethylamine (0.04 ml, 0.29 mmol) dissolved in dichloromethane (3 ml) under nitrogen at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 18 hours and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (94 : 6 : 0.6, by volume, changing to 92 : 8 : 0.8). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (0.078 g) which was a mixture of rotamers.

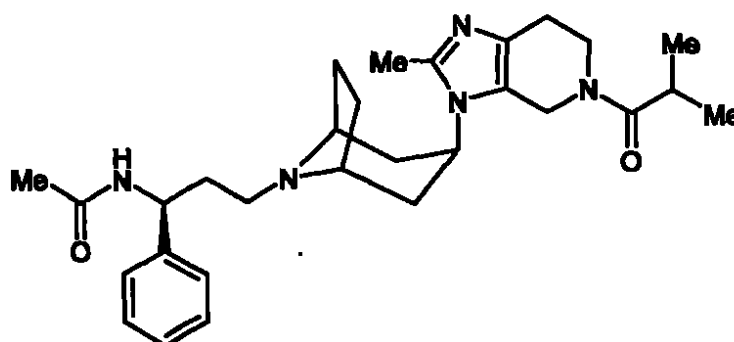
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.22-7.38 (5H, m), 6.28-6.36 (0.8H, d), 6.03-6.08 (0.2H, d), 5.10-5.18 (1H, q), 4.66 (2H, s), 4.37-4.43 (1H, m), 3.82-3.86 (0.4H, m), 3.64-3.73 (1.6H, t), 3.28-3.39 (2H, m), 2.58-2.72 (2H, m), 2.32-2.52 (7H, m), 2.18-2.28 (2H, t), 2.02-2.16 (2H, m), 1.92-2.01 (5H, m), 1.47-1.64 (4H, m), 1.15-1.20 (3H, t) ppm.

LRMS (electrospray) : *m/z* [M+Na]⁺ 500, [M+H]⁺ 478, [M-H]⁺ 476.

Found C, 68.72; H, 8.30; N, 14.29. C₂₈H₃₀N₅O₂ · 0.75mol H₂O requires C, 68.47; H, 8.31; N, 14.26%.

Example 9

N-((1*S*)-3-[3-*endo*-(5-isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl)acetamide



Isobutyryl chloride (0.025 ml, 0.24 mmol) was added to a solution of *N*-((1*S*)-3-[3-*endo*-(2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl)acetamide (Example 2) (0.08 g, 0.19 mmol) and triethylamine (0.04 ml, 0.29 mmol) dissolved in dichloromethane (3 ml) under nitrogen at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 18 hours and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (94 : 6 : 0.6, by volume, changing to 92 : 8 : 0.8). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (0.078 g) which was a mixture of rotamers.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.22-7.38 (5H, m), 6.28-6.34 (0.9H, d), 6.03-6.09 (0.1H, m), 5.18-5.25 (0.1H, m), 5.09-5.17 (0.9H, q), 4.67 (2H, s), 4.52-4.61 (0.1H, m), 4.38-4.52 (0.9H, m), 3.79-3.86 (0.2H, m), 3.70-3.77 (1.8H, t), 3.28-3.37 (2H, m), 2.58-2.74 (2H, m), 2.35-2.50 (5H, m), 2.16-2.28 (2H, t), 2.02-2.15 (2H, m), 1.98 (3H, s), 1.87-1.97 (2H, m), 1.45-1.65 (4H, m), 1.10-1.20 (6H, d) ppm.

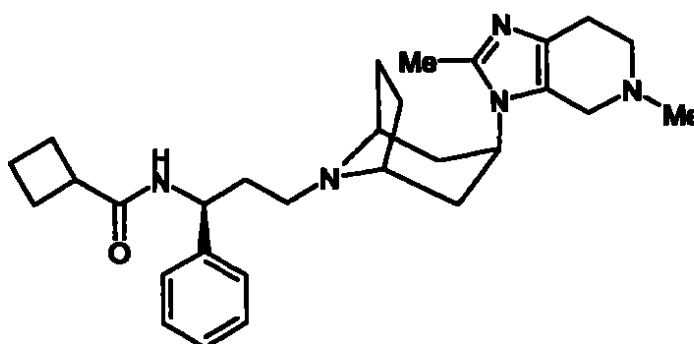
LRMS (electrospray) : *m/z* [M+Na]⁺ 514, [M+H]⁺ 492, [M-H]⁺ 490.

Found C, 69.57; H, 8.53; N, 14.08. C₂₈H₄₁N₅O₂. 0.5mol H₂O requires C, 69.57; H, 8.46; N, 13.99%.

25

Example 10

N-((1*S*)-3-[3-*endo*-(2,5-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl)cyclobutanecarboxamide



Cyclobutylcarbonyl chloride (0.03 ml, 0.26 mmol) was added to a solution of
 (1S)-3-[3-endo-(2,5-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)-
 8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropylamine (Preparation 14) (0.085 g,
 0.22 mmol) and triethylamine (0.04 ml, 0.29 mmol) dissolved in
 dichloromethane (3 ml) under nitrogen at room temperature. The reaction
 was stirred at room temperature for one hour, and the solvent was removed
 under reduced pressure. The residue was purified by flash column
 chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of
 dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (94 : 6 : 0.6, by
 volume, changing to 92 : 8 : 0.8 then 90 : 10 : 1). Product containing
 fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam
 (0.089 g).

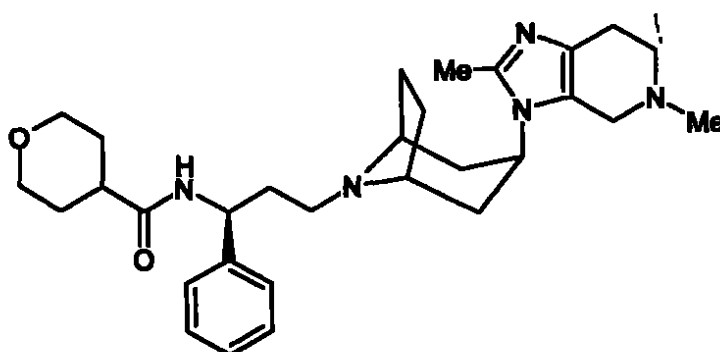
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.21-7.37 (5H, m), 6.01-6.07 (1H, d), 5.08-5.15
 (1H, q), 4.32-4.43 (1H, m), 3.52 (2H, s), 3.25-3.37 (2H, m), 2.92-3.02 (1H, m),
 2.62-2.73 (4H, m), 2.36-2.50 (8H, m), 2.00-2.34 (8H, m), 1.82-1.99 (4H, m),
 1.42-1.58 (4H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 476, [M-H]⁺ 474.

Found C, 71.94; H, 8.79; N, 14.46. C₂₉H₄₁N₅O. 0.5mol H₂O requires C, 71.87;
 H, 8.73; N, 14.45%.

Example 11

N-((1S)-3-[3-endo-(2,5-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-
 3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl)tetrahydropyran-4-
 carboxamide



1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.05 g, 0.26 mmol) was added to a solution of tetrahydropyran-4-carboxylic acid (0.03 g, 0.23 mmol), (1*S*)-3-[3-*endo*-(2,5-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropylamine (Preparation 14) (0.08 g, 0.20 mmol), triethylamine (0.04 ml, 0.29 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (0.04 g, 0.26 mmol) dissolved in dichloromethane (3 ml) under nitrogen at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 18 hours, and the reaction mixture then partitioned between dichloromethane (10 ml) and saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (10 ml). The organic phase was dried (MgSO₄) and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (94 : 6 : 0.6, by volume, changing to 92 : 8 : 0.8 then 90 : 10 : 1). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (0.098 g).

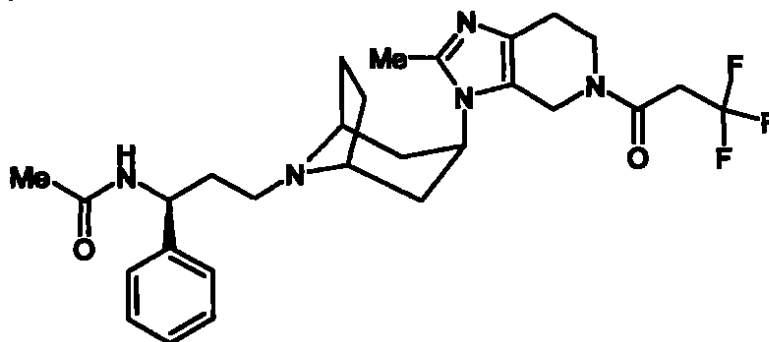
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.33-7.39 (2H, m), 7.23-7.32 (3H, m), 5.88-5.96 (1H, d), 5.08-5.17 (1H, q), 4.35-4.43 (1H, m), 3.97-4.03 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.28-3.44 (4H, m), 2.68-2.73 (2H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.27-2.44 (6H, m), 2.17-2.22 (2H, t), 2.01-2.07 (2H, m), 1.93-2.00 (2H, m), 1.68-1.82 (2H, m), 1.43-1.56 (4H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 506.

Found C, 69.41; H, 8.64; N, 13.50. C₃₀H₄₃N₅O₂. 0.75mol H₂O requires C, 69.40; H, 8.64; N, 13.49%.

Example 12

N-((1S)-3-[3-endo-(2-Methyl-5-(3,3,3-trifluoropropanoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-1-phenylpropyl]acetamide



5

1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.05 g, 0.26 mmol) was added to a solution of 3,3,3-trifluoropropanoic acid (0.027 g, 0.21 mmol), N-((1S)-3-[3-endo-(2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-1-phenylpropyl]acetamide (Example 2) (0.08 g, 0.19 mmol), triethylamine (0.04 ml, 0.29 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (0.04 g, 0.26 mmol) dissolved in dichloromethane (3 ml) under nitrogen at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours, and then partitioned between dichloromethane (10 ml) and saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (10 ml). The organic phase was dried (MgSO₄) and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol (92 : 8, by volume, changing to 90 : 10, 85 : 15 then 80 : 200). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (0.089 g).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.21-7.39 (5H, m), 6.17-6.31 (1H, m), 5.10-5.18 (1H, q), 4.71 (2H, s), 4.46-4.83 (1H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.26-3.48 (4H, m), 2.70-2.76 (1.5H, m), 2.63-2.69 (0.5H, m), 2.44-2.48 (2H, m), 2.42 (0.66H, s), 2.41 (2.33H, s), 2.20-2.37 (2H, m), 1.92-2.19 (7H, m), 1.59-1.62 (2H, m), 1.45-1.61 (2H, m) ppm.

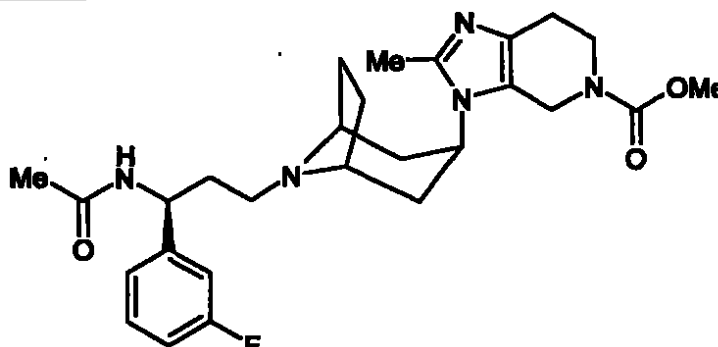
LRMS (electrospray) : m/z [M+Na]⁺ 554, [M+H]⁺ 532, [M-H]⁺ 530.

Found C, 60.96; H, 6.80; N, 12.65. C₂₈H₃₈F₃N₅O₂. 1mol H₂O requires C, 61.19; H, 6.97; N, 12.74%.

30

Example 13

Methyl 3-endo-[8-[(3*S*)-3-(acetamido)-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-5-carboxylate



5

Acetyl chloride (0.026 g, 0.34 mmol) was added to a solution of methyl 3-endo-[8-[(3*S*)-3-amino-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-5-carboxylate

10 (Preparation 21) (0.14 g, 0.31 mmol) and *N*-ethyl-*N,N*-diisopropylamine (0.043 g, 0.34 mmol) dissolved in dichloromethane (16 ml) under nitrogen at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 18 hours and quenched with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (20 ml). The product was extracted from the organic phase with 2N HCl (3 x

15 3 ml) and the aqueous phase was basified to pH 10 using 2N NaOH. This was then extracted with dichloromethane (3 x 5 ml) and the combined organic extracts were dried (MgSO₄). The solvent was removed under reduced pressure to afford the title compound as an off-white solid (0.132 g).

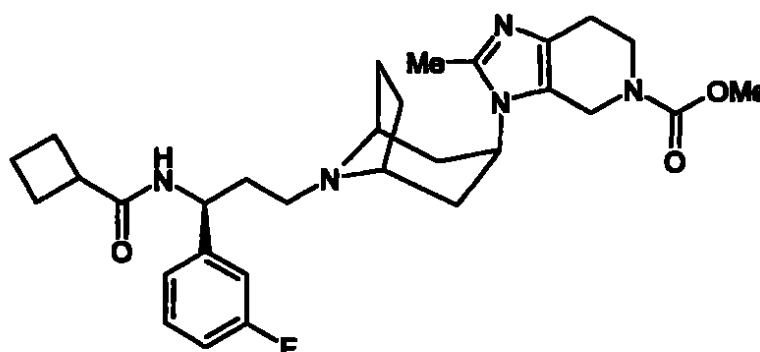
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.23-7.31 (1H, m), 7.02-7.08 (1H, d), 6.88-6.97 (2H, m), 6.43-6.49 (1H, d), 5.08-5.15 (1H, m), 4.43-4.58 (2H, m), 4.32-4.42 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.58-3.68 (2H, m), 3.25-3.36 (2H, m), 2.57-2.63 (2H, m), 2.39-2.52 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.16-2.23 (2H, t), 1.97-2.12 (5H, m), 1.83-1.96 (2H, m), 1.41-1.63 (4H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 498, [M-H]⁺ 496.

25

Example 14

Methyl 3-endo-[8-[(3*S*)-3-[(cyclobutylcarbonyl)amino]-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-5-carboxylate



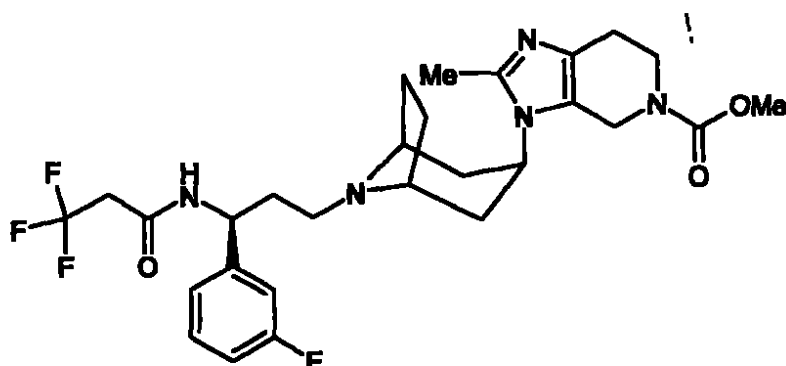
Cyclobutylcarbonyl chloride (0.04g, 0.34 mmol) was added to a solution of methyl
 3-endo-{8-[(3S)-3-amino-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-
 5 azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-
 c]pyridine-5-carboxylate (Preparation 21) (0.14 g, 0.31 mmol) and *N*-ethyl-
N,N-diisopropylamine (0.043 g, 0.34 mmol) dissolved in dichloromethane
 (16 ml) under nitrogen at room temperature. The reaction was stirred at room
 temperature for 18 hours and quenched with saturated aqueous sodium
 10 hydrogencarbonate solution (20 ml). The product was extracted from the
 organic phase with 2N HCl (3 x 3 ml) and the aqueous phase was basified to
 pH 10 using 2N NaOH. This was then extracted with dichloromethane (3 x
 5 ml) and the combined organic extracts were dried (MgSO₄). The solvent
 was removed under reduced pressure to afford the title compound as an off-
 white solid (0.132 g).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.22-7.32 (1H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 6.87-6.99
 (2H, m), 6.04-6.16 (1H, m), 5.03-5.15 (1H, m), 4.45-4.56 (2H, m), 4.32-4.44
 (1H, m), 3.57-3.75 (5H, m), 3.24-3.35 (2H, m), 2.92-3.02 (1H, m), 2.56-2.64
 (2H, m), 2.34-2.52 (5H, m), 1.98-2.32 (6H, m), 1.79-1.96 (4H, m), 1.40-1.67
 20 (6H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 538, [M-H]⁺ 536.

Example 15

Methyl 3-endo-(8-[(3S)-3-(3-fluorophenyl)-3-[(3,3,3-
 25 trifluoropropanoyl)amino]propyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-
tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate



3,3,3-Trifluoropropanoic acid (0.043 g, 0.34 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (0.056 g, 0.37 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.076 g, 0.4 mmol) and methyl 3-*endo*-(8-[(3*S*)-3-amino-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-5-carboxylate (Preparation 21) (0.14 g, 0.31 mmol) were dissolved in dichloromethane (16 ml) under nitrogen at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 18 hours and quenched with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (20 ml). The organic phase was removed and dried (MgSO₄). The solvent was removed under reduced pressure to afford the title compound as an off-white solid (0.136 g).

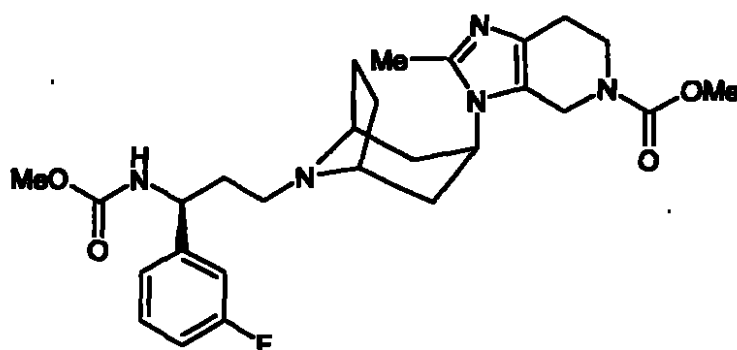
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.23-7.32 (1H, m), 7.02-7.07 (1H, d), 6.92-6.97 (2H, m), 6.57-6.69 (1H, m), 5.14-5.22 (1H, m), 4.45-4.56 (2H, m), 4.12-4.23 (1H, m), 3.60-3.72 (5H, m), 3.26-3.36 (2H, m), 2.99-3.14 (2H, q), 2.56-2.62 (2H, m), 2.38-2.50 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.18-2.28 (2H, m), 2.01-2.13 (2H, m), 1.82-1.99 (2H, m), 1.41-1.65 (4H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 566, [M-H]⁺ 564.

20

Example 16

Methyl 3-*endo*-(8-[(3*S*)-3-(3-fluorophenyl)-3-[(methoxycarbonyl)amino]propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-5-carboxylate



Methyl chloroformate (0.032 g, 0.34 mmol) was added to a solution of methyl
 3-endo-[8-[(3S)-3-amino-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-
 5 yl]-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate
 (Preparation 21) (0.14 g, 0.31 mmol) and *N*-ethyl-*N,N*-diisopropylamine
 (0.043 g, 0.34 mmol) dissolved in dichloromethane (16 ml) under nitrogen at
 room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 18 hours
 and quenched with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution
 10 (20 ml). The organic phase was removed and dried (MgSO₄). The solvent
 was removed under reduced pressure to afford the title compound as an off-
 white solid (0.125 g).

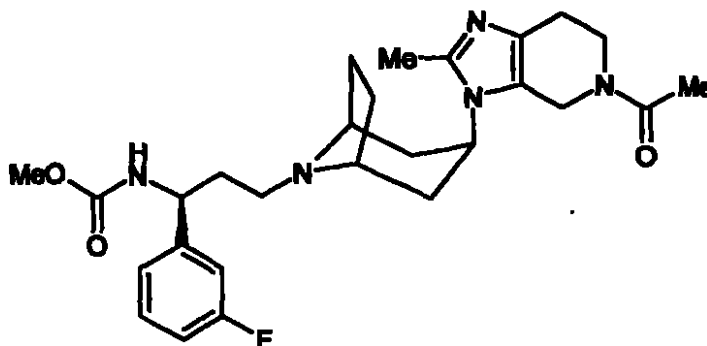
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.32-7.42 (1H, m), 7.23-7.32 (1H, m), 7.00-7.05
 (1H, d), 6.95-7.00 (1H, d), 6.86-6.95 (1H, t), 4.82-4.92 (1H, m), , 4.36-4.60
 15 (3H, m), 3.58-3.73 (8H, m), 3.36-3.45 (1H, m), 3.23-3.32 (1H, m), 2.46-2.63
 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.18-2.24 (2H, m), 1.92-2.18 (4H, m), 1.45-1.76 (4H, m)
 ppm.

LRMS (electrospray) : *m/z* [M+H]⁺ 514, [M-H]⁺ 512.

20

Example 17

Methyl (1S)-3-[3-endo-(5-acetyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-
 c]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propylcarbamate



Methyl chloroformate (0.033 g, 0.35 mmol) was added to a solution of (1*S*)-3-[3-*endo*-(5-acetyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propylamine (Preparation 20) (0.14 g, 0.2 mmol) and *N*-ethyl-*N,N*-diisopropylamine (0.045 g, 0.35 mmol) dissolved in dichloromethane (16 ml) under nitrogen at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 18 hours and quenched with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (10 ml). The product was extracted from the organic phase with 2N HCl (3 x 3 ml) and the aqueous phase was basified to pH 10 using 2N NaOH. This was then extracted with dichloromethane (3 x 5 ml) and the combined organic extracts were dried (MgSO₄). The solvent was removed under reduced pressure to afford the title compound as an off-white solid (0.133 g).

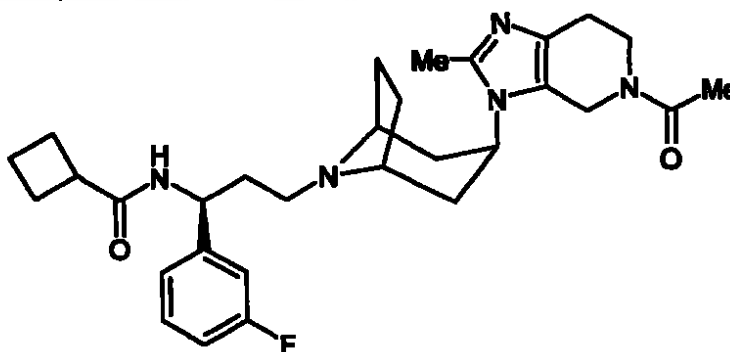
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.33-7.43 (1H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 7.01-7.05 (1H, d), 6.93-6.99 (1H, d), 6.86-6.91 (1H, t), 4.82-4.92 (1H, m), , 4.65 (2H, s), 4.37-4.52 (1H, m), 3.56-3.66 (5H, m), 3.36-3.46 (1H, m), 3.25-3.36 (1H, m), 2.45-2.63 (2H, t), 2.40 (3H, s), 2.18-2.26 (2H, t), 2.15 (3H, s), 1.91-2.10 (2H, m), 1.49-1.77 (6H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 498, [M-H]⁺ 496.

20

Example 18

N-(1*S*)-3-[3-*endo*-(5-Acetyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propylcyclobutanecarboxamide



25

Cyclobutylcarbonyl chloride (0.041 g, 0.35 mmol) was added to a solution of (1*S*)-3-[3-*endo*-(5-acetyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propylamine (Preparation 20) (0.14 g, 0.2 mmol) and *N*-ethyl-*N,N*-diisopropylamine (0.045 g, 0.35 mmol) dissolved in dichloromethane (16 ml) under nitrogen at room

30

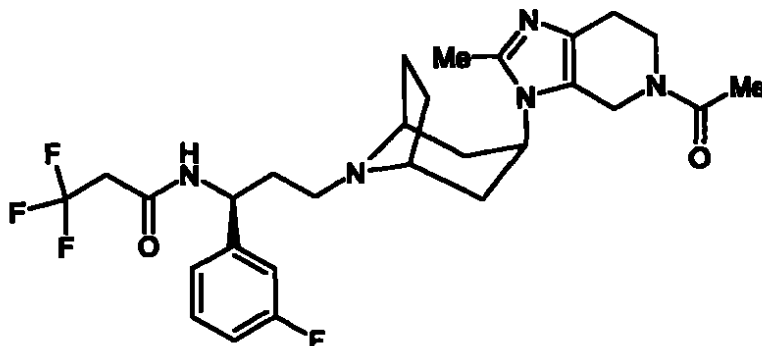
temperature. The reaction was stirred at room temperature for 18 hours and quenched with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (10 ml). The product was extracted from the organic phase with 2N HCl (3 x 3 ml) and the aqueous phase was basified to pH 10 using 2N NaOH. This was then extracted with dichloromethane (3 x 5 ml) and the combined organic extracts were dried (MgSO₄). The solvent was removed under reduced pressure to afford the title compound as a white foam (0.124 g) which was a mixture of rotamers.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.22-7.29 (1H, m), 7.02-7.07 (1H, d), 6.87-6.97 (2H, m), 6.09-6.13 (0.83H, d), 5.82-5.86 (0.17H, d), 5.15-5.22 (0.17H, m), 5.03-5.13 (0.83H, m), 4.62 (2H, s), 4.35-4.57 (1H, m), 3.73-3.87 (0.34H, m), 3.60-3.67 (1.66H, t), 3.25-3.34 (2H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 2.55-2.68 (2H, m), 2.35-2.51 (5H, m), 2.00-2.25 (13H, m), 21.80-1.98 (2H, m), 1.56-1.67 (2H, m), 1.40-1.56 (2H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 522, [M-H]⁺ 520.

Example 19

N-[(1S)-3-[3-endo-(5-Acetyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl]-3,3,3-trifluoropropanamide



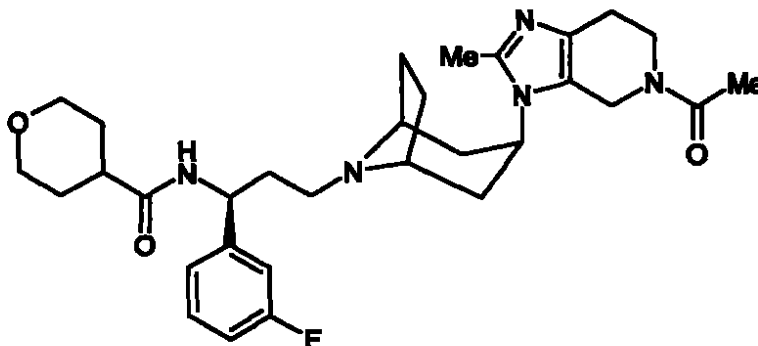
3,3,3-Trifluoropropanoic acid (0.045 g, 0.35 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (0.058 g, 0.38 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.079 g, 0.41 mmol) and (1S)-3-[3-endo-(5-acetyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propylamine (Preparation 20) (0.140 g, 0.31 mmol) were dissolved in dichloromethane (16 ml) under nitrogen at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 18 hours and quenched with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (20 ml). The organic

phase was removed and dried (MgSO_4). The solvent was removed under reduced pressure to afford the title compound as an off-white solid (0.136 g) which was a mixture of rotamers.

- ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ : 7.22-7.33 (1H, m), 7.02-7.07 (1H, d), 6.92-6.98 (2H, m), 6.66-6.72 (0.85H, d), 6.36-6.42 (0.15H, d), 5.27-5.34 (0.15H, m), 5.13-5.19 (0.85H, m), 4.61 (2H, s), 4.35-4.53 (1H, m), 3.68-3.88 (0.3H, m), 3.60-3.66 (1.7H, t), 3.25-3.37 (2H, m), 2.62-2.67 (1.7H, m), 2.53-2.61 (0.3H, m), 2.35-2.50 (5H, m), 2.17-2.25 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.00-2.11 (2H, m), 1.82-1.99 (2H, m), 1.56-1.65 (2H, m), 1.40-1.57 (2H, m) ppm.
- LRMS (electrospray) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 550, $[\text{M}-\text{H}]^+$ 548.

Example 20

- N*-[*(1S)*-3-[3-*endo*-(5-Acetyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl]tetrahydro-
-pyran-4-carboxamide



- Tetrahydropyran-4-carboxylic acid (0.046 g, 0.35 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (0.058 g, 0.38 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.079 g, 0.41 mmol) and (*1S*)-3-[3-*endo*-(5-acetyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propylamine (Preparation 20) (0.14 g, 0.31 mmol) were dissolved in dichloromethane (16 ml) under nitrogen at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 18 hours and quenched with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (20 ml). The organic phase was removed and dried (MgSO_4). The solvent was removed under reduced pressure to afford the title compound as an off-white solid (0.145 g) which was a mixture of rotamers.

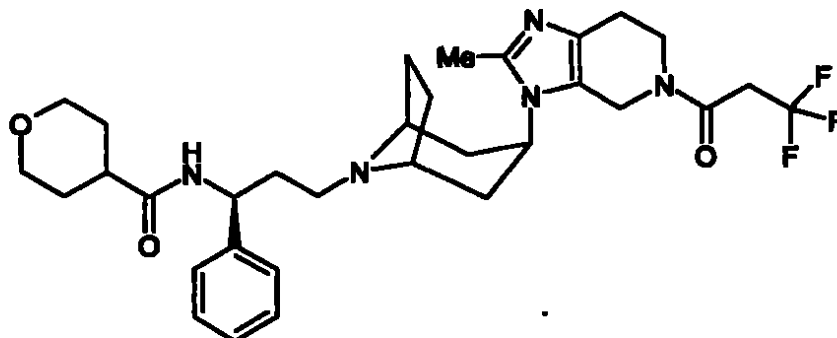
- ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ : 7.22-7.35 (1H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 6.88-7.01 (2H, m), 5.93-6.04 (0.85H, d), 5.75-5.82 (0.15H, d), 5.16-5.25 (0.15H, m),

5.04-5.15 (0.85H, q), 4.62 (2H, s), 4.33-4.57 (1H, m), 3.92-4.02 (2H, m), 3.73-3.89 (0.3H, m), 3.60-3.71 (1.7H, m), 3.22-3.42 (4H, m), 2.36-2.48 (2H, m), 2.23-2.57 (7H, m), 2.12-2.23 (5H, m), 1.97-2.10 (2H, m), 1.84-1.96 (2H, m), 1.39-1.84 (7H, m) ppm.

5 LRMS (electrospray) : m/z $[M+H]^+$ 552, $[M-H]^+$ 550.

Example 21

N-((1*S*)-3-[3-*endo*-2-Methyl-5-(3,3,3-trifluoropropanoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl)tetrahydro-pyran-4-carboxamide



1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.035 g, 0.18 mmol) was added to a solution of tetrahydropyran-4-carboxylic acid (0.022 g, 0.17 mmol), (1*S*)-3-[3-*endo*-2-methyl-5-(3,3,3-trifluoropropanoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropylamine (Preparation 24) (0.075 g, 0.15 mmol), triethylamine (0.03 ml, 0.22 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (0.027 g, 0.18 mmol) dissolved in dichloromethane (3 ml) under nitrogen at room temperature and stirred for 18 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (95 : 5 : 0.5, by volume, changing to 92 : 8 : 0.5). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (0.075 g) which was a mixture of rotamers.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ : 7.32-7.38 (2H, m), 7.23-7.32 (3H, m), 5.82-5.89 (0.85H, d), 5.66-5.72 (0.15H, d), 5.39-5.45 (0.15H, m), 5.11-5.17 (0.85H, q), 4.70 (1.7H, s), 4.67 (0.3H, s), 4.39-4.55 (1H, m), 3.93-4.04 (2H, m), 3.72-3.80 (0.3H, m), 3.65-3.71 (1.7H, m), 3.25-3.43 (6H, m), 2.62-2.74 (2H, m), 2.15-

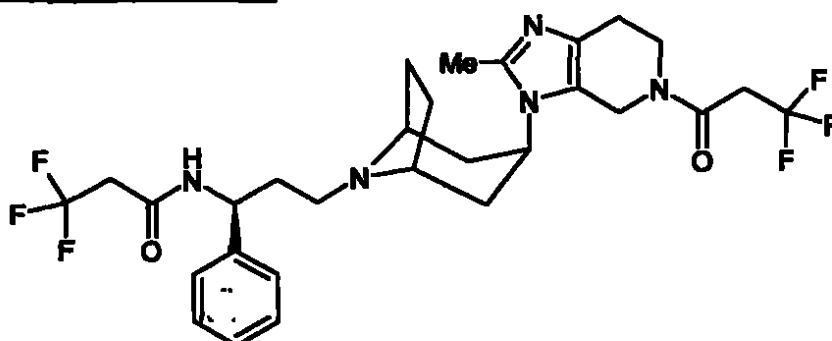
2.50 (8H, m), 2.00-2.13 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 1.64-1.84 (4H, m), 1.43-1.63 (4H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z $[M+H]^+$ 602, $[M-H]^+$ 600.

Found C, 62.85; H, 7.10; N, 11.42. $C_{32}H_{42}F_3N_5O_3$. 0.5mol H_2O requires C, 62.93; H, 7.10; N, 11.47%.

Example 22

3,3,3-Trifluoro-N-((1S)-3-(3-endo-[2-methyl-5-(3,3,3-trifluoropropanoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-1-phenylpropyl)propanamide



1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.035 g, 0.18 mmol) was added to a solution of 3,3,3-trifluoropropanoic acid (0.022 g, 0.17 mmol), (1S)-3-(3-endo-[2-methyl-5-(3,3,3-trifluoropropanoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-1-phenylpropylamine (Preparation 24) (0.075 g, 0.15 mmol), triethylamine (0.03 ml, 0.22 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (0.027 g, 0.18 mmol) dissolved in dichloromethane (3 ml) under nitrogen at room temperature and stirred for 18 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (95 : 5 : 0.5, by volume, changing to 92 : 8 : 0.5). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (0.075 g) which was a mixture of rotamers.

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ : 7.32-7.38 (2H, m), 7.22-7.31 (3H, m), 6.39-6.47 (0.8H, d), 6.08-6.18 (0.2H, d), 5.51-5.59 (0.2H, q), 5.18-5.25 (0.8H, q), 4.70 (1.6H, s), 4.66 (0.4H, s), 4.40-4.55 (1H, m), 4.06-4.16 (0.2H, m), 3.63-3.71 (1.8H, t), 3.25-3.36 (4H, m), 3.00-3.14 (2H, m), 2.58-2.72 (2H, m), 2.36-2.50

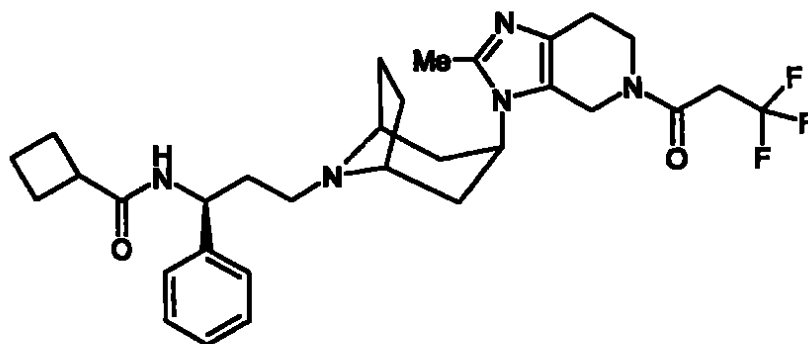
(5H, m), 2.18-2.35 (2H, m), 2.01-2.17 (2H, m), 1.94-2.01 (2H, m), 1.43-1.63 (4H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z $[M+H]^+$ 600, $[M-H]^+$ 598.

Found C, 57.51; H, 5.91; N, 11.47. $C_{29}H_{35}F_6N_5O_2$. 0.25mol H_2O requires C, 57.66; H, 5.92; N, 11.59%.

Example 23

N-(1*S*)-3-{3-*endo*-[2-Methyl-5-(3,3,3-trifluoropropanoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl)cyclobutanecarboxamide



Cyclobutylcarbonyl chloride (0.02 ml, 0.17 mmol) was added to a solution of (1*S*)-3-{3-*endo*-[2-methyl-5-(3,3,3-trifluoropropanoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropylamine (Preparation 24) (0.075 g, 0.15 mmol) and triethylamine (0.03 ml, 0.22 mmol) dissolved in dichloromethane (3 ml) under nitrogen at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 1.5 hours, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (95 : 5 : 0.5, by volume, changing to 92 : 8 : 0.5). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (0.068 g) which was a mixture of rotamers.

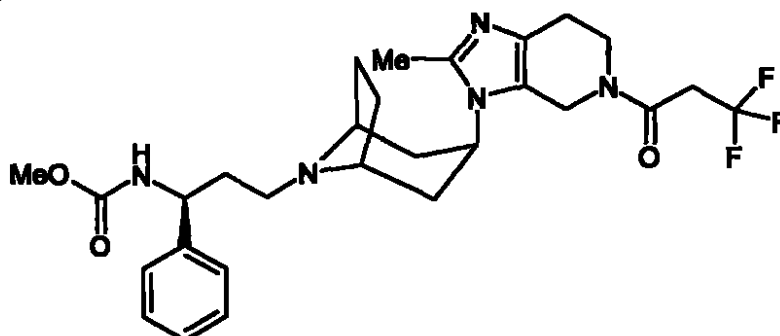
^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ : 7.32-7.39 (2H, m), 7.22-7.31 (3H, m), 5.86-5.93 (0.87H, d), 5.60-5.64 (0.13H, d), 5.36-5.43 (0.13H, m), 5.09-5.16 (0.87H, q), 4.72 (1.8H, s), 4.69 (0.2H, s), 4.39-4.56 (1H, m), 3.64-3.71 (2H, t), 3.25-3.36 (4H, m), 2.93-3.03 (1H, m), 2.62-2.75 (2H, m), 2.34-2.52 (5H, m), 2.00-2.33 (8H, m), 1.82-2.00 (4H, m), 1.41-1.61 (4H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z $[M-H]^+$ 570.

Found C, 64.30; H, 7.11; N, 12.02. $C_{31}H_{40}F_3N_5O_2 \cdot 0.5mol\ H_2O$ requires C, 64.12; H, 7.12; N, 12.06%.

Example 24

- 5 Methyl (1S)-3-(3-endo-[2-methyl-5-(3,3,3-trifluoropropanoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-1-phenylpropylcarbamate



- 10 Methyl chloroformate (0.015 ml, 0.19 mmol) was added to a solution of (1S)-3-(3-endo-[2-methyl-5-(3,3,3-trifluoropropanoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-1-phenylpropylamine (Preparation 24) (0.075 g, 0.15 mmol) and triethylamine (0.03 ml, 0.22 mmol) dissolved in dichloromethane (3 ml) under nitrogen at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 1.5 hours, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (95 : 5 : 0.5, by volume, changing to 92 : 8 : 0.5). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (0.062 g).

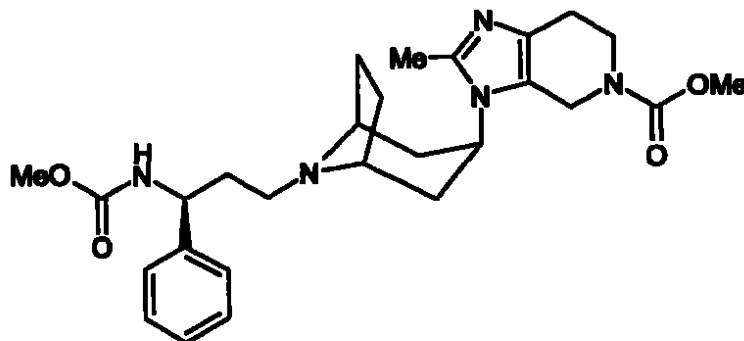
- 20 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ : 7.33-7.40 (2H, m), 7.21-7.33 (3H, m), 7.04-7.18 (1H, m), 4.82-4.98 (1H, m), 4.73 (2H, s), 4.43-4.60 (1H, m), 3.64-3.73 (1H, t), 3.46-3.64 (4H, m), 3.39-3.47 (1H, m), 3.26-3.38 (3H, m), 2.62-2.77 (2H, m), 2.49-2.59 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.19-2.30 (2H, m), 1.92-2.08 (4H, m), 1.48-1.68 (4H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z $[M+H]^+$ 548, $[M-H]^+$ 546.

Found C, 60.47; H, 6.68; N, 12.45. $C_{28}H_{38}F_3N_5O_3 \cdot 0.5mol\ H_2O$ requires C, 60.42; H, 6.70; N, 12.58%.

Example 25

Methyl 3-endo-(8-[(3S)-3-[(methoxycarbonyl)amino]-3-phenylpropyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate



5

Methyl chloroformate (0.015 ml, 0.19 mmol) was added to a solution of methyl 3-endo-(8-[(3S)-3-amino-3-phenylpropyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate (Preparation 26) (0.06 g, 0.14 mmol) and triethylamine (0.03 ml, 0.22 mmol) dissolved in dichloromethane (3 ml) under nitrogen at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 18 hours and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (94 : 6 : 0.6, by volume, changing to 92 : 8 : 0.8). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (0.058 g).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ : 7.22-7.38 (6H, m), 4.87-4.94 (1H, m), 4.42-4.63 (3H, m), 3.65-3.75 (5H, m), 3.62 (3H, s), 3.41-3.47 (1H, t), 3.28-3.37 (1H, m), 2.60-2.66 (2H, m), 2.49-2.60 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.20-2.27 (2H, m), 1.96-2.20 (4H, m), 1.72-1.82 (1H, m), 1.48-1.69 (3H, m) ppm.

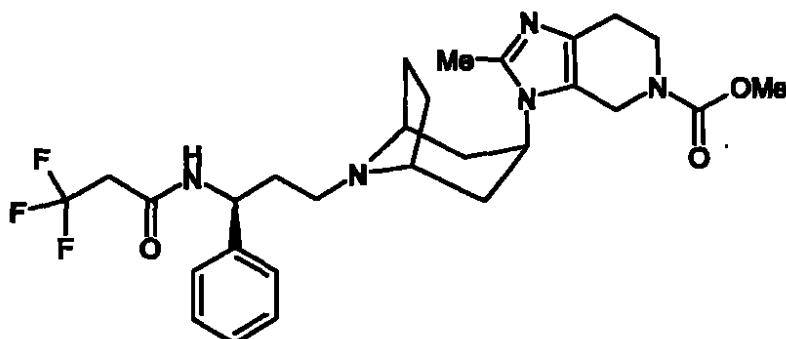
LRMS (electrospray) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496, $[\text{M}-\text{H}]^+$ 494.

Found C, 64.34; H, 7.66; N, 13.79. $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4$. 0.5mol H_2O requires C, 64.26; H, 7.59; N, 13.88%.

25

Example 26

Methyl 2-methyl-3-endo-(8-[(3S)-3-phenyl-3-[(3,3,3-trifluoropropanoyl)amino]propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate



1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.04 g, 0.21 mmol) was added to a solution of 3,3,3-trifluoropropanoic acid (0.015 ml, 0.16 mmol), methyl 3-*endo*-[8-[(3*S*)-3-amino-3-phenylpropyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-
 5 c]pyridine-5-carboxylate (Preparation 26) (0.06 g, 0.14 mmol), triethylamine (0.03 ml, 0.22 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (0.03 g, 0.20 mmol) dissolved in dichloromethane (3 ml) under nitrogen at room temperature. The
 10 reaction was held at room temperature for 18 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (94 : 6 : 0.6, by volume, changing to 92 : 8 : 0.6). Product containing fractions were
 15 evaporated to afford the title compound as a white foam (0.071 g).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.28-7.36 (2H, m), 7.22-7.27 (3H, m), 6.37-6.50 (1H, d), 5.14-5.23 (1H, m), 4.51 (2H, s), 4.34-4.46 (1H, m), 3.60-3.68 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.27-3.33 (2H, m), 2.98-3.10 (2H, m), 2.57-2.64 (2H, m), 2.34-2.52 (5H, m), 2.18-2.27 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 1.91-2.00 (2H, m), 1.40-
 20 1.60 (4H, m) ppm.

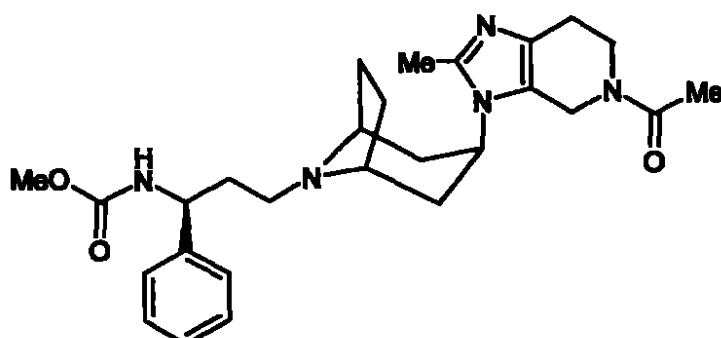
LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 548, [M-H]⁺ 546.

Found C, 59.99; H, 6.69; N, 12.49. C₂₈H₃₆F₃N₅O₃. 0.75mol H₂O requires C, 59.93; H, 6.74; N, 12.48%.

25

Example 27

Methyl (1*S*)-3-[3-*endo*-(5-acetyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-
 c]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropylcarbamate



Methyl chloroformate (0.027 ml, 0.35 mmol) was added to a solution of (1S)-3-[3-endo-(5-acetyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropylamine (Preparation 28) (0.125 g, 0.30 mmol) and triethylamine (0.06 ml, 0.43 mmol) dissolved in dichloromethane (5 ml) under nitrogen at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 1.5 hours and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (94 : 6 : 0.6, by volume, changing to 92 : 8 : 0.6). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (0.125 g).

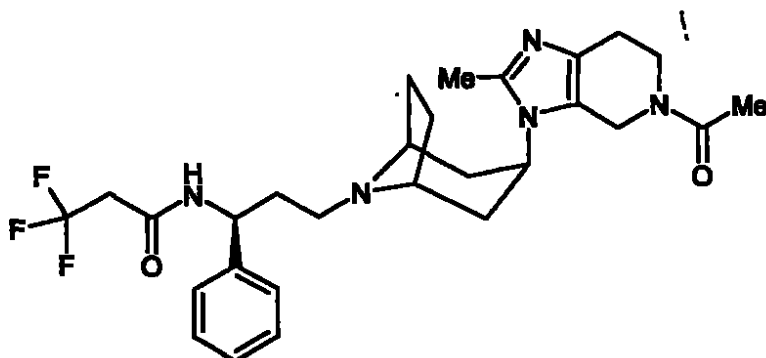
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.19-7.34 (5H, m), 7.10-7.18 (1H, m), 4.82-4.92 (1H, m), 4.63 (2H, s), 4.40-4.53 (1H, m), 3.57-3.68 (5H, m), 3.37-3.44 (1H, m), 3.24-3.35 (1H, m), 2.57-2.68 (2H, m), 2.44-2.56 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.17-2.25 (2H, m), 1.92-2.16 (7H, m), 1.43-1.66 (4H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 480.

Found C, 66.26; H, 7.87; N, 14.30. C₂₇H₃₇N₅O₃. 0.5mol H₂O requires C, 66.37; H, 7.84; N, 14.33%.

Example 28

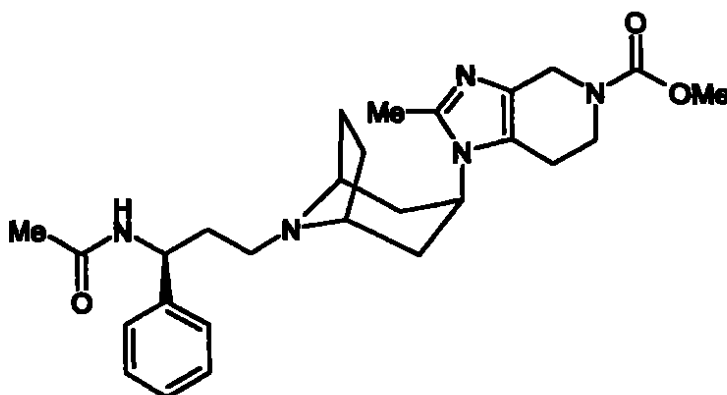
N-((1S)-3-((3-endo-(5-Acetyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-1-phenylpropyl)-3,3,3-trifluoropropanamide



- 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.077 g, 0.4 mmol) was added to a solution of 3,3,3-trifluoropropanoic acid (0.03 ml, 0.34 mmol), (1S)-3-[3-endo-(5-acetyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropylamine (Preparation 28) (0.125 g, 0.3 mmol), triethylamine (0.07 ml, 0.5 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (0.061 g, 0.40 mmol) dissolved in dichloromethane (5 ml) under nitrogen at room temperature. The reaction was held at room temperature for three hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (94 : 6 : 0.6, by volume, changing to 92 : 8 : 0.6 then 90 : 10 : 0.6). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (0.14 g) which was a mixture of rotamers.
- ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.32-7.40 (2H, m), 7.27-7.31 (3H, m), 6.50-6.58 (0.85H, d), 6.27-6.32 (0.15H, d), 5.31-5.58 (0.15H, m), 5.17-5.24 (0.85H, q), 4.64 (2H, s), 4.38-4.60 (1H, m), 3.75-3.87 (0.3H, m), 3.63-3.71 (1.7H, t), 3.30-3.39 (2H, m), 3.01-3.13 (2H, m), 2.60-2.64 (0.3H, m), 2.64-2.70 (1.7H, t), 2.37-2.52 (5H, m), 2.20-2.30 (2H, t), 2.17 (3H, s), 2.01-2.13 (2H, m), 1.92-2.01 (2H, m), 1.45-1.65 (4H, m) ppm.
- LRMS (electrospray) : m/z [M+Na]⁺ 554, [M+H]⁺ 532, [M-H]⁺ 530.
- Found C, 62.24; H, 6.90; N, 13.12. C₂₈H₃₅F₃N₅O₂. 0.5mol H₂O requires C, 62.21; H, 6.90; N, 12.95%.

Example 29

Methyl 1-endo-[8-[(1S)-3-(acetamido)-3-phenylpropyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate

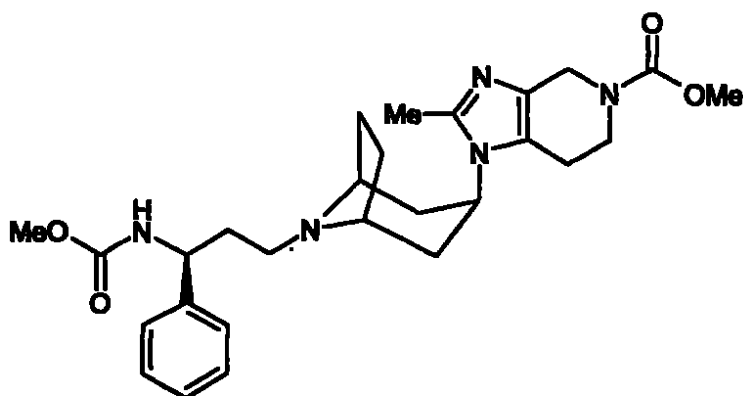


Acetyl chloride (0.02 g, 0.25 mmol) was added to a solution of methyl 1-endo-
 {8-[(3S)-3-amino-3-phenylpropyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-2-methyl-
 5 4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate trihydrochloride
 (Preparation 36) (0.125 g, 0.23 mmol) and *N*-ethyl-*N,N*-diisopropylamine
 (0.103 g, 0.8 mmol) dissolved in dichloromethane (4 ml) under nitrogen at
 room temperature and the reaction mixture stirred for 18 hours.
 Dichloromethane (5 ml) was added and the solution washed with saturated
 10 aqueous sodium hydrogencarbonate solution (10 ml) and brine (10 ml). The
 organic phase was dried (MgSO₄) and solvent removed under reduced
 pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica
 gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol :
 concentrated aqueous ammonia (98 : 2 : 0.2, by volume, changing to 97 : 3 :
 15 0.3). Product containing fractions were evaporated to afford the title
 compound as a white foam (0.09 g).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.40-7.25 (5H, m), 6.30-6.20 (1H, d), 5.20-5.10
 (1H, q), 4.50-4.35 (3H, m), 3.80-3.60 (5H, m), 3.35 (2H, m), 2.80-2.60 (2H,
 m), 2.50-2.40 (5H, m), 2.30-1.90 (7H, m), 1.70-1.45 (6H, m) ppm.
 20 LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 480, [M-H]⁺ 478.

Example 30

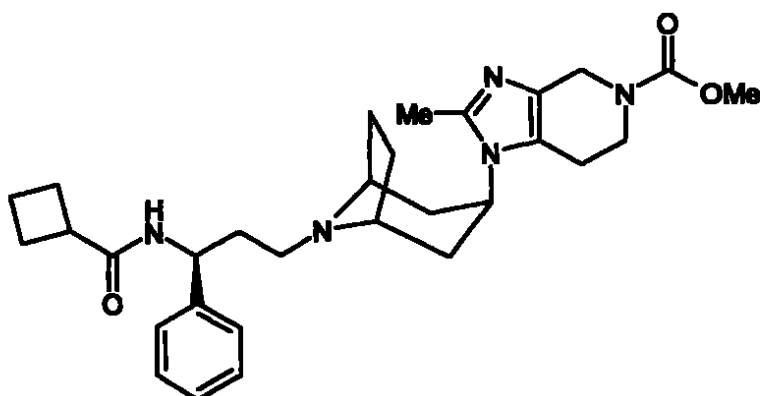
Methyl 1-endo-(8-[(3S)-3-[(methoxycarbonyl)amino]-3-phenylpropyl]-8-
azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-
 25 c]pyridine-5-carboxylate



- Methyl chloroformate (0.024 g, 0.25 mmol) was added to a solution of methyl 1-endo-(8-[(3S)-3-amino-3-phenylpropyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate trihydrochloride (Preparation 36) (0.125 g, 0.23 mmol) and *N*-ethyl-*N,N*-diisopropylamine (0.118 g, 0.91 mmol) dissolved in dichloromethane (4 ml) under nitrogen at room temperature and the reaction mixture stirred for 18 hours. Dichloromethane (5 ml) was added and the solution washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (10 ml) and brine (10 ml). The organic phase was dried (MgSO₄) and solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (99 : 1 : 0.1, by volume, changing to 98 : 2 : 0.2). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (0.07 g).
- ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.40-7.10 (6H, m), 5.00-4.80 (1H, m), 4.60-4.40 (3H, m), 3.80-3.60 (8H, m), 3.50-3.30 (2H, m), 2.80-2.65 (2H, m), 2.60-2.40 (5H, m), 2.30-1.95 (6H, m), 1.85-1.50 (4H, m) ppm.
- LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 496.

Example 31

- Methyl 1-endo-(8-[(3S)-3-[(cyclobutylcarbonyl)amino]-3-phenylpropyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate



Cyclobutylcarbonyl chloride (0.03 g, 0.25 mmol) was added to a solution of methyl 1-*endo*-(8-[(3*S*)-3-amino-3-phenylpropyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-
 5 2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-5-carboxylate
 trihydrochloride (Preparation 36) (0.125 g, 0.23 mmol) and *N*-ethyl-*N,N*-
 diisopropylamine (0.118 g, 0.91 mmol) dissolved in dichloromethane (4 ml)
 under nitrogen at room temperature and the reaction mixture stirred for 18
 hours. Dichloromethane (5 ml) was added and the solution washed with
 10 saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (10 ml) and brine
 (10 ml). The organic phase was dried (MgSO₄) and solvent removed under
 reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography
 on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol :
 concentrated aqueous ammonia (99 : 1 : 0.1, by volume, changing to 98 : 2 :
 15 0.2). Product containing fractions were evaporated to afford the title
 compound as a white foam (0.08 g).

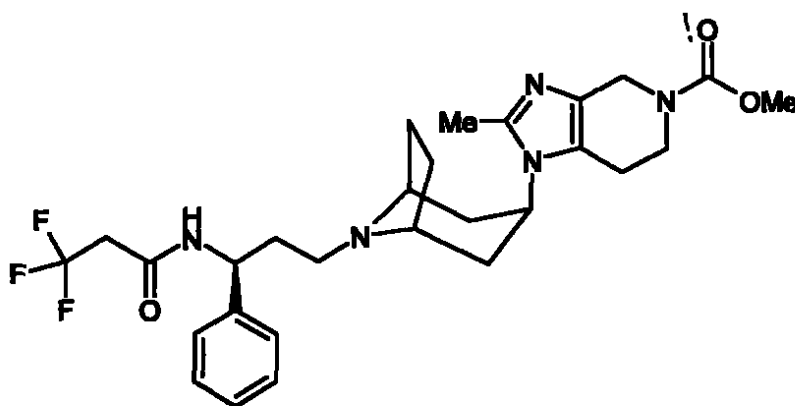
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.40-7.20 (5H, m), 6.10-6.00 (1H, d), 5.20-5.10
 (1H, q), 4.50-4.35 (3H, m), 3.80-3.60 (5H, m), 3.40-3.30 (2H, m), 3.00 (1H,
 qu), 2.80-2.65 (2H, m), 2.50-1.50 (21H, m) ppm.

20 LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 520.

Example 32

Methyl 2-methyl-1-*endo*-(8-[(3*S*)-3-phenyl-3-[(3,3,3-
trifluoropropanoyl)amino]propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-4,5,6,7-
 25 tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-5-carboxylate

47

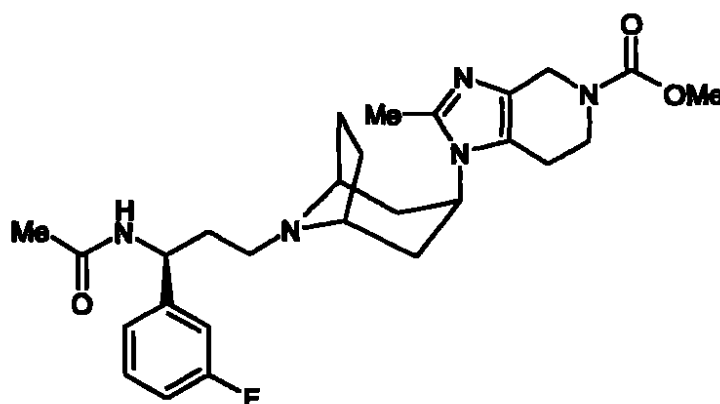


1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.056 g, 0.3 mmol) was added to a solution of 3,3,3-trifluoropropanoic acid (0.022 ml, 0.25 mmol), methyl 1-endo-[8-[(3S)-3-amino-3-phenylpropyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate trihydrochloride (Preparation 36) (0.125 g, 0.23 mmol), N-ethyl-N,N-disopropylamine (0.16 ml, 0.91 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (0.042 g, 0.27 mmol) dissolved in dichloromethane (4 ml) under nitrogen at room temperature. The reaction was held at room temperature for two hours. Dichloromethane (5 ml) was added and the solution washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (10 ml) and brine (10 ml). The organic phase was dried (MgSO₄) and solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (99 : 1 : 0.1, by volume, changing to 98 : 2 : 0.2). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (0.077 g).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.40-7.25 (5H, m), 6.60 (1H, d), 5.20 (1H, q), 4.50-4.35 (3H, m), 3.80-3.70 (5H, m), 3.35 (2H, m), 3.15-3.00 (2H, q), 2.80-2.60 (2H, m), 2.50-2.40 (5H, m), 2.30-1.90 (6H, m), 1.65-1.50 (4H, m) ppm.
LRMS (electrospray) : m/z [M+Na]⁺ 570, [M+H]⁺ 548, [M-H]⁺ 546.

Example 33

Methyl 1-endo-[8-[(3S)-3-(acetylamino)-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate



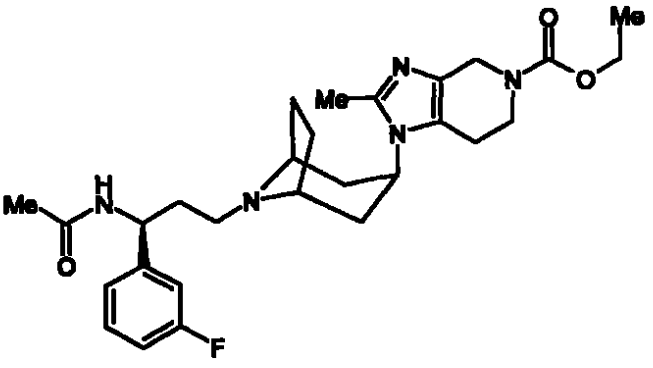
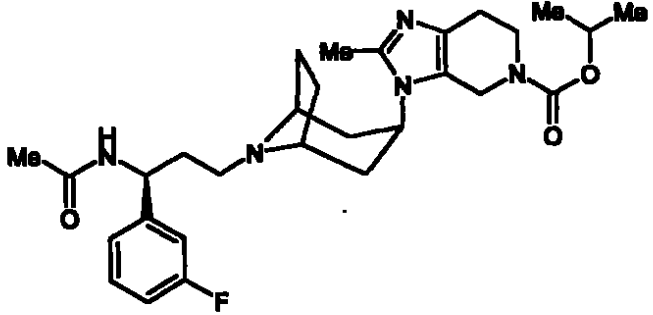
Acetyl chloride (0.062 g, 0.79 mmol) was added to a solution of methyl 1-
endo-[8-[(3*S*)-3-amino-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-
 2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-5-carboxylate
 trihydrochloride (Preparation 40) (0.409 g, 0.72 mmol) and triethylamine (0.33
 g, 3.25 mmol) dissolved in dichloromethane (10 ml) under nitrogen at room
 temperature and the reaction mixture stirred for 2 hours. The solution was
 then washed with water (10 ml), 1 N sodium hydroxide solution (10 ml) and
 10 brine (10 ml). The organic phase was separated, dried (MgSO₄) and solvent
 removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column
 chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of
 dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (99 : 1 : 0.1, by
 volume, changing to 97 : 3 : 0.3). Product containing fractions were
 15 evaporated to afford the title compound as a white foam (0.24 g).

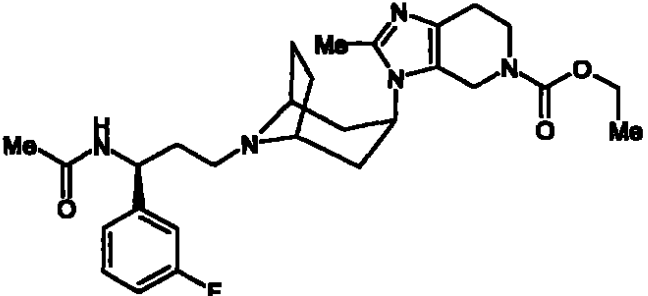
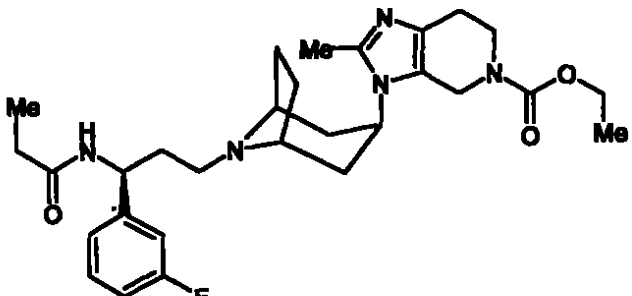
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.30-7.25 (1H, m), 7.10-6.90 (3H, m), 6.80-6.50
 (1H, m), 5.20-5.10 (1H, q), 4.65-4.38 (3H, m), 3.80-3.60 (5H, m), 3.50-3.30
 (2H, m), 2.80-1.90 (16H, m), 1.70-1.40 (4H, m) ppm.

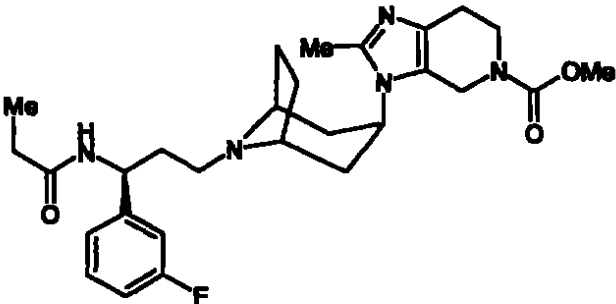
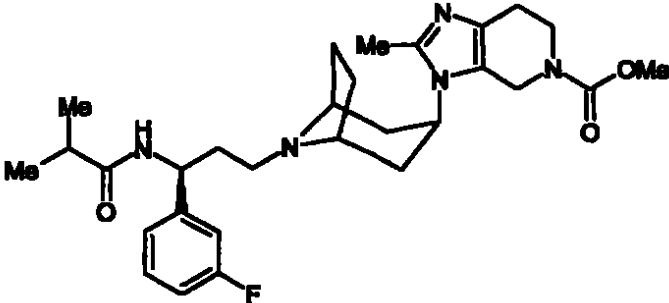
LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 498.

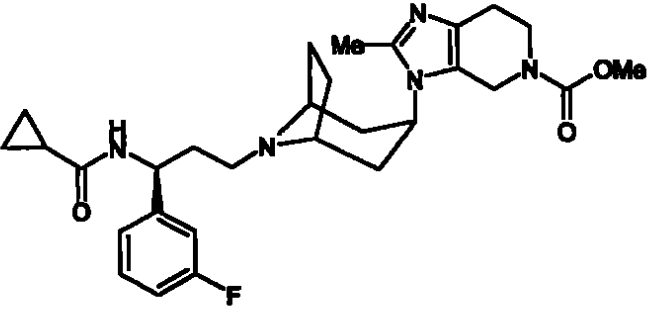
20

Examples 34-43 were prepared by analogous methods to those described
 above. LRMS was by electro-spray.

Example No. and structure	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)	LRMS m/z
Example 37 	7.40-7.30 (1H, m), 7.10-6.90 (3H, m), 6.65-6.45 (1H, m), 4.65-4.40 (3H, m), 4.17 (2H, q), 3.80-3.70 (2H, m), 3.45-3.35 (2H, m), 2.80-1.90 (16H, m), 1.70-1.55 (4H, m), 1.25 (3H, t)	513 [M+H] ⁺
Example 38 	7.40-7.30 (1H, m), 7.05 (1H, d), 7.05-6.90 (2H, m), 6.70-6.50 (1H, m), 5.20-5.05 (1H, m), 4.95 (1H, m), 4.65-4.30 (3H, m), 3.80-3.60 (2H, m), 3.45-3.25 (2H, m), 2.75-2.60 (2H, m), 2.60-2.35 (5H, m), 2.35-2.20 (2H, m), 2.20-2.00 (5H, m), 2.00-1.85 (2H, m), 1.75-1.45 (4H, m), 1.25 (6H, d)	526 [M+H] ⁺

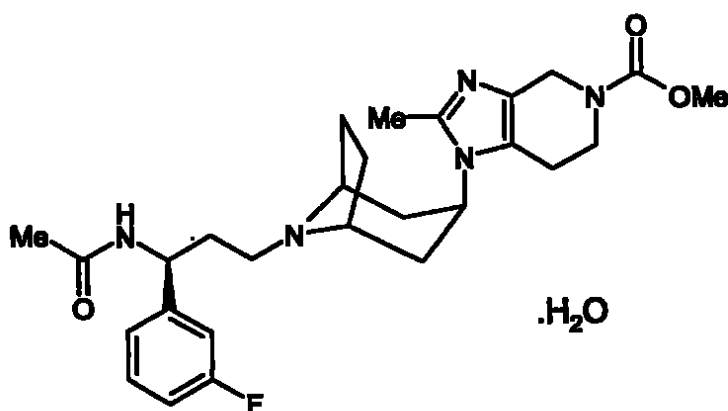
<u>Example No. and structure</u>	<u>¹H NMR</u> <u>(400 MHz, CDCl₃)</u>	<u>LRMS</u> <u>m/z</u>
<u>Example 39</u> 	7.40-7.30 (1H, m), 7.05 (1H, d), 7.05-6.90 (2H, m), 6.75-6.50 (1H, m), 5.20-5.05 (1H, m), 4.65-4.40 (3H, m), 4.20 (2H, q), 3.80-3.60 (2H, m), 3.50-3.30 (2H, m), 2.75-2.60 (2H, m), 2.60-2.45 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.35-2.20 (2H, m), 2.20-1.85 (7H, m), 1.75-1.45 (4H, m), 1.25 (3H, t)	512 [M+H] ⁺
<u>Example 40</u> 	7.40-7.30 (1H, m), 7.05 (1H, d), 7.05-6.90 (2H, m), 6.65-6.40 (1H, br s), 5.15-5.05 (1H, m), 4.65-4.35 (3H, m), 4.16 (2H, q), 3.80-3.60 (2H, m), 3.50-3.30 (2H, m), 2.75-1.80 (15H, m), 1.80-1.40 (4H, m), 1.25 (3H, t), 1.15 (3H, t)	526 [M+H] ⁺

<u>Example No. and structure</u>	<u>¹H NMR</u> <u>(400 MHz, CDCl₃)</u>	<u>LRMS</u> <u>m/z</u>
<u>Example 41</u> 	7.40-7.30 (1H, m), 7.05 (1H, d), 7.00-6.90 (2H, m), 6.60-6.40 (1H, br s), 5.15-5.05 (1H, m), 4.65-4.40 (3H, m), 3.80-3.60 (5H, m), 3.50-3.30 (2H, m), 2.75-2.60 (2H, m), 2.60-2.40 (2H, m), 2.40-2.20 (4H, m), 2.20-2.05 (2H, m), 2.05-1.90 (2H, m), 1.80-1.50 (4H, m), 1.20 (3H, t)	512 [M+H] ⁺
<u>Example 42</u> 	7.35-7.30 (1H, m), 7.05 (1H, d), 7.00-6.90 (2H, m), 6.55-6.35 (1H, br s), 5.15-5.05 (1H, m), 4.60-4.35 (3H, m), 3.80-3.60 (5H, m), 3.45-3.30 (2H, m), 2.75-2.60 (2H, m), 2.60-2.20 (8H, m), 2.20-2.05 (2H, m), 2.05-1.85 (2H, m), 1.75-1.45 (4H, m), 1.25-1.10 (6H, m)	526 [M+H] ⁺

<u>Example No. and structure</u>	<u>¹H NMR</u> <u>(400 MHz, CDCl₃)</u>	<u>LRMS</u> <u>m/z</u>
<u>Example 43</u> 	7.35-7.30 (1H, m), 7.05 (1H, d), 7.05-6.90 (2H, m), 6.90-6.60 (1H, br s), 5.20-5.10 (1H, m), 4.60-4.35 (3H, m), 3.80-3.60 (5H, m), 3.50-3.30 (2H, m), 2.75-2.60 (2H, m), 2.60-2.20 (7H, m), 2.20-1.90 (4H, m), 1.75-1.50 (4H, m), 1.45-1.30 (1H, m), 1.05-0.90 (2H, m), 0.85-0.70 (2H, m)	524 [M+H] ⁺

EXAMPLE 44

Methyl 1-endo-(8-[(3S)-3-(acetamido)-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate monohydrate



Sodium triacetoxyborohydride (11.0 g, 51.9 mmol) was added portionwise to a solution of N-[(1S)-1-(3-fluorophenyl)-3-oxopropyl]acetamide (Preparation 43) (11.32 g, 54.1 mmol) and methyl 1-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate (Preparation 48) (13.73 g, 45.1 mmol) in dichloromethane (150 ml) and the mixture stirred for

one hour at room temperature. The solution was then washed with water (100 ml), brine (50 ml) and dried (MgSO₄). Solvent was evaporated under reduced pressure and the resulting white solid dissolved in ethyl acetate (100 ml). Slight cooling induced crystallisation which was allowed to complete at room temperature overnight. The resulting white solid was filtered off and recrystallised from acetone (4 ml/g) to give the title compound as a white crystalline solid (15 g).

Found C, 62.80; H, 7.48; N, 13.55 % ; C₂₇H₃₇N₅O₃.H₂O requires C, 62.89; H, 7.43; N, 13.58%

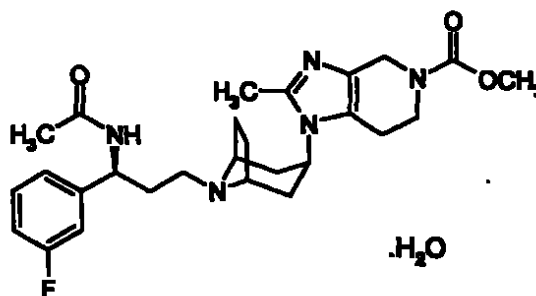
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.30-7.25 (1H, m), 7.10-6.90 (3H, m), 6.80-6.50 (1H, m), 5.20-5.10 (1H, q), 4.65-4.38 (3H, m), 3.80-3.60 (5H, m), 3.50-3.30 (2H, m), 2.80-1.90 (16H, m), 1.70-1.40 (4H, m) ppm.

LRMS (electrospray): m/z [M+H]⁺ 498.

The compound of Example 44 exhibits a weight loss of 3.58% between 33°C and 172°C under Thermogravimetric Analysis (TGA). Evolved Gas Analysis (EGA) revealed this weight loss to be attributed to the evolution of water. This water is retained upon drying at 30°C/0%RH using Dynamic Vapour Sorption (DVS). Thus, the compound of Example 44 exists as a monohydrate (1.03 moles H₂O). TGA was determined using a TA Instruments Q50 from ambient to 300°C at a heating rate of 20°C/min with helium purge gas. EGA was carried out by mass spectroscopy using a Pfeiffer ThermoStar GSD 300T with helium carrier gas. DVS was carried out using a SMS Ltd DVS-1.

EXAMPLE 45

Methyl 1-(endo-8-[(3S)-3-acetamido-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate monohydrate



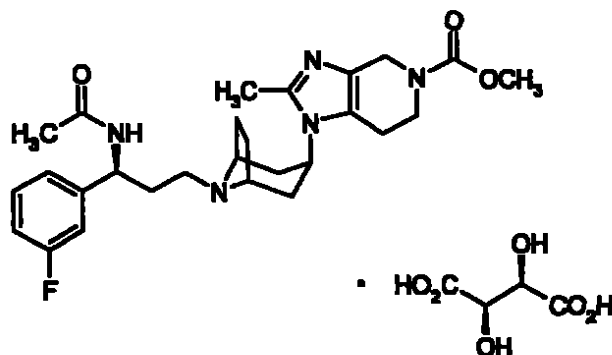
The title compound from Preparation 54 (184.8g, 0.406 mol) was slurried in ethyl acetate (930ml), saturated sodium carbonate solution (930ml) and water (930ml). To the resultant two-phase solution was added acetyl chloride (35ml, 0.490 mol) over 30 minutes, resulting in a 9°C exotherm. A sample
5 was taken and analysis by HPLC showed that the reaction was complete. Dichloromethane (1.5L) was added and the two-phase solution separated. The organic layer was washed with water (560ml). The organic layer was evaporated under reduced pressure to a volume of 370ml ethyl acetate. To the resultant solution was added ethyl acetate saturated with water (530ml).
10 The mixture was stirred at ambient temperature for 30 minutes. A white solid formed and was collected by filtration and dried in an oven under reduced pressure at 50°C overnight, to give the title compound as a monohydrate, 142.7g, 59%.

LRMS (Electrospray): $m/z = 498.5$ (MH^+)

15

EXAMPLE 46

Methyl 1-(endo-8-[(3S)-3-acetamido-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate (R,R)-tartrate



20

L-Tartaric acid (46.4g, 0.31 mol) was slurried in propan-2-ol (700ml). To the resultant solution was added the title compound of Example 45 (140g, 0.28 mol) as a slurry in propan-2-ol (700ml) over 1.5 hours. The mixture was heated to reflux for 30 minutes. The reaction was cooled to ambient
25 temperature, then to 5°C over 1 hour. The slurry was stirred at 5°C for 1.5 hours. The solid was collected by filtration and dried in an oven under reduced pressure at 50°C overnight to yield the title compound as a white solid, 177.9g, 98%.

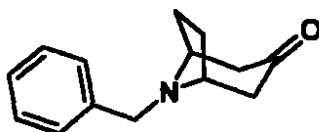
LRMS (Electrospray): $m/z = 498.5$ (MH^+)

30

Examples 47-49

Examples 47-49, respectively the (D)-tartrate, succinate and fumarate salts of methyl

- 1 {endo-8-[(3S)-3-acetamido-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate, were prepared in the manner described for Example 46, employing the corresponding acid.

PREPARATION 1**8-Benzyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-one**

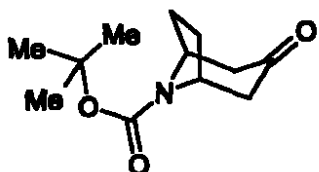
10

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

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ : 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) ppm.
LRMS: m/z 216.3 (MH⁺).

PREPARATION 2

- 30 **tert-Butyl 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylate**



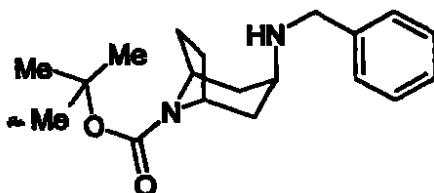
A mixture of 8-benzyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-one (Preparation 1) (15.0 g, 69.7 mmol), di-*tert*-butyl dicarbonate (18.2 g, 83.4 mmol) and 20% w/w palladium hydroxide on carbon (3.0 g) in ethyl acetate (165 ml) was stirred for 4 hours at room temperature under an atmosphere of hydrogen at 269 kPa.

5 The mixture was filtered through Arbocel® and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of hexane : ether (100 : 0 to 50 : 50) to afford the title compound as a colourless oil which crystallized on standing (16.2 g).

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ : 1.48 (9H, s), 1.60-1.68 (2H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 2.26-2.34 (2H, m), 2.48-2.82 (2H, m), 4.35-4.58 (2H, m) ppm.

PREPARATION 3

tert-Butyl 3-(benzylamino)-*endo*-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate



15

A solution of *tert*-butyl 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylate (Preparation 2) (10.0 g, 44.4 mmol), benzylamine (4.85 ml, 49.7 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (14.11 g, 66.6 mmol) was stirred for 16 hours at room temperature in a mixture of glacial acetic acid : dichloromethane (1:9 v/v, 290 ml). The solvents were evaporated under reduced pressure and the residue dissolved in ethyl acetate (200 ml), then washed with saturated aqueous sodium carbonate solution (50 ml) and water (50 ml). The organic solution was dried (MgSO₄), filtered and evaporated under reduced pressure.

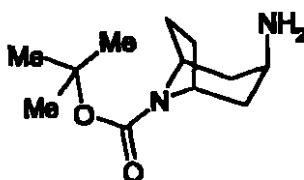
20 The residue was purified by column chromatography on silica gel using an eluent of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (98 : 2 : 0.25) to afford the title compound as a white solid (7.00 g).

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ : 1.42-1.48 (11H, m), 1.52-1.61 (2H, m), 1.85-2.19 (5H, m), 2.95-3.03 (1H, m), 3.74 (2H, s), 4.03-4.23 (2H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.26-7.32 (4H, m) ppm.

30

PREPARATION 4

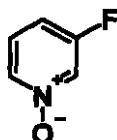
tert-Butyl 3-*endo*-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate



A mixture of *tert*-butyl 3-(benzylamino)-*endo*-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (Preparation 3) (7.00 g, 22.1 mmol), ammonium formate (7.00 g, 111 mmol) and 20% w/w palladium hydroxide on carbon (0.70 g) in ethanol (200 ml) was heated to 50°C, until gas evolution ceased. The cooled mixture was filtered through Arbocel® and the filtrate evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (98 : 2 : 0.25 to 95 : 5 : 0.5) to afford the title compound as a colourless oil (4.70 g).
LRMS: m/z 227.2 (MH^+).

PREPARATION 5

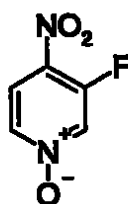
3-Fluoropyridine-N-oxide.



3-Fluoropyridine (20 g, 0.20 mol) was dissolved in glacial acetic acid (120 ml) and slowly heated to 85°C under a nitrogen atmosphere. Concentrated sulfuric acid (1 ml) was then added, followed by portion-wise addition of 30 wt. % hydrogen peroxide (52 ml, 0.41 mol). The mixture was refluxed for 1 day. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue taken up in dichloromethane (400 ml). Potassium hydrogen carbonate (30 g) was added to the solution and the mixture was stirred for one hour. The solution was filtered and evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a yellow oil which solidified on standing (26 g).
 ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ : 7.05 (1H, m), 7.22 (1H, m), 8.10 (1H, m), 8.20 (1H, m) ppm.

PREPARATION 6

3-Fluoro-4-nitropyridine N-oxide

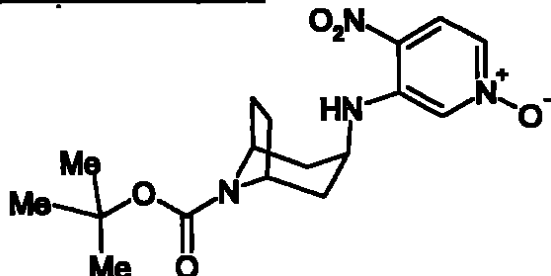


Concentrated H_2SO_4 (75 ml) was carefully added to 3-fluoropyridine *N*-oxide (Preparation 5) (50 g, 0.44 mol), cooled at room temperature by using a water bath. Fuming nitric acid (55 ml) was dissolved in concentrated sulfuric acid (75 ml) and the colourless solution was added drop-wise to the substrate over 15 minutes at room temperature. The yellow mixture was heated for 1.5 hours at 90°C. The mixture was allowed to reach room temperature and slowly poured onto ice (900 g). The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 500 ml) and the solvent evaporated under reduced pressure to yield a yellow solid. This was washed with pentane (200 ml). The residue was dissolved in dichloromethane (50 ml). A yellow precipitate formed which was filtered off to yield the title compound (10 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ : 8.20 (2H, m), 8.90 (1H, m) ppm.

PREPARATION 7

tert-Butyl 3-amino-*endo*-(4-nitro-1-oxido-3-pyridinyl)amino-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate



20

tert-Butyl 3-amino-*endo*-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (Preparation 4) (19 g, 0.084 mol) and 3-fluoro-4-nitropyridine *N*-oxide (Preparation 6) (13 g, 0.084 mol) were dissolved in acetonitrile (750 ml). Anhydrous potassium carbonate (13.6 g, 0.098 mol) was then added in one portion and then the mixture was heated to reflux and stirred for 16 hours under a nitrogen atmosphere. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue taken up into ethyl acetate (750 ml), washed with water (100 ml), then brine (100 ml). The organic layer was dried (MgSO_4) and the solvent removed

by evaporated under reduced pressure. This residue was washed with diethyl ether (100 ml) and filtered to afford the title compound as a yellow solid (16g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ : 1.42 (9H, s), 1.62 (3H, m), 1.8 (2H, d), 1.97 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.30 (2H, m), 3.80 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.80 (1H, m),

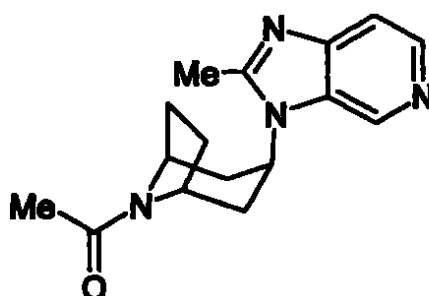
5 8.10 (1H, m), 8.60 (1H, m) ppm.

LRMS: m/z 387 (MH⁺).

PREPARATION 8

3-endo-(8-Acetyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-3H-imidazo[4,5-

10 c]pyridine



tert-Butyl 3-endo-[(4-nitro-1-oxido-3-pyridinyl)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]-
15 octane-8-carboxylate (Preparation 7) (15 g, 0.04 mol) was dissolved in glacial
acetic acid (100 ml) at room temperature. Iron powder (8.0 g, 0.144 mol) was
added and the mixture heated to 130°C for 4 hours. Acetic anhydride (100 ml)
was added and the mixture heated to 140°C for 3 days. The solvent was
removed under reduced pressure, and water (200 ml) was added. Sodium
hydroxide pellets were added to the mixture until pH 10. The mixture was
20 extracted with dichloromethane (1000 ml) and the organic extract dried
(Na₂SO₄). The solvent was evaporated under reduced pressure to afford the
title compound as a pale-yellow solid (7.4 g).

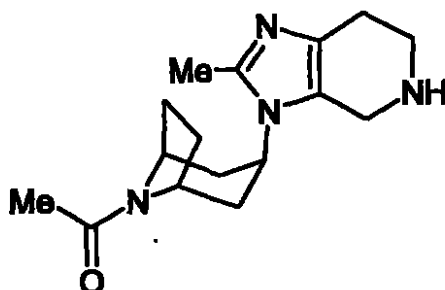
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ : 1.90-2.10 (3H, m), 2.18 (3H, s), 2.20-2.30 (3H,
m), 2.50 -2.70 (5H, m), 4.22 (1H, m), 4.40 (1H, m), 4.90 (1H, m), 7.60 (1H,
25 d), 8.40 (1H, d), 8.82 (1H, s) ppm.

LRMS: m/z 285 (MH⁺).

PREPARATION 9

3-endo-(8-Acetyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-

30 imidazo[4,5-c]pyridine



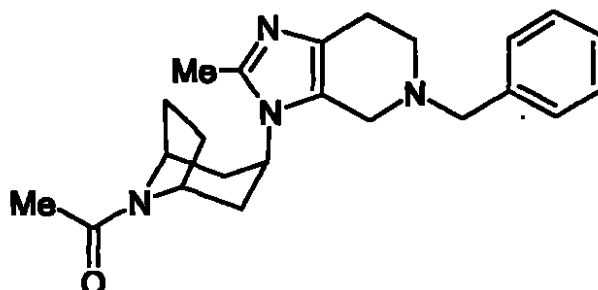
3-*endo*-(8-Acetyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-3*H*-imidazo[4,5-
 c]pyridine (Preparation 8) (2.69 g, 9.5 mmol) was dissolved in glacial acetic
 5 acid (50 ml) and hydrogenated at 400 kPa and 60 °C for 18 hours. The cool
 reaction mixture was filtered through a pad of Arbocel® and the filtrate
 evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in water
 (70 ml) and solvent evaporated under reduced pressure. The residue was
 again dissolved in water (70 ml) and the solution adjusted to pH10 by the
 10 addition of 2N aqueous sodium hydroxide solution. The aqueous solution
 was extracted with dichloromethane (4 x 100 ml), the combined organic
 extracts dried (Na₂SO₄) and solvent evaporated under reduced pressure.
 The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting
 with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous
 15 ammonia (90 : 10 : 1, by volume, changing to 85 : 15 : 1). Product containing
 fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam
 (2.6 g).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 4.85-4.80 (1H, m), 4.25-4.20 (1H, m), 3.95 (2H,
 s), 3.90-3.80 (1H, m), 3.10 (2H, m), 2.70-2.45 (5H, m), 2.35 (3H, s), 2.20-2.00
 20 (5H, m), 1.80-1.60 (4H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+Na]⁺ 311, [M+H]⁺ 289.

PREPARATION 10

3-*endo*-(8-Acetyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-
 25 tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine



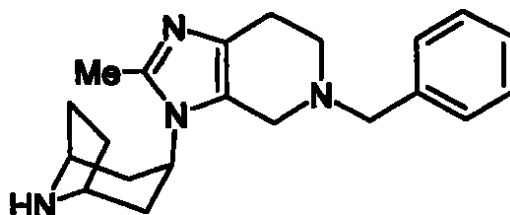
Acetic acid (0.9 ml, 15.6 mmol) was added to a stirred solution of 3-*endo*-(8-acetyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine (Preparation 9) (2.6 g, 9 mmol) and benzaldehyde (1.2 ml, 11.8 mmol) dissolved in dichloromethane (50 ml) under nitrogen at room temperature. Sodium triacetoxyborohydride (3.1 g, 14.6 mmol) was then added and the reaction was held at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was partitioned between saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (50 ml) and dichloromethane (50 ml). The organic phase was removed and the aqueous phase was washed with dichloromethane (50ml). The combined organic phases were dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (94 : 6 : 0.6, by volume, changing to 92 : 8 : 0.8). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white solid (1.6 g).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.40-7.25 (5H, m), 4.75 (1H, m), 4.15 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.70 (2H, s), 3.45 (2H, s), 2.85 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.50-2.35 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.05-1.90 (2H, m), 1.60-1.35 (4H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+Na]⁺ 401, [M+H]⁺ 379.

PREPARATION 11

3-*endo*-(8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine



25

3-*endo*-(8-Acetyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine (Preparation 10) (2.6 g, 7 mmol) was dissolved in 6N aqueous hydrochloric acid (25 ml) and heated under reflux for 42 hours. The cooled reaction mixture was diluted with water (25 ml) and washed with diethyl ether (50 ml). The aqueous layer was adjusted to pH10 by the addition of 2N aqueous sodium hydroxide solution and extracted with dichloromethane (3 x 100 ml). The combined organic extracts were dried

30

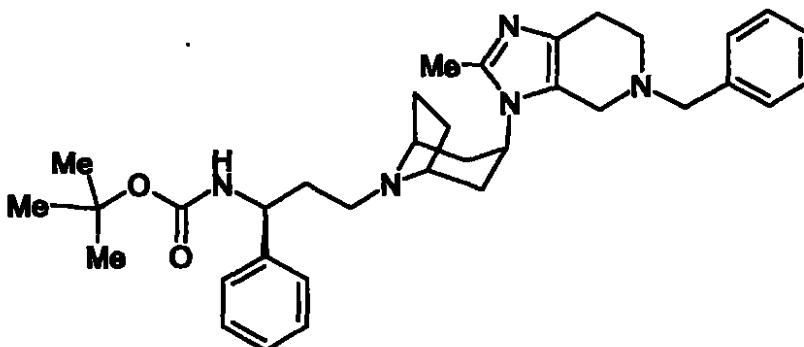
(Na₂SO₄) and solvent evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a colourless gum, (2.05 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.20 (5H, m), 4.25 (1H, m), 3.70 (2H, s), 3.60 (2H, m), 3.45 (2H, s), 2.85 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.40-2.30 (5H, m), 1.70 (2H, m), 1.40-1.30 (4H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+Na]⁺ 359, [M+H]⁺ 337.

PREPARATION 12

tert-Butyl (1S)-3-[3-endo-(5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropylcarbamate



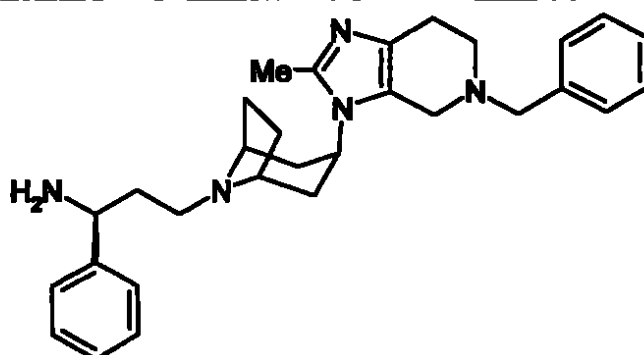
Acetic acid (0.6 ml, 10.4 mmol) was added to a stirred solution of 3-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridine (Preparation 11) (2.0 g, 6 mmol) and *tert*-butyl (1S)-3-oxo-1-phenylpropylcarbamate (WO0039125) (1.7 g, 6.8 mmol) dissolved in dichloromethane (40 ml) under nitrogen at room temperature. Sodium triacetoxymethylborohydride (2.0 g, 9.4 mmol) was then added and the reaction was held at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was partitioned between saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (50 ml) and dichloromethane (50 ml). The organic phase was removed and the aqueous phase was washed with dichloromethane (50 ml). The combined organic phases were dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (96 : 4 : 0.4, by volume, changing to 94 : 6 : 0.6). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (2.53 g).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.40-7.20 (10H, m), 5.90 (1H, br s), 4.80 (1H, br s), 4.40 (1H, m), 3.70 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.30 (1H, m), 3.20 (1H, m), 2.85 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.45-2.30 (5H, m), 2.20 (2H, m), 2.00-1.70 (4H, m), 1.45-1.20 (13H, m) ppm.

5 LRMS (electrospray) : m/z [M+Na]⁺ 592, [M+H]⁺ 570.

PREPARATION 13

(1S)-3-[3-endo-(5-Benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropylamine



10

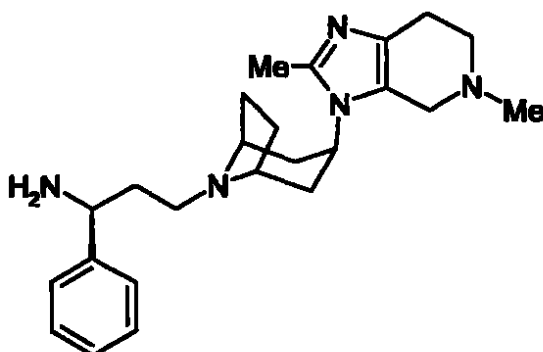
A solution of *tert*-butyl (1S)-3-[3-endo-(5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropylcarbamate (Preparation 12) (2.4 g, 4.2 mmol) in 2.25 N HCl solution in methanol (20 ml) was stirred under nitrogen at room temperature for 18 hours. Solvent was evaporated under reduced pressure and the residue partitioned between ethyl acetate (100 ml) and 1N aqueous sodium hydroxide solution (50 ml). The organic layer was washed with water (50 ml), dried (Na₂SO₄) and solvent evaporated under reduced pressure to give the title compound as a colourless gum (1.8 g).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.40-7.20 (10H, m), 4.30 (1H, m), 4.00 (1H, m), 3.70 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.35 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.40-2.30 (5H, m), 2.20 (2H, m), 1.90 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.65 (2H, br s), 1.35-1.15 (4H, m) ppm.

25 LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 470.

PREPARATION 14

(1S)-3-[3-endo-(2,5-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropylamine



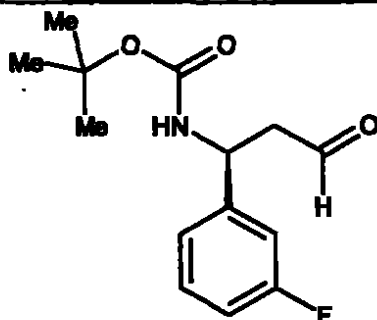
A solution of the title compound of Example 5 (0.26 g, 0.6 mmol) was dissolved in 6N aqueous hydrochloric acid (4 ml) and heated under reflux for 42 hours. The cooled reaction mixture was adjusted to pH10 by the addition of 2N aqueous sodium hydroxide solution and extracted with dichloromethane (3 x 30 ml). The combined organic phases were dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (90 : 10 : 0.5, by volume, changing to 90 : 10 : 1). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a colourless gum (0.18 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.20 (5H, m), 4.25 (1H, m), 3.70 (2H, s), 3.60 (2H, m), 3.45 (2H, s), 2.85 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.40-2.30 (5H, m), 1.70 (2H, m), 1.40-1.30 (4H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+Na]⁺ 359, [M+H]⁺ 337.

PREPARATION 15

tert-Butyl (1S)-1-(3-fluorophenyl)-3-oxopropylcarbamate



20

Diisobutylaluminum hydride (1 M in dichloromethane, 39 ml, 39 mmol) was cooled to -78°C and added dropwise to a solution of methyl (3S)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-(3-fluorophenyl)propanoate (WO 0039125) (5.4 g, 18.2 mmol) in dichloromethane (100ml) at -78°C. The reaction was stirred for

30 minutes at -78°C , then methanol (50 ml, pre-cooled to -78°C) was added. The reaction was stirred for 30 minutes, then 2 N hydrochloric acid (250 ml) added. The bi-phasic mixture was allowed to warm up to room temperature, the layers were separated, and the organic layer was dried (MgSO_4), filtered and evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a clear, colourless oil, 4.8 g.

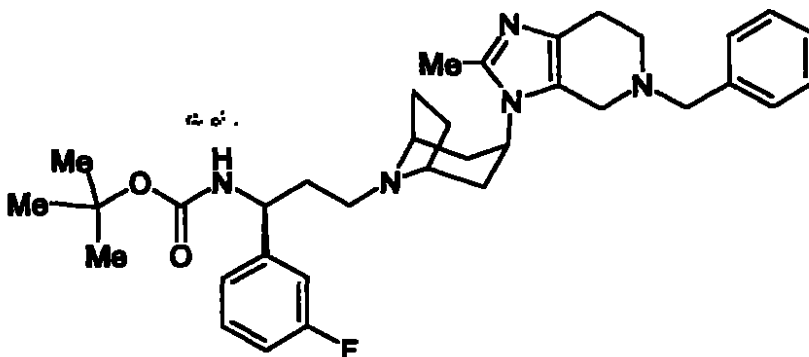
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ : 1.40 (9H, bs), 2.92 (2H, m), 5.14 (2H, m), 6.90-7.02 (2H, m), 7.03 (1H, d), 7.30 (1H, m), 9.76 (1H, s) ppm.

LRMS: m/z 268.1 (MH^+).

10

PREPARATION 16

tert-Butyl (1*S*)-3-[3-*endo*-(5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propylcarbamate



15

Acetic acid (0.3 ml, 5.2 mmol) was added to a stirred solution of 3-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine (Preparation 11) (1.74 g, 5.2 mmol) and *tert*-butyl (1*S*)-1-(3-fluorophenyl)-3-oxopropylcarbamate (Preparation 15) (1.52 g, 5.7 mmol) dissolved in dichloromethane (25 ml) under nitrogen at room temperature. Sodium triacetoxyborohydride (1.31 g, 6.2 mmol) was then added and the reaction was held at room temperature for two hours. The reaction mixture was partitioned between saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (50 ml) and dichloromethane (50 ml). The organic phase was removed and the aqueous phase was washed with dichloromethane (50 ml). The combined organic phases were dried (MgSO_4) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (100 : 0 : 0.5,

30

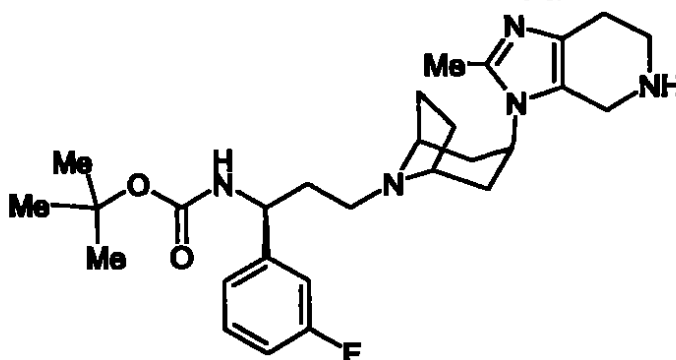
by volume, changing to 97 : 3 : 0.5). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (1.8 g).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.40-7.20 (6H, m), 7.05-6.85 (3H, m), 6.10-5.80 (1H, br s), 4.85-4.65 (1H, m), 4.40-4.25 (1H, m), 3.70 (2H, s), 3.45 (2H, s),
5 3.30-3.10 (2H, m), 2.90-2.80 (2H, m), 2.70-2.60 (2H, m), 2.50-2.30 (5H, m),
2.25-2.15 (2H, m), 2.10-1.65 (5H, m), 1.60-1.10 (12H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 588.

PREPARATION 17

10 *tert*-Butyl (1*S*)-1-(3-fluorophenyl)-3-[3-*endo*-(2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]propylcarbamate



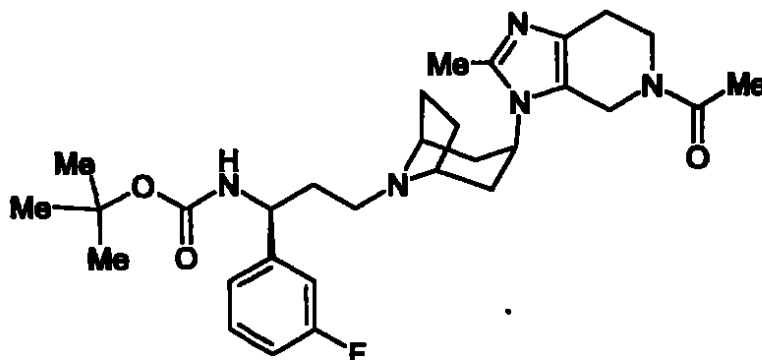
A mixture of *tert*-butyl (1*S*)-3-[3-*endo*-(5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-
15 fluorophenyl)propylcarbamate (Preparation 16) (2.00 g, 3.4 mmol), ammonium formate (1.07 g, 17 mmol) and 10% w/w palladium on carbon (0.15 g) in ethanol (30 ml) was heated to 60°C. After one hour additional ammonium formate (1.07 g, 17 mmol) was added and heating continued at
20 60 °C. This process was repeated after a further hour. One hour after the second addition heating was removed and the cooled reaction mixture filtered through Arbocel® and the filtrate evaporated under reduced pressure. The residue was partitioned between dichloromethane (100 ml) and saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (50 ml), the organic phase
25 separated and washed with water (30 ml). The organic layer was dried (MgSO₄) and solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (90 : 10 : 1). Product containing fractions were evaporated to afford the title
30 compound as a white foam (1.45 g).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.30-7.20 (1H, m), 7.10-6.85 (3H, m), 5.85-5.65 (1H, m), 4.90-4.65 (1H, m), 4.50-4.35 (1H, m), 3.95 (2H, s), 3.40-3.20 (2H, m), 3.10 (2H, t), 2.65-2.20 (10H, m), 2.15-1.65 (4H, m), 1.60-1.20 (13H, m) ppm.

5 LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 498.

PREPARATION 18

tert-Butyl (1S)-3-[3-endo-(5-acetyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propylcarbamate



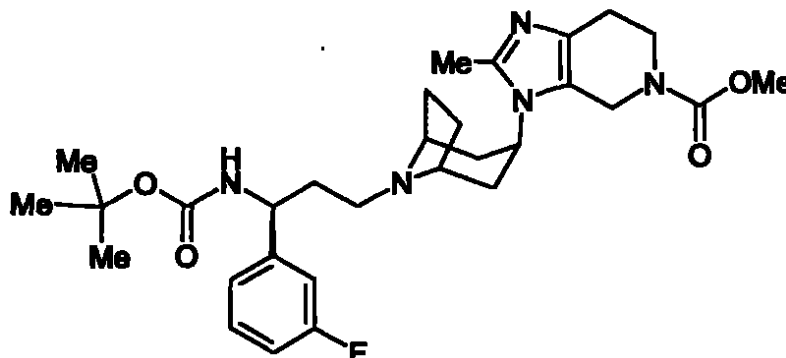
Acetyl chloride (0.13 g, 1.65 mmol) was added to a solution of *tert*-butyl (1S)-1-(3-fluorophenyl)-3-[3-endo-(2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]propylcarbamate (Preparation 17) (0.75 g, 1.5 mmol) in dichloromethane (5 ml) at 0°C. After 30 minutes the reaction mixture was diluted with dichloromethane (10 ml) and washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (10 ml). The organic layer was separated and the aqueous phase washed with dichloromethane (2 x 5 ml). The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and solvent evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a white foam (0.8 g).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.30-7.20 (1H, m), 7.05-6.85 (3H, m), 5.90-5.70 (1H, m), 4.85-4.35 (4H, m), 3.65-3.60 (2H, t), 3.40-3.20 (2H, m), 2.70-1.00 (29H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 540.

PREPARATION 19

Methyl 3-endo-[8-[3-(3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate



5

Methyl chloroformate (0.156 g, 1.65 mmol) was added to a solution of *tert*-butyl (1*S*)-1-(3-fluorophenyl)-3-[3-*endo*-(2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]propylcarbamate

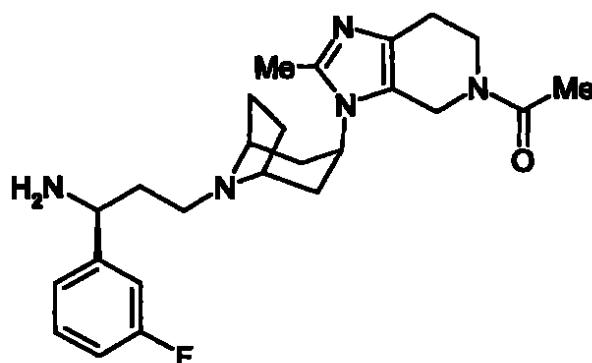
- 10 (Preparation 17) (0.75 g, 1.5 mmol) in dichloromethane (5 ml) at 0°C. After 30 minutes the reaction mixture was diluted with dichloromethane (10 ml) and washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (10 ml). The organic layer was separated and the aqueous phase washed with dichloromethane (2 x 5 ml). The combined organic extracts were dried
- 15 (MgSO₄) and solvent evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a white foam (0.77 g).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.30-7.20 (1H, m), 7.05-6.85 (3H, m), 5.90-5.70 (1H, m), 4.90-4.70 (1H, m), 4.60-4.40 (3H, m), 3.75-3.60 (5H, m), 3.40-3.25 (2H, m), 2.65-2.38 (7H, m), 2.25-2.20 (2H, m), 2.15-1.20 (17H, m) ppm.

- 20 LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 556.

PREPARATION 20

(1*S*)-3-[3-*endo*-(5-Acetyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propylamine

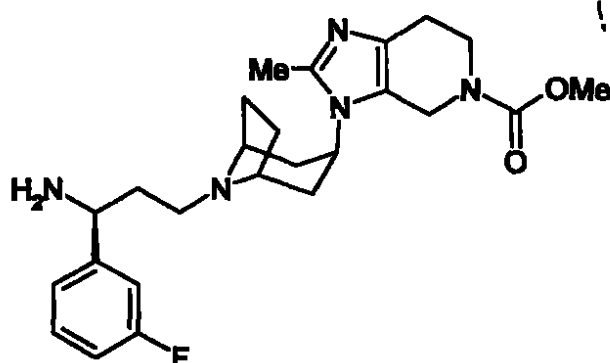


- Hydrogen chloride gas was bubbled through a solution of *tert*-butyl (1*S*)-3-[3-*endo*-(5-acetyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propylcarbamate (Preparation 18) (0.77 g, 1.43 mmol) in dichloromethane (10 ml) and methanol (3 ml) at 0 °C until the solution was saturated. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature and after 20 minutes solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was partitioned between dichloromethane (30 ml) and saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (20 ml). The organic layer was separated and the aqueous phase extracted with dichloromethane (2 x 15 ml). The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and solvent evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a white foam (0.565 g).
- ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.30-7.20 (1H, m), 7.10-6.90 (3H, m), 4.60 (2H, s), 4.45-4.30 (1H, m), 4.05 (1H, t), 3.62 (2H, t), 3.40-3.25 (2H, m), 2.70-1.95 (14H, m), 1.85-1.40 (8H, m) ppm.
- LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 440.

20

PREPARATION 21

Methyl 3-*endo*-[8-[(3*S*)-3-amino-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-5-carboxylate

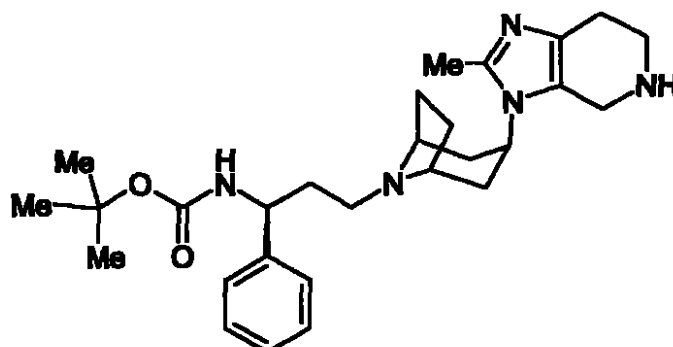


Hydrogen chloride gas was bubbled through a solution of methyl 3-*endo*-[8-
 5 [(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-
 azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-
 c]pyridine-5-carboxylate (Preparation 19) (0.75 g, 1.35 mmol) in
 dichloromethane (10 ml) and methanol (3 ml) at 0 °C until the solution was
 saturated. The reaction mixture was then allowed to warm to room
 temperature and after 20 minutes solvent was evaporated under reduced
 10 pressure. The residue was partitioned between dichloromethane (30 ml) and
 saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (20 ml). The organic
 layer was separated and the aqueous phase extracted with dichloromethane
 (2 x 15 ml). The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and solvent
 evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a white
 15 foam (0.566 g).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.30-7.20 (1H, m), 7.10-7.00 (2H, m), 6.95-6.85
 (1H, t), 4.60-4.30 (3H, m), 4.05 (1H, t), 3.75-3.60 (5H, m), 3.40-3.25 (2H, m),
 2.65-2.55 (2H, m), 2.50-2.35 (5H, m), 2.30-2.15 (2H, m), 2.10-1.95 (2H, m),
 1.85-1.35 (8H, m) ppm.
 20 LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 456.

PREPARATION 22

tert-Butyl (1*S*)-3-[3-*endo*-(2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-
 c]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropylcarbamate



A mixture of *tert*-butyl (1*S*)-3-[3-*endo*-(5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropylcarbamate (Preparation 12) (5.65 g, 9.93 mmol), ammonium formate (3.7 g, 58.7 mmol) and 20% w/w palladium hydroxide on carbon (0.50 g) in ethanol (100 ml) was heated to 85°C. After one hour additional ammonium formate (2.0 g, 17 mmol) was added and heating continued at 60 °C for a further hour. The cooled reaction mixture was then filtered through Arbocel® and the filtrate evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (94 : 6 : 0.6, by volume, changing to 92 : 8 : 0.8). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (4.95 g).

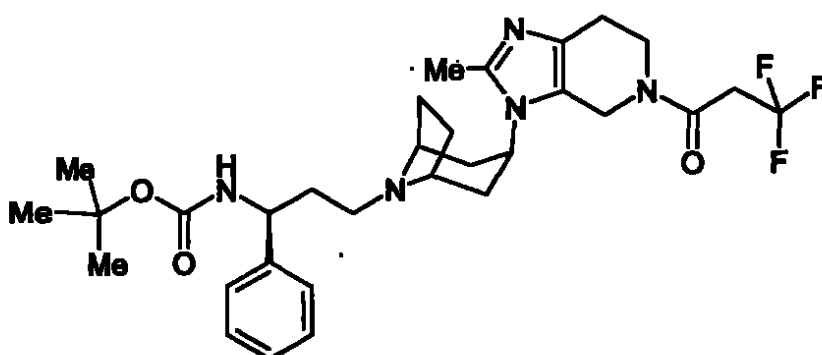
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.35-7.20 (5H, m), 5.70 (1H, m), 4.80 (1H, m), 4.45 (1H, m), 3.90 (2H, s), 3.40-3.25 (2H, m), 3.10 (2H, t), 2.60 (2H, m), 2.55-2.40 (5H, m), 2.20 (2H, t), 2.10-1.75 (4H, m), 1.55-1.20 (14H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 480.

20

PREPARATION 23

tert-Butyl (1*S*)-3-[3-*endo*-(2-methyl-5-(3,3,3-trifluoropropanoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropylcarbamate



1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.54 g, 2.82 mmol) was added to a solution of 3,3,3-trifluoropropanoic acid (0.29 g, 2.26 mmol), *tert*-butyl (1*S*)-3-[3-*endo*-(2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropylcarbamate (Preparation 22) (0.96 g, 2.0 mmol), triethylamine (0.8 ml, 4.31 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (0.43 g, 2.81 mmol) dissolved in dichloromethane (50 ml) under nitrogen at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 18 hours, and then washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (30 ml). The organic phase was removed and the aqueous layer extracted with dichloromethane (2 x 30 ml). The combined dichloromethane extracts were dried (MgSO₄) and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent mixture of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (94 : 6 : 0.6, by volume). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (1.09 g).

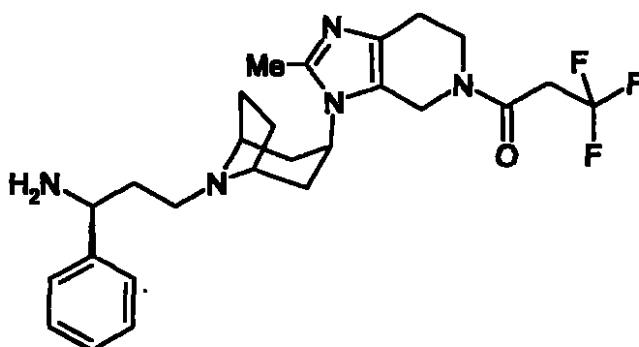
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.35-7.20 (5H, m), 5.65 (1H, m), 4.80 (1H, m), 4.70 (2H, s), 4.60-4.45 (2H, m), 3.70 (2H, m), 3.40-3.25 (4H, m), 2.70-2.60 (2H, m), 2.55-2.40 (5H, m), 2.25 (2H, m), 2.10-1.70 (4H, m), 1.55-1.20 (12H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 590.

25

PREPARATION 24

(1*S*)-3-[3-*endo*-(2-Methyl-5-(3,3,3-trifluoropropanoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropylamine



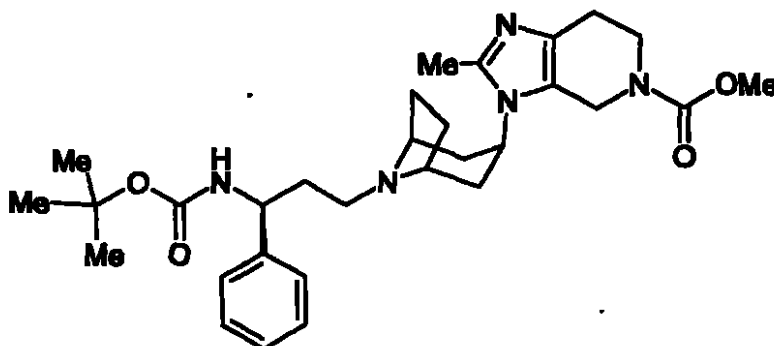
Hydrogen chloride gas was bubbled through a solution of *tert*-butyl (1*S*)-3-{3-
 5 *endo*-[2-methyl-5-(3,3,3-trifluoropropanoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-
 c]pyridin-3-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropylcarbamate
 (Preparation 23) (1.05 g, 1.78 mmol) in dichloromethane (20 ml) and
 methanol (3 ml) at 0 °C until the solution was saturated. The reaction mixture
 was then allowed to warm to room temperature and after one hour washed
 with 2N aqueous sodium hydroxide solution (2 x 20 ml). The organic layer
 10 was separated, dried (MgSO₄) and solvent evaporated under reduced
 pressure to afford the title compound as a white foam (0.80 g).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.40-7.30 (5H, m), 4.70 (2H, m), 4.40 (1H, m),
 4.05 (1H, t), 3.65 (2H, m), 3.40-3.25 (4H, m), 2.70-2.60 (2H, m), 2.50-2.30
 (5H, m), 2.25 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.85-1.40 (8H, m) ppm.

15 LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 490.

PREPARATION 25

Methyl 3-*endo*-(8-[(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-phenylpropyl]-8-
 20 *azabicyclo*[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-
 c]pyridine-5-carboxylate



Methyl chloroformate (0.18 ml, 2.32 mmol) was added to a solution of *tert*-
 butyl (1*S*)-3-{3-*endo*-(2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-c]pyridin-3-

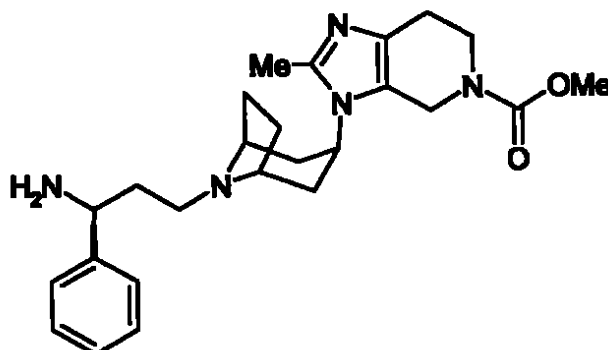
yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropylcarbamate (Preparation 22) (0.96 g, 2.0 mmol) and triethylamine (0.36 ml, 2.59 mmol) in dichloromethane (20 ml) under nitrogen at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 1.5 hours and then washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (20 ml). The organic phase was removed and the aqueous layer extracted with more dichloromethane (2 x 20 ml). The combined dichloromethane extracts were dried (MgSO₄) and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent mixture of ethyl acetate : diethylamine (99 : 1, by volume, changing to 98 : 2 then 97 : 3). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (0.96 g).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.40-7.25 (5H, m), 5.65 (1H, m), 4.80 (1H, m), 4.60-4.40 (3H, m), 3.75-3.65 (5H, m), 3.40-3.25 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.55-2.40 (5H, m), 2.25 (2H, m), 2.15-2.05 (2H, m), 2.00-1.8 (2H, m), 1.65-1.30 (13H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 538.

PREPARATION 26

Methyl 3-endo-(8-[(3S)-3-amino-3-phenylpropyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate



Hydrogen chloride gas was bubbled through a solution of methyl 3-endo-(8-[(3S)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-phenylpropyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate (Preparation 25) (0.95 g, 1.77 mmol) in dichloromethane (20 ml) and methanol (1 ml) at 0 °C until the solution was saturated. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature and after one hour washed with 2N aqueous sodium hydroxide solution (2 x 20 ml). The organic layer

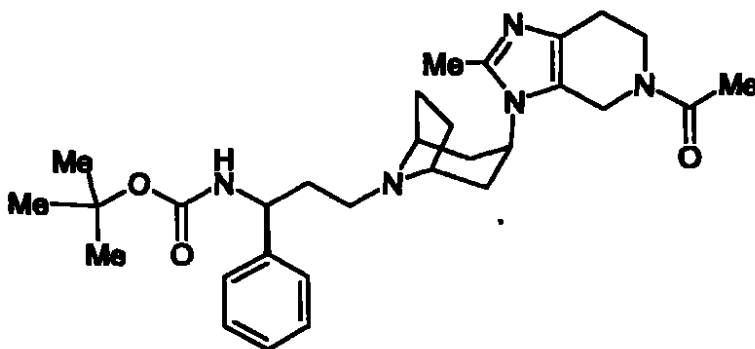
was separated, dried (MgSO_4) and solvent evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a white foam (0.75 g).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ : 7.40-7.30 (5H, m), 4.55 (2H, br s), 4.40 (1H, m), 4.05 (1H, t), 3.75-3.65 (5H, m), 3.35 (2H, m), 2.60 (2H, m), 2.45 (2H, m),
5 2.35 (3H, s), 2.25 (2H, m), 2.10 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.65-1.40 (6H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 439.

PREPARATION 27

10 *tert*-Butyl (1*S*)-3-[3-*endo*-(5-acetyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropylcarbamate



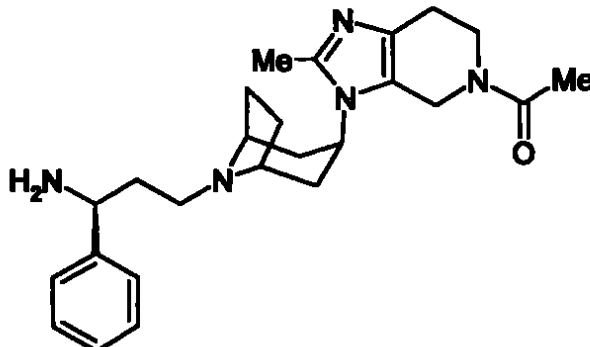
15 Acetyl chloride (0.09 ml, 1.26 mmol) was added to a solution of *tert*-butyl (1*S*)-3-[3-*endo*-(2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropylcarbamate (Preparation 22) (0.5 g, 1.09 mmol) and triethylamine (0.19 ml, 1.36 mmol) in dichloromethane (5 ml) under nitrogen at room temperature. The reaction was stirred at room
20 temperature for 18 hours and then solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (94 : 6 : 0.6, by volume, changing to 92 : 8 : 0.8 then 90 : 10 : 0.6). Product containing fractions were evaporated to afford
25 the title compound as a white foam (0.51 g).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ : 7.40-7.20 (5H, m), 5.65 (1H, m), 4.80 (1H, m), 4.65 (2H, s), 4.55-4.40 (2H, m), 3.85 (1H, m), 3.65 (2H, m), 3.40-3.25 (2H, m), 2.70 (2H, m), 2.55-2.40 (5H, m), 2.25 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.10-2.00 (2H, m), 1.95-1.75 (2H, m), 1.65-1.30 (13H, m) ppm.

30 LRMS (electrospray) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 522.

PREPARATION 28

(1S)-3-[3-endo-(5-Acetyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropylamine



5

Hydrogen chloride gas was bubbled through a solution of *tert*-butyl (1S)-3-[3-endo-(5-acetyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropylcarbamate (Preparation 27) (0.50 g, 0.96 mmol) in dichloromethane (5 ml) and methanol (0.5 ml) at 0 °C until the solution was saturated. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature and after one hour washed with 2N aqueous sodium hydroxide solution (2 x 5 ml). The organic layer was separated, dried (MgSO₄) and solvent evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a white foam (0.265 g).

15

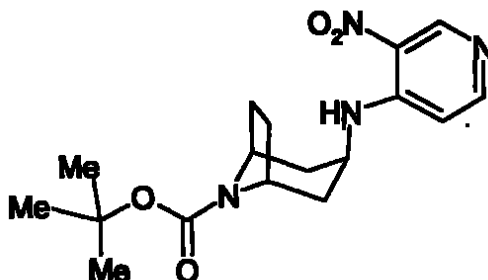
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.35-7.20 (5H, m), 4.60 (2H, br s), 4.45-4.30 (1H, m), 4.00 (1H, t), 3.60 (2H, m), 3.40-3.30 (2H, m), 2.50-2.30 (2H, m), 2.30-2.15 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.10-2.00 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.70-1.40 (6H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 422.

20

PREPARATION 29

***tert*-Butyl 3-endo-[(3-nitro-4-pyridinyl)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate**



25

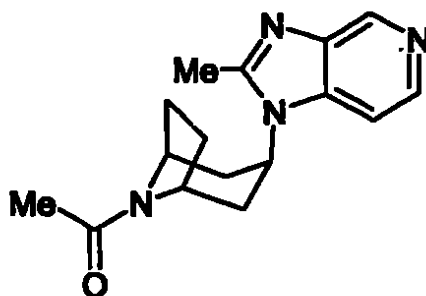
tert-Butyl 3-amino-*endo*-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (Preparation 4) (3.0 g, 13.2 mmol), 4-ethoxy-3-nitropyridine hydrochloride (2.7 g, 13.2 mmol) and *N*-ethyl-*N,N*-diisopropylamine (1.89 g, 14.6 mmol) were dissolved in 1-methyl-2-pyrrolidinone (5 ml) and heated at 120 °C for 18 hours. The cooled reaction mixture was diluted with ethyl acetate (150 ml) and washed with water (3 x 50 ml), saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (50 ml) and brine (30 ml). The organic layer was dried (MgSO₄) and the solvent removed by evaporation under reduced pressure. This residue was triturated with diethyl ether and filtered to afford the title compound as a yellow solid (1.5 g).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ : 1.40-2.50 (17H, m), 3.90-4.05 (1H, q), 4.15-4.50 (2H, m), 6.60 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.75-9.00 (1H, d), 9.25 (1H, s) ppm.

LRMS: m/z 349 (MH⁺).

PREPARATION 30

1-*endo*-(8-Acetyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine



20

tert-Butyl 3-*endo*-[(3-nitro-4-pyridinyl)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (Preparation 29) (4.40 g, 12.6 mmol) and iron powder (2.11 g, 37.8 mmol) were dissolved in glacial acetic acid (50 ml) and the mixture heated to 60 °C for two hours. Acetic anhydride (8 ml) was then added and the mixture heated to 140°C for 18 hours. The cooled reaction mixture was filtered through a pad of Arbocel[®] and solvent was removed under reduced pressure. The residue was partitioned between dichloromethane (200 ml) and water (200 ml) and the mixture adjusted to pH 9 with 2 N aqueous sodium hydroxide solution. The mixture was again filtered through a pad of Arbocel[®] and the organic phase separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (100 ml) and the combined organic extracts dried (MgSO₄).

30

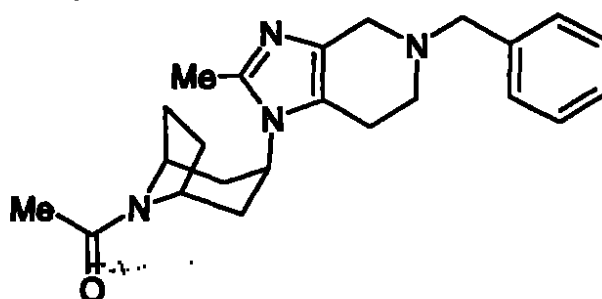
Solvent was evaporated under reduced pressure and the residue triturated with ethyl acetate, filtered and dried (MgSO₄) to give the title compound as a white solid (3.27 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ : 1.80-2.35 (9H, m), 2.45-2.70 (5H, m), 4.10-4.25 (1H, m), 4.35 (1H, t), 4.90 (1H, t), 7.22 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.95 (1H, s) ppm.

LRMS: m/z 285 (MH⁺).

PREPARATION 31

10 1-endo-(8-Acetyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine



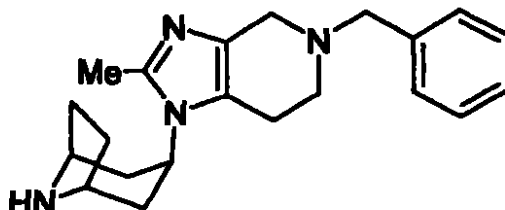
Benzyl bromide (1.78 g, 10.4 mmol) was added to a solution of 1-endo-(8-acetyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine (Preparation 30) (2.47 g, 8.7 mmol) in ethanol (20 ml) and the mixture stirred at room temperature for 48 hours. The reaction mixture was then cooled to -70 °C and sodium borohydride (0.33 g, 8.7 mmol) added portionwise over ten minutes. After one hour at -70 °C the reaction mixture was allowed to warm to -40 °C then re-cooled to -70 °C and further sodium borohydride (0.33 g, 8.7 mmol) added. After an additional hour at -70 °C water (10 ml) was added and the reaction mixture allowed to warm to room temperature. The ethanol was evaporated under reduced pressure and the aqueous residue extracted with dichloromethane (3 x 25 ml). The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of ethyl acetate : methanol : diethylamine (100 : 0 : 2, by volume, changing to 98 : 2 : 2 then 95 : 5 : 2). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (2.23 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ : 1.60-1.85 (4H, m), 1.95 –2.20 (5H, m), 2.30 (3H, s), 2.35-2.75 (6H, m), 3.45 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.90 (1H, m), 4.20 (1H, t), 4.80 (1H, t), 7.15-7.35 (5H, m) ppm.
LRMS: m/z 379 (MH⁺).

5

PREPARATION 32

1-endo-(8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine



10

1-endo-(8-Acetyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine (Preparation 31) (2.23 g, 5.89 mmol) was dissolved in 6N aqueous hydrochloric acid (30 ml) and heated under reflux for 18 hours. The cooled reaction mixture was adjusted to pH10 by the addition of 2N aqueous sodium hydroxide solution and extracted with dichloromethane (2 x 50 ml). The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : diethylamine (100 : 0 : 0.5, by volume, changing to 93 : 7 : 1). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (1.47 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ : 1.40-1.85 (7H, m), 2.30-2.40 (5H, m), 2.60-2.75 (4H, m), 3.45 (2H, s), 3.60-3.70 (4H, m), 4.30 (1H, m), 7.20-7.35 (5H, m) ppm.

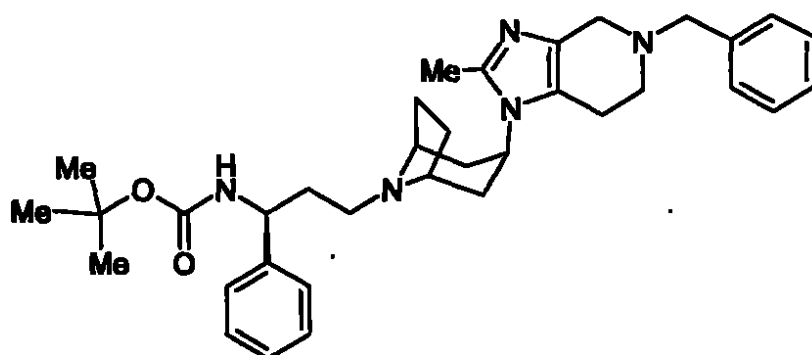
LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 337.

25

PREPARATION 33

tert-Butyl (1S)-3-[3-endo-(5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropylcarbamate

30



Acetic acid (0.14 g, 2.37 mmol) was added to a stirred solution of 1-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-

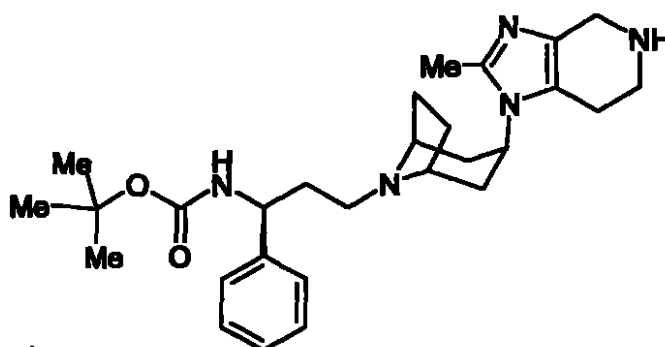
5 imidazo[4,5-c]pyridine (Preparation 32) (0.8 g, 2.37 mmol) and *tert*-butyl (1*S*)-3-oxo-1-phenylpropylcarbamate (WO0039125) (0.711 g, 2.85 mmol) dissolved in dichloromethane (12 ml) under nitrogen at room temperature. Sodium triacetoxyborohydride (0.60 g, 2.85 mmol) was then added and the reaction was held at room temperature for 18 hours. The reaction mixture
10 was partitioned between saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (50 ml) and dichloromethane (50 ml). The organic phase was removed and the aqueous phase was washed with dichloromethane (50 ml). The combined organic phases were dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash
15 column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (99 : 1 : 0.1, by volume, changing to 90 : 10 : 1). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (1.17 g).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.40-7.20 (10H, m), 5.80 (1H, m), 4.80 (1H, m),
20 4.40 (1H, m), 3.65 (2H, s), 3.50 (2H, m), 3.40-3.20 (2H, m), 2.70-2.60 (4H, m), 2.55-2.35 (5H, m), 2.20 (2H, t), 2.10-1.10 (17H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 570.

PREPARATION 34

25 *tert*-Butyl (1*S*)-3-[3-endo-(2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropylcarbamate



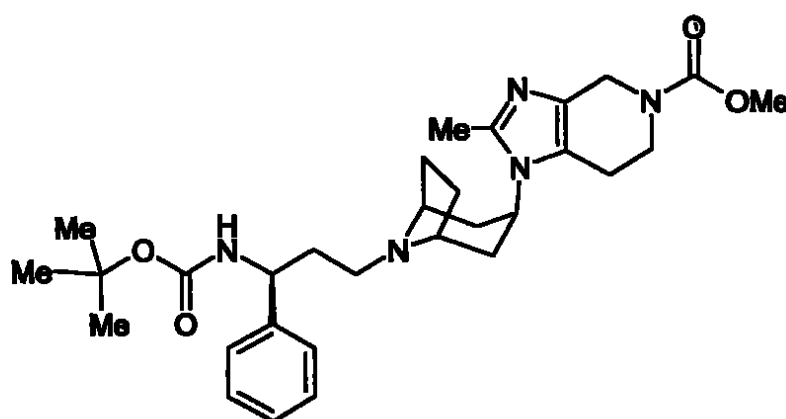
- A mixture of *tert*-butyl (1*S*)-3-[3-*endo*-(5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropylcarbamate (Preparation 33) (1.15 g, 2.02 mmol), ammonium formate (0.63 g, 10.1 mmol) and 20% w/w palladium hydroxide on carbon (0.15 g) in ethanol (25 ml) was heated to 60°C. After one hour additional ammonium formate (0.63 g, 10.1 mmol) was added and heating continued at 60 °C for a further hour. This process was repeated three times. The cooled reaction mixture was then filtered through Arbocel® and the filtrate evaporated under reduced pressure. The residue was partitioned between dichloromethane (100 ml) and saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (50 ml), the organic phase separated and washed with water (30 ml). The organic layer was dried (MgSO₄) and solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (99 : 1 : 0.1 changing to 93 : 7 : 1). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (0.85 g).
- ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.35-7.15 (5H, m), 5.75 (1H, m), 4.90-4.70 (1H, m), 4.45 (1H, m), 3.80 (2H, s), 3.40-3.20 (2H, m), 3.15-3.00 (2H, m), 2.70-2.60 (2H, m), 2.50-2.35 (5H, m), 2.30-1.70 (7H, m), 1.65-1.10 (13H, m) ppm. LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 480.

25

PREPARATION 35

Methyl 1-*endo*-(8-((3*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-phenylpropyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-5-carboxylate

65-64



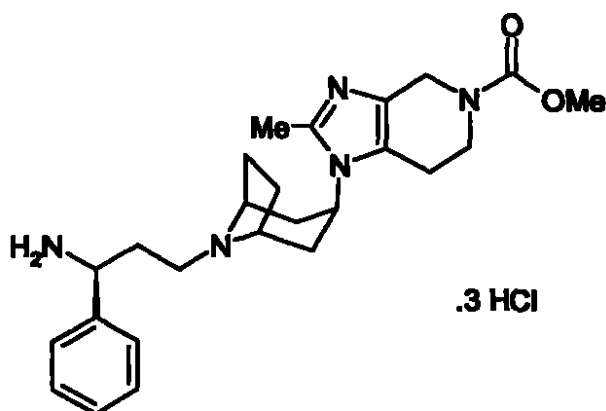
Methyl chloroformate (0.078 ml, 1.02 mmol) was added to a solution of *tert*-butyl (1*S*)-3-[3-*endo*-(2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropylcarbamate (Preparation 34) (0.44 g, 0.92 mmol) in dichloromethane (4 ml) under nitrogen at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 1.5 hours and then washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (10 ml). The organic phase was removed and the aqueous layer extracted with more dichloromethane (2 x 10 ml). The combined dichloromethane extracts were dried (MgSO₄) and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent mixture of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (99 : 1 : 0.1 changing to 93 : 7 : 1). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (0.51 g).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.30-7.20 (5H, m), 5.65 (1H, m), 4.90-4.70 (1H, m), 4.50-4.30 (3H, m), 3.80-3.60 (5H, m), 3.40-3.20 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.50-2.35 (5H, m), 2.25 (2H, m), 2.15-1.10 (17H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 538.

PREPARATION 36

Methyl 1-*endo*-[8-[(3*S*)-3-amino-3-phenylpropyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-5-carboxylate trihydrochloride

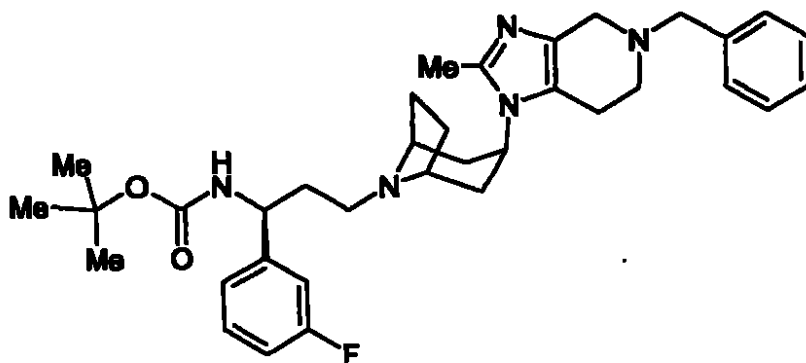


Hydrogen chloride gas was bubbled through a solution of methyl 1-endo-(8-
 5 {((3S)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-phenylpropyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-
 yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-5-carboxylate
 (Preparation 35) (0.5 g, 0.93 mmol) in dichloromethane (10 ml) and methanol
 (1 ml) at 0 °C until the solution was saturated. The reaction mixture was then
 allowed to warm to room temperature and stirred for one hour. Solvent was
 evaporated under reduced pressure and the residue suspended in
 10 dichloromethane (10 ml). This process was repeated three times to give the
 title compound as a white solid (0.512 g).

¹H NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ : 11.30-11.10 (1H, br s), 8.90-8.60 (3H, br s),
 7.60 (2H, m), 7.50-7.35 (3H, m), 5.80-5.60 (1H, m), 4.50-4.35 (3H, m), 4.20-
 4.00 (2H, m), 3.80-3.30 (9H, m), 3.25-3.10 (1H, m), 3.00-1.90 (13H, m) ppm.
 15 LRMS (electrospray) : *m/z* [M+H]⁺ 438.

PREPARATION 37

tert-Butyl (1*S*)-3-[3-endo-(5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-
 imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-
 20 fluorophenyl)propylcarbamate



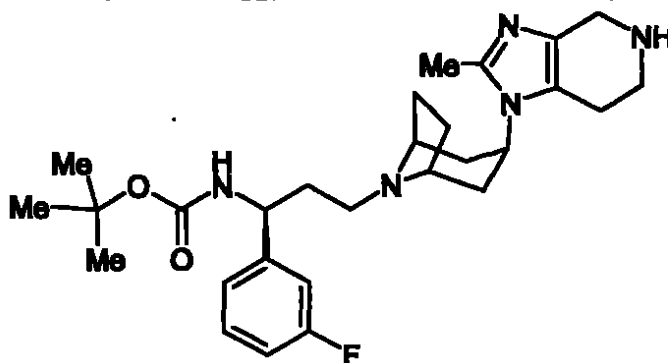
Acetic acid (0.39 g, 6.4 mmol) was added to a stirred solution of 1-*endo*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine (Preparation 32) (2.16 g, 6.4 mmol) and *tert*-butyl (1*S*)-1-(3-fluorophenyl)-3-oxopropylcarbamate (Preparation 15) (2.06 g, 7.7 mmol) dissolved in dichloromethane (25 ml) under nitrogen at room temperature. Sodium triacetoxyborohydride (1.63 g, 7.7 mmol) was then added and the reaction was held at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was partitioned between saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (50 ml) and dichloromethane (50 ml). The organic phase was removed and the aqueous phase was washed with dichloromethane (50 ml). The combined organic phases were dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (99 : 1 : 0.1, by volume, changing to 96 : 4 : 0.4). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (2.56 g).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.40-7.20 (6H, m), 7.10-6.90 (3H, m), 6.20-5.95 (1H, m), 5.00-4.70 (1H, m), 4.55-4.40 (1H, m), 3.70 (2H, s), 3.60-3.47 (2H, m), 3.45-3.25 (2H, m), 2.85-2.67 (4H, m), 2.65-2.40 (5H, m), 2.38-2.20 (2H, t), 2.18-1.20 (17H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 588.

PREPARATION 38

tert-Butyl (1*S*)-3-[3-*endo*-(2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propylcarbamate



A mixture of *tert*-butyl (1*S*)-3-[3-*endo*-(5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propylcarbamate (Preparation 37) (2.55 g, 4.34 mmol),

ammonium formate (2.73 g, 43.4 mmol) and 20% w/w palladium hydroxide on carbon (0.25 g) in ethanol (35 ml) was heated to 60°C. After one hour additional ammonium formate (0.63 g, 10.1 mmol) was added and heating continued at 60 °C for a further two hours. The cooled reaction mixture was then filtered through Arbocel® and the filtrate evaporated under reduced pressure. The residue was partitioned between dichloromethane (100 ml) and saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (50 ml), the organic phase separated and washed with water (30 ml). The organic layer was dried (MgSO₄) and solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (99 : 1 : 0.1 changing to 93 : 7 : 1). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (1.50 g).

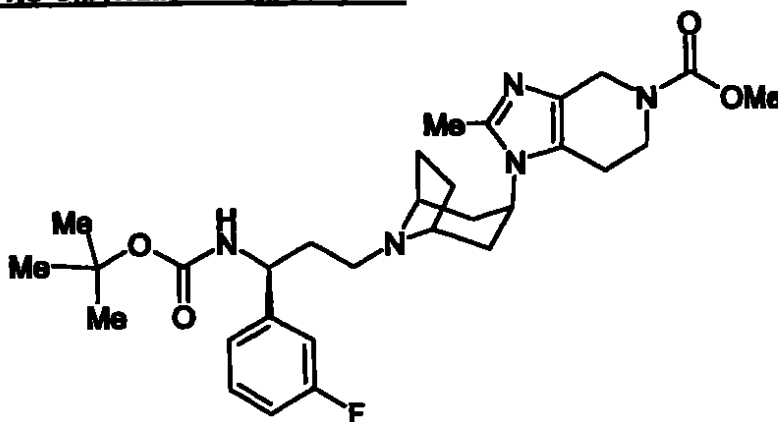
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.35-7.25 (1H, m), 7.10-6.90 3H, m), 6.20-5.80 (1H, m), 4.95-4.65 (1H, m), 4.60-4.40 (1H, m), 3.85 (2H, s), 3.45-3.30 (2H, m), 3.20-3.10 (2H, m), 2.75-2.65 (2H, m), 2.60-2.40 (5H, m), 2.35-1.20 (20H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 498.

20

PREPARATION 39

Methyl 1-endo-(8-((3S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(3-fluorophenyl)propyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate



25

Methyl chloroformate (0.167 g, 1.76 mmol) was added to a solution of *tert*-butyl (1*S*)-3-[3-*endo*-(2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propylcarbamate (Preparation 38) (0.80 g, 1.60 mmol) in dichloromethane (10 ml) under

66
67

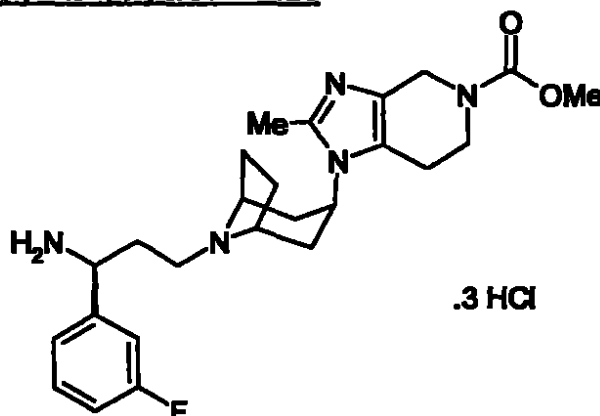
nitrogen at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 1.5 hours and then washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (10 ml). The organic phase was removed and the aqueous layer extracted with more dichloromethane (2 x 10 ml). The combined dichloromethane extracts were dried (MgSO₄) and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent mixture of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (99 : 1 : 0.1 changing to 93 : 7 : 1). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (0.84 g).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.35-7.25 (1H, m), 7.10-6.90 (3H, m), 6.10-5.80 (1H, m), 4.95-4.75 (1H, m), 4.60-4.35 (3H, m), 3.85-3.60 (5H, m), 3.45-3.25 (2H, m), 2.75-2.65 (2H, m), 2.60-1.05 (24H, m) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 556.

PREPARATION 40

Methyl 1-endo-(8-[(3S)-3-amino-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate trihydrochloride



20

Hydrogen chloride gas was bubbled through a solution of methyl 1-endo-(8-[(3S)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate (Preparation 39) (0.83 g, 1.50 mmol) in dichloromethane (15 ml) at 0 °C until the solution was saturated. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature and stirred for one hour. Solvent was evaporated under reduced pressure and the

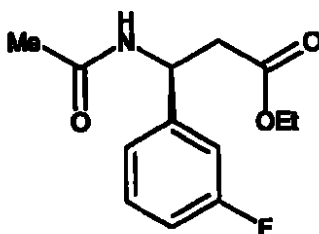
residue suspended in dichloromethane (10 ml). This process was repeated three times to give the title compound as a white solid (0.82 g).

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ : 11.30-11.10 (1H, br s), 9.10-8.80 (3H, br s), 7.55-7.40 (3H, m), 7.25-7.20 (1H, t), 5.80-5.60 (1H, m), 4.55-4.40 (3H, m),
5 4.20-4.00 (2H, m), 3.80-3.05 (10H, m), 3.00-1.90 (13H, m) ppm.
LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 456.

PREPARATION 41

Ethyl (3S)-3-(acetamido)-3-(3-fluorophenyl)propanoate

10



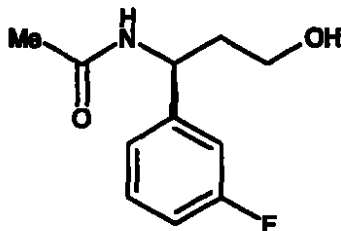
Acetyl chloride (7.9 ml; 111 mmol) in dichloromethane (50 ml) was added dropwise to a cold (0 °C) solution of ethyl (3S)-3-amino-3-(3-fluorophenyl)propanoate (WO99/31099, Scheme 3 page 97) (25.2 g, 102
15 mmol) in dichloromethane (200ml). The reaction was stirred for 2 hours at 0 °C, then water (100 ml) was added. The reaction mixture was adjusted to pH1 with 2 N hydrochloric acid and the organic layer separated. The dichloromethane layer was washed with saturated sodium hydrogencarbonate
20 solution (50 ml), water (50 ml) and then dried (MgSO₄). Solvent was evaporated under reduced pressure to afford a thick oil which was purified by column chromatography (silica gel, eluting with diethyl ether) to give the title compound as a clear, colourless oil, 25.1 g.

LRMS: m/z 254 (MH⁺).

25

PREPARATION 42

N-[(1S)-1-(3-Fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]acetamide

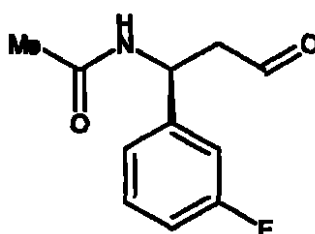


67
68

A stirred suspension of ethyl (3S)-3-(acetlamino)-3-(3-fluorophenyl)propanoate (2.5 g, 9.9 mmol) and sodium borohydride (0.76 g, 20 mmol) in THF (20 ml) was heated at 50 °C under a nitrogen atmosphere. Methanol (1.8 ml) was then carefully added dropwise and the reaction mixture heated under reflux for one hour. The reaction was allowed to cool to room temperature then water (10 ml) and aqueous sodium hydroxide solution (1.5 g NaOH in 4ml water) carefully added dropwise. The solution was extracted with ethyl acetate (3 x 30 ml) and the combined organic extracts dried (MgSO₄) and evaporated to give the title compound as a white solid (2.08 g). LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 212.

PREPARATION 43

N-[(1S)-1-(3-Fluorophenyl)-3-oxopropyl]acetamide

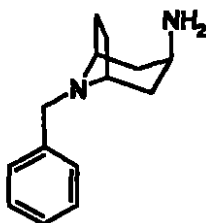


Pyridine sulfur trioxide complex (37.7 g, 237 mmol) was added portionwise over 20 minutes to a stirred cold (0 °C) solution of N-[(1S)-1-(3-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]acetamide (25 g, 118 mmol), DMSO (16.5 ml, 233 mmol) and triethylamine (33 ml, 237 mmol) in dichloromethane (240 ml). After two hours stirring at room temperature, solvent was evaporated under reduced pressure and the residue applied directly to a silica gel column. Eluting with a gradient system starting with ethyl acetate : dichloromethane (50:50 by volume) then ethyl acetate : dichloromethane (80:20 by volume) and finally ethyl acetate gave the title compound as a colourless oil which solidified on standing (13.9 g).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 9.75 (1H, s), 7.30 (1H, m), 7.10-6.90 (3H, m), 6.40 (1H, br s), 5.50 (1H, m), 3.05 (1H, dd), 2.90 (1H, dd), 2.00 (3H, s) ppm. LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 210.

PREPARATION 44

Endo-8-Benzyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylamine



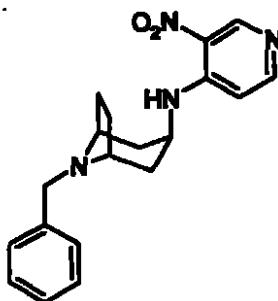
Endo-8-Benzyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylamine dihydrochloride hemihydrate
5 (100g, 0.34mol) was dissolved in water (300ml) and ethyl acetate (500ml).
The aqueous layer was adjusted to pH 10 by the addition of 10M sodium
hydroxide (70ml), resulting in a 5°C exotherm. The reaction was stirred at
ambient temperature for 15 minutes and the layers separated. The aqueous
layer was washed with ethyl acetate (500ml). The organic layers were
10 combined and washed with water (300ml), and concentrated under reduced
pressure to a pale yellow oil containing traces of ethyl acetate, 64.9g, 90%
yield.

LRMS (Electrospray): $m/z = 217.2$ (MH^+)

15

PREPARATION 45

Endo-8-Benzyl-N-(3-nitro-4-pyridyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylamine



20 4-Ethoxy-3-nitropyridine.hydrochloride salt (135.3g, 0.661mol) was slurried in
tert-amyl alcohol (390ml) at ambient temperature under a nitrogen blanket.
1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (192.1g, 1.26 mol) was added to the
reaction mixture, followed by a solution of the title compound from
preparation 44 (130g, 0.601 mol) in tert-amyl alcohol (260ml). The resultant
25 solution was heated to reflux for 4.5 hours. The solution was cooled to
ambient temperature and the resultant thick yellow slurry stirred at ambient
temperature for 12 hours and further at 5°C for 2 hours. The solid was

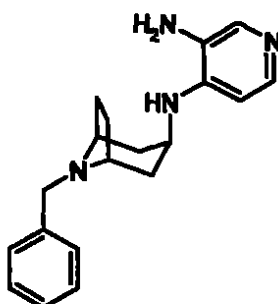
filtered off and dried in an oven under reduced pressure at 50°C overnight, to give the title compound, 132.8g, 91% yield.

LRMS (Electrospray): $m/z \approx 339.3$ (MH^+)

5

PREPARATION 46

N4-(endo-8-Benzyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)pyridine-3,4-diamine

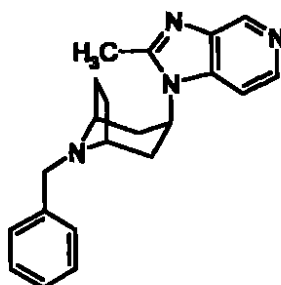


- 10 The title compound from Preparation 45 (150.0g, 0.123 mol) was slurried in methanol (750ml). 10 wt% of 5% Palladium on carbon (15.0g) was added. The mixture was stirred under an atmosphere of hydrogen at 50psi, 25°C for 2.5 hours. A sample was taken and analysis by tic showed that the reaction was complete. The reaction was filtered through Arbocel™ (filtration aid)
- 15 and the filter pad washed with methanol (750ml). The methanol was evaporated under reduced pressure and replaced with ethyl acetate (1.5L) to leave a total volume of 300ml ethyl acetate. The mixture was granulated at ambient temperature for 2 hours and further at 0°C for 1 hour. The solid was filtered off and washed with ethyl acetate (75ml) and dried in an oven under
- 20 reduced pressure, at 50°C overnight, to give the title compound as a white solid, 105.6g, 78%.

LRMS (Electrospray): $m/z = 309.3$ (MH^+)

PREPARATION 47

- 25 1-(endo-8-Benzyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine

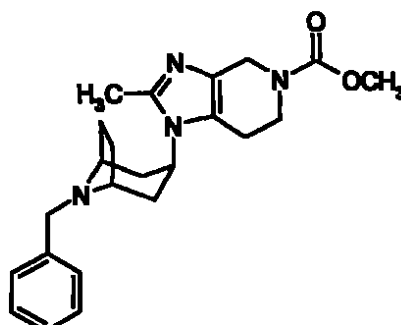


The title compound from Preparation 46 (32.0g, 0.103 mol) was slurried in toluene (96ml) at ambient temperature under a nitrogen blanket. Acetic anhydride (64ml) and acetic acid (160ml) were added resulting in a 10°C exotherm. The mixture was heated to reflux overnight. A sample was taken for analysis by tic, which showed the reaction was complete. The reaction solution was allowed to cool to ambient temperature. The acetic acid and toluene were removed under reduced pressure to give a brown oil. The oil was dissolved in dichloromethane (320ml) and water (160ml) to give a two-phase solution. The aqueous layer was adjusted to pH 10 by the addition of 10M sodium hydroxide. The layers were separated and the aqueous layer washed with dichloromethane (160ml). The organics were combined, washed with water (240ml) and concentrated under reduced pressure, replacing with ethyl acetate (320ml) to leave approximately 96ml ethyl acetate. The resultant slurry was granulated at 0°C for 15 minutes. Heptane (96ml) was added, and the mixture was granulated at 0°C for 2 hours. The beige solid was collected by filtration, washed with 1:1 ethyl acetate/heptane (32ml) and dried in an oven under reduced pressure, at 50°C overnight, to give the title compound, 30g, 88%.

LRMS (Electrospray): $m/z = 333.3$ (MH^+)

PREPARATION 48

Methyl 1-(endo-8-benzyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate

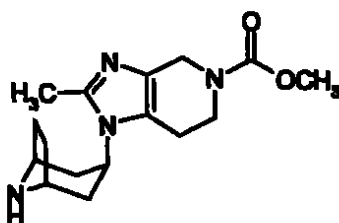
69
70

The title compound from Preparation 47 (59.0g, 0.177 mol) was slurried in ethanol (280ml) and water (15ml) at ambient temperature under a nitrogen blanket. The mixture was cooled to -70°C . Methyl chloroformate (16.5ml, 0.213 mol) was added over 10 minutes maintaining the temperature below -50°C . The reaction was cooled to -70°C and stirred for 45 minutes. Lithium borohydride was added as a 2M solution in tetrahydrofuran (107ml, 0.213 mol) over 15 minutes, maintaining the temperature below -40°C . A sample was taken for analysis by tlc, which showed the reaction was complete. The mixture was allowed to warm to -20°C . During this time gas evolution was observed. Water (295ml) was added allowing the mixture to warm to ambient temperature and stir for 15 minutes. Dichloromethane (590ml) was added and the resultant two-phase solution separated. The aqueous layer was re-extracted with dichloromethane (295ml). The organics were combined and washed with saturated sodium chloride solution (148ml). The dichloromethane was removed under reduced pressure, replacing with ethyl acetate (590ml) to leave a total volume of 118ml ethyl acetate. The resultant slurry was granulated at ambient temperature for 1.5 hours, then further at 0°C for 1 hour. The solid was collected by filtration, washed with ethyl acetate (30ml) and dried in an oven under reduced pressure at 50°C overnight, to give the title compound as an off white solid, 61.6g, 89%. LRMS (Electrospray): $m/z = 393.4$ (MH^+)

25

PREPARATION 49

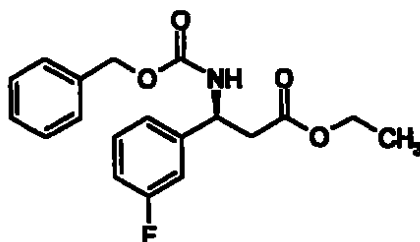
Methyl 1-(endo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate



The title compound from Preparation 48 (161.7g, 0.412 mol) was slurried in methanol (1.62L) at ambient temperature. 10wt% of 5% Palladium on carbon (16.2g) was added. The mixture was stirred under an atmosphere of hydrogen at 50psi, 50°C, overnight. A sample was taken for analysis by tic, which showed that the reaction was complete. The reaction mixture was filtered through Arbocel™ (filtration aid) and the filter pad washed with methanol (1.0L). The methanol was removed under reduced pressure, replacing with ethyl acetate (1.62L) then concentrated to dryness, to give the title compound as a pale yellow oil, 118.6g, 95%.
LRMS (Electrospray): $m/z = 305.3$ (MH^+)

PREPARATION 50

Ethyl (S)-3-[benzyloxycarbonyl]amino-3-(3-fluorophenyl)propanoate



Ethyl (S)-3-amino-3-(3-fluorophenyl)propanoate hydrochloride (1.0kg, 4.04 mol) was slurried in ethyl acetate (5.0L) at ambient temperature. Saturated sodium carbonate solution (5.0L) and water (5.0L) were added. The resultant two-phase solution was cooled to 10°C. Benzyl chloroformate (605ml, 1.05 mol) was added to the mixture maintaining the temperature below 20°C. The mixture was stirred at 20°C for 20 minutes. A sample was taken and analysed by HPLC, which showed the reaction was complete. The aqueous layer was adjusted to pH 9 by the addition of saturated sodium carbonate. The phases were separated. The aqueous layer was extracted further with ethyl acetate (5.0L). The organics were combined and washed with water

270
71

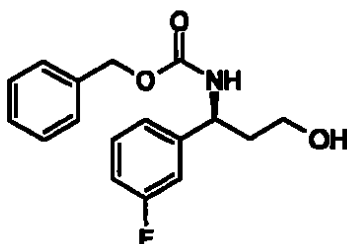
(5.0L). The ethyl acetate was removed under reduced pressure to give the title compound as a waxy white solid, 1.39kg, 100%.

LRMS (Electrospray): $m/z = 346.3$ (MH^+)

5

PREPARATION 51

Benzyl (S)-1-(3-fluorophenyl)-3-hydroxypropylcarbamate

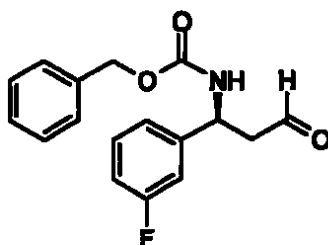


- 10 The title compound from Preparation 50 (13.95g, 0.404 mol) was dissolved in tetrahydrofuran (98ml) at ambient temperature under a nitrogen blanket. Sodium borohydride was added, resulting in a 10°C exotherm. The reaction was heated to 50°C and methanol added (3.3ml, 0.0808 mol) over 5 minutes maintaining the temperature at 50°C. Some off gassing and frothing was
- 15 observed. The reaction was heated to reflux for 1.5 hours. A sample was taken and analysed by HPLC, which showed that the reaction was complete. The mixture was cooled to ambient temperature. 2M sodium hydroxide (98ml) was added and the resultant two-phase solution stirred for 15 minutes. The phases were separated. The aqueous layer was further extracted with
- 20 tetrahydrofuran (50ml). The organics were combined and washed with saturated sodium chloride solution (70ml). The tetrahydrofuran was removed under reduced pressure and replaced with ethyl acetate (70ml). The ethyl acetate solution was concentrated to dryness under reduced pressure to azeotropically remove any remaining water. The title compound was isolated
- 25 as a white waxy solid,
LRMS (Electrospray): $m/z = 304.2$ (MH^+)

PREPARATION 52

Benzyl (S)-1-(3-fluorophenyl)-3-hydroxypropylcarbamate

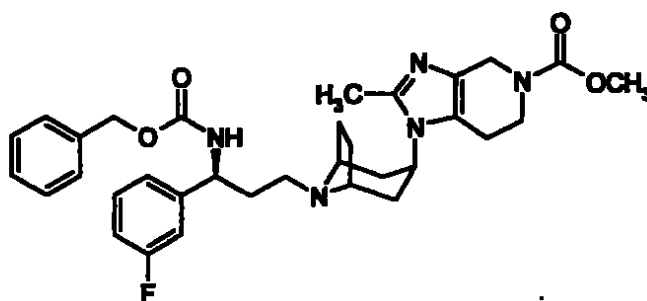
30



The title compound from Preparation 51, (165.0g, 0.72 mol) was dissolved in ethyl acetate (1.65L) at ambient temperature under a nitrogen blanket. Water (803ml), sodium bicarbonate (175g, 2.10 mol), TEMPO (1.13g, 0.0072 mol) and sodium bromide (76.1g, 0.74 mol) were added. The mixture was cooled to 5°C. Sodium hypochlorite solution (1.62M, 469ml, 0.76 mol) was added over 1 hour maintaining the temperature below 10°C. The two-phase mixture was stirred for 20 minutes. A sample was taken for analysis by tlc, which showed the reaction was complete. The phases were separated. The aqueous layer was extracted further with ethyl acetate (401ml). The organics were combined and washed with 10wt% potassium hydrogen sulfate solution (803ml), followed by 10wt% sodium thiosulfate solution (401ml) and saturated sodium chloride solution (401ml). Frothing and off gassing observed during the potassium hydrogen sulfate wash. The ethyl acetate was removed under reduced pressure to yield the title compound as a yellow oil, 139.3g, 89%. LRMS (Electrospray): $m/z = 302.2$ (MH^+)

PREPARATION 53

Methyl 1-(endo-8-((3S)-3-(benzyloxycarbonyl)amino)-3-(3-fluorophenyl)propyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate



25

The title compound from Preparation 49 (3.20g, 0.0105 mol) and sodium triacetoxyborohydride (3.35g, 0.0158 mol) were slurried in ethyl acetate

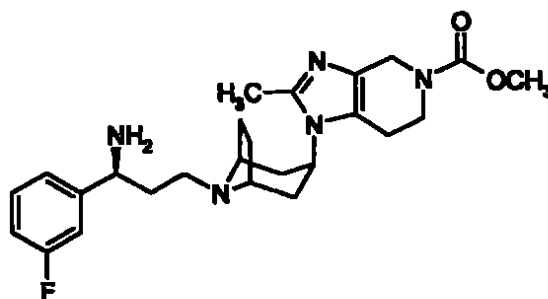
H
72

(35ml) at ambient temperature under a nitrogen blanket. The title compound from Preparation 52 (3.48g, 0.0116 mol) was added as a solution in tetrahydrofuran (7ml) over 15 minutes. The mixture was stirred overnight. A sample was taken for analysis by tic, which showed that the reaction was complete. 2M sodium hydroxide (14ml) was added over 5 minutes. The aqueous layer of the resultant two-phase solution was adjusted to pH 10, by the addition of 10M sodium hydroxide (7.5ml). The phases were separated. The organic layer was washed with water (17.5ml). The ethyl acetate was removed under reduced pressure to give the title compound as a yellow oil, 5.3g, 77%.

LRMS (Electrospray): $m/z = 590.5$ (MH^+)

PREPARATION 54

Methyl 1-(endo-8-[(3S)-3-amino-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo-[4,5-c]pyridine-5-carboxylate



The title compound from Preparation 53 was dissolved in methanol (26.5ml). 10wt% Palladium hydroxide (0.53g) was added. The mixture was stirred under an atmosphere of hydrogen at 50psi, at ambient temperature for 4 hours. A sample was taken and tic analysis showed that the reaction was complete. The reaction mixture was filtered through Arbocel™ (filtration aid) and the filter pad washed with methanol (26.5ml). The methanol was evaporated under reduced pressure to give the title compound as a yellow oil, 3.81g, 93%.

LRMS (Electrospray): $m/z = 456.4$ (MH^+)

Biological activity

The ability of the compounds of formula (I) to inhibit binding of HIV envelope protein (gp120) to CCR5 receptors was determined by the procedure

described in Example 1 of EP 1 118 858 A2. The compounds of formula (I) exhibited potent activity (nanomolar (nM) IC₅₀ values) in this assay.

In particular, in this assay the compounds of Examples 9 and 30 both had an IC₅₀ of 7 nM; the compound of Example 17 had an IC₅₀ of 15 nM; the compound of Example 33 had an IC₅₀ of 23 nM; and the compound of Example 44 had an IC₅₀ of 14 nM.

Powder X-Ray Diffraction (PXRD) Data

Methyl 1-(endo-8-[(3S)-3-acetamido-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate monohydrate

The PXRD pattern for the title compound, prepared in the same manner as the compound of Example 44, was obtained using a Siemens D5000 diffractometer ($\lambda = 1.54178\text{\AA}$) over the 2θ angular range $2-55^\circ$ with a 0.02° step size. Data was collected at each step for 5 seconds. Peak positions were determined by use of silicon powder (15% wt.) as an internal reference standard (Table 1).

Table 1. PXRD Peak Data for the title compound

2-Theta °	Intensity %	2-Theta °	Intensity %	2-Theta °	Intensity %	2-Theta °	Intensity %
7.141	3.0	19.096	40.9	27.937	7.4	38.454	6.4
9.087	11.3	19.589	10.2	28.397	11.4	39.117	12.5
11.666	5.2	20.624	100.0	28.737	15.0	41.619	10.4
12.719	25.4	21.516	47.6	29.179	24.3	41.857	11.3
13.027	23.4	22.208	21.6	30.007	21.1	43.324	8.0
14.107	11.9	23.210	36.1	30.947	5.4	44.002	8.8
14.475	29.4	23.419	27.5	31.941	11.0	45.309	10.8
15.530	15.4	24.310	12.3	32.631	17.7	47.667	7.1
15.935	20.7	24.968	13.6	33.402	5.6	49.618	8.4
17.191	7.7	26.241	25.7	34.808	9.0	51.032	7.0
17.522	11.6	26.674	13.9	36.010	8.3	52.670	7.2
17.923	41.2	26.959	12.9	36.910	10.6		
18.137	21.9	27.505	5.4	37.746	9.6		

22
73

The PXRD patterns for the compounds of both Examples 44 and 45 were consistent with the above PXRD data.

5 **Examples 46-49**

The PXRD pattern simulations involving 2-theta angles and relative Intensities were calculated from single crystal structures using the Cerius² Diffraction-Crystal Module. The simulation parameters were:

10 Wavelength = 1.54178 Å

Polarisation Factor = 0.5

Crystallite Size = 500 x 500 x 500 Å

Lorentzian Peak Shape

15 The main peaks (in degrees 2-theta) of the simulated PXRD patterns are listed in tables (2-5).

Table 2. Simulated PXRD Peak Data for the compound of Example 46

2-Theta °	Intensity %	2-Theta °	Intensity %	2-Theta °	Intensity %	2-Theta °	Intensity %
6.768	76.1	20.070	98.8	26.976	16.9	35.551	8.4
10.076	21.7	20.799	39.1	27.494	7.3	37.152	5.8
10.671	36.9	21.100	21.9	27.941	16.5	37.380	5.9
11.054	17.3	21.581	58.5	28.641	20.3	38.287	9.4
13.079	8.7	22.527	23.0	28.944	7.8	38.457	8.2
13.801	6.4	22.894	30.2	29.302	8.3	38.937	12.3
15.807	5.6	23.341	45.6	29.950	6.7	39.495	7.0
16.552	21.4	23.740	6.0	30.460	17.5	39.929	5.7
16.975	80.7	24.723	8.2	31.088	9.6	40.793	5.0
17.331	25.5	25.225	18.4	31.695	5.6	42.526	5.2
17.848	38.9	25.498	17.2	32.905	8.1	42.986	7.5
18.422	55.2	25.966	22.2	33.362	10.1	44.638	5.2
18.880	100.0	26.312	8.6	33.520	9.7	47.791	6.5
19.424	24.7	26.782	13.3	35.040	9.1		

Table 3. Simulated PXRD Peak Data for the compound of Example 47

2-Theta °	Intensity %	2-Theta °	Intensity %	2-Theta °	Intensity %	2-Theta °	Intensity %
6.859	22.5	18.377	11.3	24.906	12.7	32.685	7.8
8.823	8.9	18.881	34.0	25.259	5.1	33.593	8.4
10.277	16.1	19.342	100.0	25.602	4.0	33.792	6.7
10.516	14.9	19.860	16.4	27.245	4.7	34.511	6.6
11.541	22.6	20.644	19.4	28.000	4.8	36.022	6.5
12.802	8.5	21.281	23.6	28.431	23.0	36.456	7.1
13.851	4.3	21.586	14.9	28.913	12.3	39.229	5.7
14.260	7.8	21.860	5.7	29.552	13.4	45.114	5.2
16.418	27.4	22.672	29.7	31.333	8.5	51.277	4.2
16.950	74.0	23.179	5.4	32.057	4.3		
17.688	6.5	23.522	16.1	32.221	4.4		

Table 4. Simulated PXRD Peak Data for the compound of Example 48

2-Theta °	Intensity %	2-Theta °	Intensity %	2-Theta °	Intensity %	2-Theta °	Intensity %
6.870	33.0	18.893	100.0	25.720	4.0	31.551	7.2
8.908	6.4	19.591	26.1	26.301	7.1	32.016	6.8
10.463	14.8	20.103	31.3	26.571	8.6	32.824	4.4
10.761	9.0	20.790	18.3	27.922	4.7	33.478	6.4
11.656	5.3	21.570	32.3	28.174	6.2	34.280	4.7
12.966	4.1	22.094	4.3	28.612	6.1	34.483	7.2
14.787	5.9	22.823	15.3	29.016	6.6	34.750	5.6
16.422	6.5	23.207	23.7	29.494	6.9	37.504	6.1
16.720	21.0	23.849	6.9	30.387	13.3	39.705	5.2
17.026	60.7	24.909	12.4	30.642	9.6	42.797	5.2
18.400	6.9	25.531	5.1	31.231	4.4	43.416	4.5

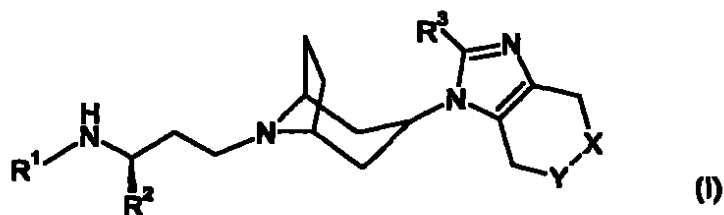
23
74

Table 5. Simulated PXRD Peak Data for the compound of Example 49

2-Theta °	Intensity %	2-Theta °	Intensity %	2-Theta °	Intensity %	2-Theta °	Intensity %
6.842	41.9	20.053	87.5	27.171	16.9	35.373	5.7
10.061	32.0	20.736	38.1	27.442	6.3	35.603	10.1
10.637	41.0	21.016	20.3	28.073	13.4	37.352	7.1
11.082	23.9	21.233	19.4	28.661	27.1	38.531	5.9
13.212	9.4	21.616	47.3	29.231	10.5	38.843	8.6
13.772	10.3	22.707	24.8	29.941	7.2	39.387	5.1
15.818	11.1	23.300	29.6	30.155	5.8	39.766	7.4
16.640	14.3	23.500	20.9	30.568	11.8	39.971	7.3
17.233	74.4	23.920	9.3	30.740	7.3	40.734	5.5
17.583	44.5	24.060	12.5	31.177	7.6	43.118	7.1
17.812	42.4	24.680	10.6	31.761	7.1	45.533	5.3
18.426	42.3	25.651	16.6	33.104	6.3	46.554	6.6
18.824	100.0	25.990	17.8	33.450	9.7	51.453	5.3
19.352	15.7	26.613	8.9	33.894	6.7		
19.648	24.3	27.052	19.3	35.038	5.6		

Claims

1. A compound of formula (I)



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivatives thereof wherein:

X and Y are selected from CH₂ and NR⁴ such that one of X and Y is CH₂ and the other is NR⁴;

- 10 R¹ and R⁴ are independently R⁵; COR⁵; CO₂R⁵; CONR⁶R⁷; SO₂R⁵; or (C₁₋₆ alkylene)phenyl, wherein phenyl is substituted by 0 to 3 atoms or groups selected from C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylcarbonyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxy carbonyl, halogen, CF₃, OH, CN, NR⁶R⁷, COR⁷, CO₂R⁷ or CONR⁶R⁷;

- 15 R² is phenyl substituted by 0 to 3 atoms or groups selected from C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylcarbonyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxy carbonyl, halogen, CF₃, OH, CN, NR⁶R⁷, CO₂R⁷ or CONR⁶R⁷;

R³ is C₁₋₄ alkyl substituted by 0 to 3 fluorine atoms;

- 20 R⁵ is C₁₋₆ alkyl; C₂₋₆ alkenyl; C₂₋₆ alkynyl; C₃₋₇ cycloalkyl; a 5 or 6-membered aromatic heterocycle; or a 4 to 7-membered saturated heterocycle; wherein said alkyl, alkenyl, alkynyl and cycloalkyl are substituted by 0 to 3 atoms or groups selected from oxo, halogen, CF₃, OR⁷, CN, NR⁶R⁷, COR⁷, CO₂R⁷ or CONR⁶R⁷; wherein said heterocycles contain one to three heteroatoms selected from N, O or S; and wherein said heterocycles are substituted by 0 to 3 atoms or groups selected from C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylcarbonyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxy carbonyl, halogen, CF₃, OH, CN, NR⁶R⁷, COR⁷, CO₂R⁷ or CONR⁶R⁷;

R⁶ is H or R⁵;

R⁷ is H or C₁₋₆ alkyl;

- 30 or, when R⁶ and R⁷ are both attached to the same N atom, NR⁶R⁷ may also represent a 5 to 7 membered, saturated, partially unsaturated or aromatic, heterocycle containing from 0 to 2 additional heteroatoms selected from O, N or S.

24
75

2. A compound as defined in claim 1 wherein X is CH₂, NH, NC₁₋₄ alkyl, NCH₂phenyl, NCOC₁₋₄ alkyl substituted by 0 to 3 fluorine atoms, NCO₂C₁₋₄ alkyl or NSO₂C₁₋₂ alkyl.
- 5 3. A compound as defined in claim 1 wherein X is CH₂, NCOC₁₋₂ alkyl substituted by 0 or 3 fluorine atoms or NCO₂C₁₋₄ alkyl.
4. A compound as defined in any preceding claim wherein X is CH₂, NCOC₁₋₂ alkyl or NCO₂C₁₋₂ alkyl.
- 10 5. A compound as defined in any preceding claim wherein Y is CH₂, NH, NC₁₋₆ alkyl, N(C₁₋₆ alkylene)phenyl, NCOC₁₋₆ alkyl substituted by 0 to 3 fluorine atoms, NCO₂C₁₋₆ alkyl or NSO₂C₁₋₆ alkyl.
- 15 6. A compound as defined in any preceding claim wherein Y is CH₂, NH, NC₁₋₄ alkyl, N(C₁₋₄ alkylene)phenyl, NCOC₁₋₄ alkyl substituted by 0 to 3 fluorine atoms, NCO₂C₁₋₄ alkyl or NSO₂C₁₋₄ alkyl.
- 20 7. A compound as defined in any preceding claim wherein Y is CH₂, NH, NC₁₋₄ alkyl, NCH₂phenyl, NCOC₁₋₄ alkyl substituted by 0 or 3 fluorine atoms, NCO₂C₁₋₄ alkyl or NSO₂C₁₋₂ alkyl.
8. A compound as defined in any preceding claim wherein Y is CH₂, NCOC₁₋₂ alkyl, or NCO₂C₁₋₂ alkyl.
- 25 9. A compound as defined in any preceding claim wherein R¹ is COR⁵ or CO₂R⁶ and R⁵ is, C₁₋₆ alkyl substituted by 0 to 3 fluorine atoms, C₃₋₇ cycloalkyl substituted by 0 to 3 fluorine atoms, C₁₋₆ alkoxy substituted by 0 to 3 fluorine atoms, or a 4 to 7-membered saturated heterocycle containing 1 to 3
- 30 heteroatoms selected from N, O or S.
10. A compound as defined in any preceding claim wherein R¹ is COR⁵ or CO₂R⁵, wherein R⁵ is C₁₋₄ alkyl substituted by 0 to 3 fluorine atoms, C₃₋₅ cycloalkyl substituted by 0 to 3 fluorine atoms, or a 5 or 6-membered, N, O or
- 35 S containing, saturated heterocycle.

11. A compound as defined in any preceding claim wherein R^1 is COR^5 or CO_2R^5 and R^5 is C_{1-3} alkyl substituted by 0 or 3 fluorine atoms, C_{3-4} cycloalkyl, or a 5 or 6-membered, O-containing, saturated heterocycle.
- 5 12. A compound as defined in any preceding claim wherein R^1 is COC_{1-2} alkyl or CO_2C_{1-2} alkyl.
13. A compound as defined in any preceding claim wherein R^2 is phenyl substituted by 0 or 3 fluorine atoms.
- 10 14. A compound as defined in any preceding claim wherein R^2 is phenyl substituted by 0 or 1 fluorine atoms.
- 15 15. A compound as defined in any preceding claim wherein R^2 is mono-fluoro-substituted phenyl.
16. A compound as defined in any preceding claim wherein R^3 is C_{1-4} alkyl.
17. A compound as defined in any preceding claim wherein R^3 is methyl.
- 20 18. A pharmaceutical composition including a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof, according to any preceding claim, together with one or more pharmaceutically acceptable excipients, diluents or carriers
- 25 19. A pharmaceutical composition according to claim 18 including one or more additional therapeutic agents.
- 30 20. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof according to any of claims 1 to 17 for use as a medicament.
- 35 21. The use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof as claimed in any one of claims 1 to 17 for the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder in which the modulation of CCR5 receptors is implicated.

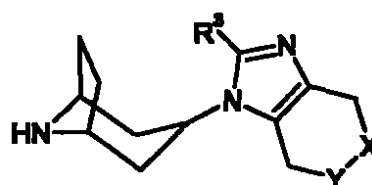
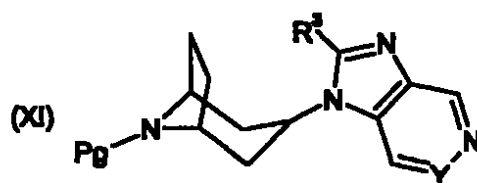
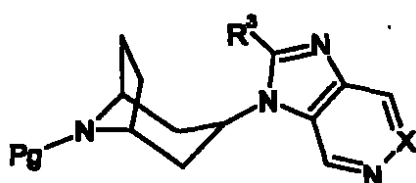
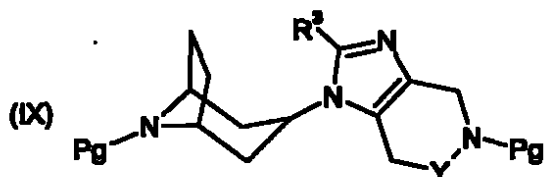
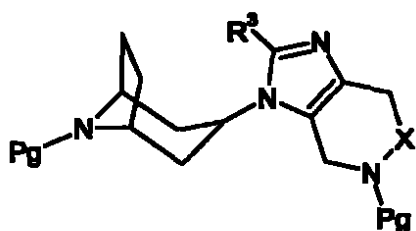
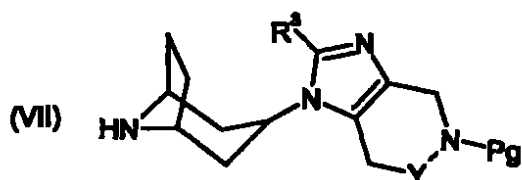
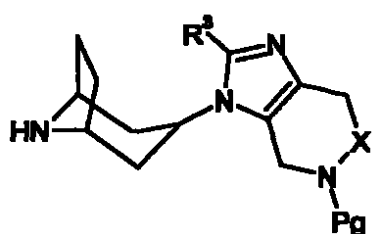
25
76

22. Use according to claim 21 wherein the disorder is HIV, a retroviral infection genetically related to HIV, AIDS, or an inflammatory disease.

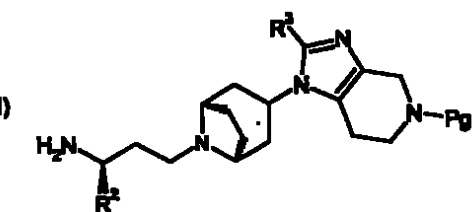
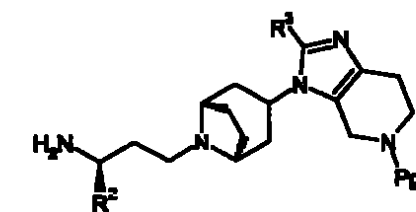
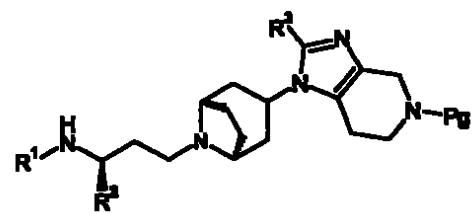
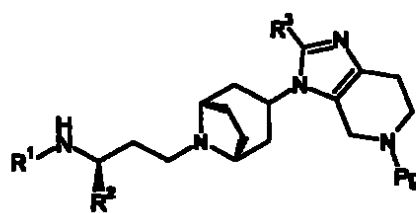
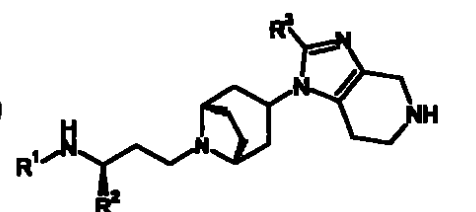
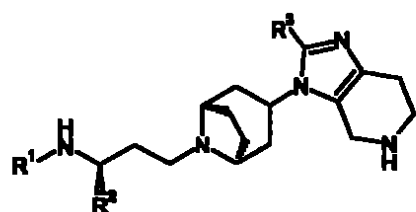
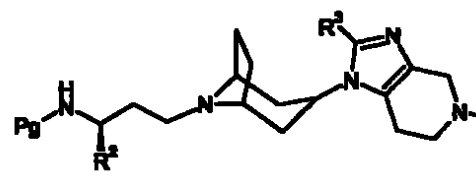
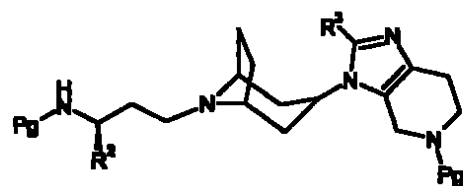
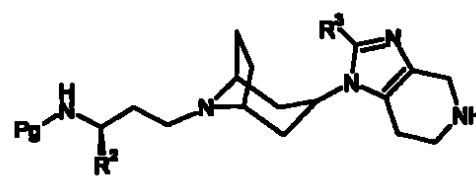
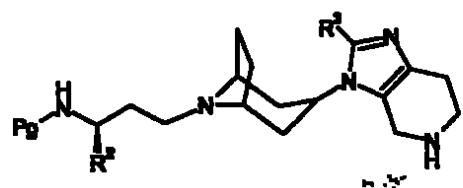
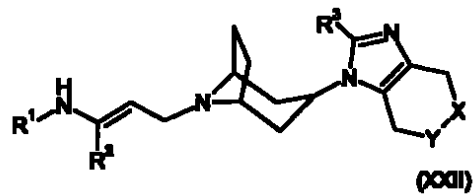
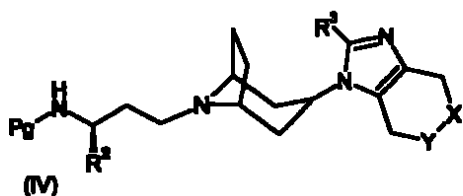
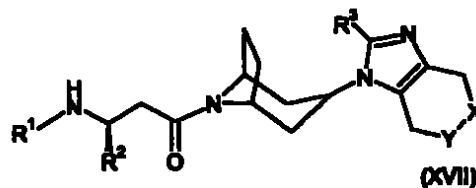
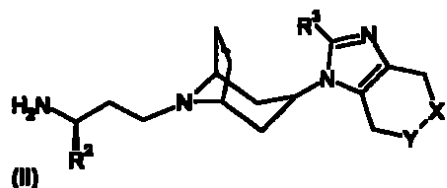
23. A method of treatment of a mammal suffering from a disorder in which the modulation of CCR5 receptors is implicated which comprises treating said mammal with an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof according to any of claims 1 to 17.

24. A method of treatment according to claim 23 wherein the disorder is HIV, a retroviral infection genetically related to HIV, AIDS, or an inflammatory disease.

25. A compound of formula (VII), (IX), (XI) or (XIX) wherein X, Y and R³ are as defined in claim 1 for a compound of formula (I), and Pg is an amino protecting group.



26. A compound of formula (II), (IV), (V), (VI), (XXII), (XXIV), (XXV) or (XXVI), wherein X, Y, R¹, R² and R³ are as defined in claim 1 for a compound of formula (I), and Pg is an amino protecting group.



Derivados del tropano útiles en terapia

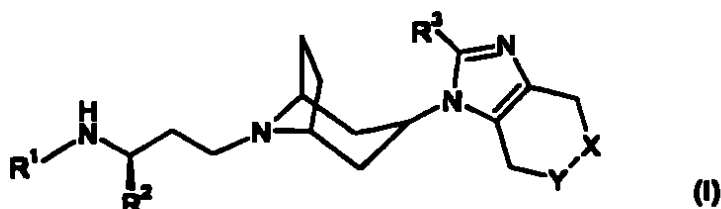
Esta invención se refiere a derivados del tropano, a procesos para su preparación, a composiciones que los contienen y a su uso.

5 Más concretamente, la presente invención se refiere al uso de derivados del 8-azabicyclo[3.2.1]octano en el tratamiento de una variedad de alteraciones, que incluye aquellas en las que está implicada la modulación de los receptores CCR5 de las quimioquinas. De acuerdo con esto, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de los HIV, tales como el HIV-1, e infecciones por retrovirus relacionados genéticamente (y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, SIDA, resultante), y enfermedades inflamatorias.

El nombre "quimioquina" ("*chemokine*") es una traducción de la contracción del original inglés "*chemotactic cytokines*" (citoquinas quimiotácticas). Las quimioquinas comprenden una gran familia de proteínas que tienen en común características estructurales importantes y que tienen la capacidad de atraer leucocitos. Como factores quimiotácticos de leucocitos, las quimioquinas juegan un papel indispensable en la atracción de leucocitos hacia diversos tejidos del cuerpo, un proceso que es esencial tanto para la inflamación como para la respuesta del cuerpo a la infección. Puesto que las quimioquinas y sus receptores son elementos centrales de la patofisiología de las enfermedades inflamatorias e infecciosas, los agentes que actúan modulando, preferiblemente antagonizando, la actividad de las quimioquinas y sus receptores, son útiles para el tratamiento terapéutico de tales enfermedades inflamatorias e infecciosas.

El receptor CCR5 de quimioquinas es de especial importancia en el contexto del tratamiento de enfermedades inflamatorias e infecciosas. El CCR5 es un receptor de quimioquinas, especialmente de las proteínas inflamatorias de los macrófagos (MIP) denominadas MIP-1 α y MIP-1 β , y de una proteína que está regulada por la activación de y es expresada y secretada normalmente por las células T (RANTES: "*regulated upon activation and is normal T-cell expressed and secreted*").

30 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I)



27
78

o una de sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, en el que:

X e Y se seleccionan entre CH_2 y NR^4 de forma que de X e Y uno de ellos es CH_2 y el otro es NR^4 .

R^1 y R^4 son independientemente R^5 ; COR^5 ; CO_2R^5 ; CONR^5R^7 ; SO_2R^5 ; o
5 (alquilen de C_{1-6})fenilo, en el que el fenilo está sustituido con de 0 a 3 átomos o grupos
seleccionados entre alquilo de C_{1-6} , alquil de C_{1-6} -carbonilo, alcoxi de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} -
carbonilo, halógeno, CF_3 , OH, CN, NR^5R^7 , CO_2R^7 o CONR^5R^7 ;

R^2 es un fenilo sustituido con de 0 a 3 átomos o grupos seleccionados entre
alquilo de C_{1-6} , alquil de C_{1-6} -carbonilo, alcoxi de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} -carbonilo,
10 halógeno, CF_3 , OH, CN, NR^5R^7 , CO_2R^7 o CONR^5R^7 ;

R^3 es un alquilo de C_{1-4} sustituido con de 0 a 3 átomos de flúor;

R^6 es un alquilo de C_{1-6} ; alquenilo de C_{2-6} ; alquinilo de C_{2-6} ; cicloalquilo de C_{3-7} ;
un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros; o un heterociclo saturado de 4 a 7
miembros; en el que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo están sustituidos
15 con de 0 a 3 átomos o grupos seleccionados entre oxo, halógeno, CF_3 , OR^7 , CN,
 NR^5R^7 , COR^7 , CO_2R^7 o CONR^5R^7 ; en el que dichos heterociclos contienen de uno a
tres heteroátomos seleccionados entre N, O o S; y en el que dichos heterociclos están
sustituidos con de 0 a 3 átomos o grupos seleccionados entre alquilo de C_{1-6} , alquil de
 C_{1-6} -carbonilo, alcoxi de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} -carbonilo, halógeno, CF_3 , OH, CN, NR^5R^7 ,
20 COR^7 , CO_2R^7 o CONR^5R^7 ;

R^6 es H o R^5 ;

R^7 es H o un alquilo de C_{1-6} ;

o, cuando R^6 y R^7 están ambos unidos al mismo átomo de N, NR^5R^7 puede
representar también un heterociclo de 5 a 7 miembros, saturado, parcialmente
25 insaturado o aromático, que contiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados
entre O, N o S.

En un aspecto de la invención X es CH_2 , NH, N-alquilo de C_{1-4} , NCH_2 fenilo,
NCO-alquilo de C_{1-4} sustituido con 0 a 3 átomos de flúor, NCO_2 -alquilo de C_{1-4} o NSO_2 -
alquilo de C_{1-2} .

30 En otro aspecto de la invención X es CH_2 , NCO-alquilo de C_{1-2} sustituido con de
0 a 3 átomos de flúor, o NCO_2 -alquilo de C_{1-4} .

En otro aspecto de la invención X es CH_2 , NCO-alquilo de C_{1-2} o NCO_2 -alquilo
de C_{1-2} .

En otro aspecto de la invención Y es CH₂, NH, N-alquilo de C₁₋₄, N(alquilen de C₁₋₄)fenilo, NCO-alquilo de C₁₋₄ sustituido con de 0 a 3 átomos de flúor, NCO₂-alquilo de C₁₋₄ o NSO₂-alquilo de C₁₋₄.

5 En otro aspecto de la invención Y es CH₂, NH, N-alquilo de C₁₋₄, N(alquilen de C₁₋₄)fenilo, NCO-alquilo de C₁₋₄ sustituido con de 0 a 3 átomos de flúor, NCO₂-alquilo de C₁₋₄ o NSO₂-alquilo de C₁₋₄.

En otro aspecto de la invención Y es CH₂, NH, N-alquilo de C₁₋₄, NCH₂fenilo, NCO-alquilo de C₁₋₄ sustituido con 0 ó 3 átomos de flúor, NCO₂-alquilo de C₁₋₄ o NSO₂-alquilo de C₁₋₂.

10 En otro aspecto de la invención Y es CH₂, NCO-alquilo de C₁₋₂, o NCO₂-alquilo de C₁₋₂.

En un aspecto de la invención R¹ es COR⁵ o CO₂R⁵ y R⁵ es, alquilo de C₁₋₄ sustituido con de 0 a 3 átomos de flúor, cicloalquilo de C₃₋₇ sustituido con de 0 a 3 átomos de flúor, alcoxi de C₁₋₄ sustituido con de 0 a 3 átomos de flúor, o un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S.

15

En otro aspecto de la invención R¹ es COR⁵ o CO₂R⁵, en los que R⁵ es un alquilo de C₁₋₄ sustituido con de 0 a 3 átomos de flúor, cicloalquilo de C₃₋₄ sustituido con de 0 a 3 átomos de flúor, o un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N, O, o S.

20

En otro aspecto de la invención R¹ es COR⁵ o CO₂R⁵ y R⁵ es un alquilo de C₁₋₃ sustituido con de 0 a 3 átomos de flúor, cicloalquilo de C₃₋₄, o un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros, que contiene O.

En otro aspecto de la invención R¹ es un CO-alquilo de C₁₋₂ o un CO₂-alquilo de C₁₋₂.

25

En otro aspecto de la invención R² es un fenilo sustituido con de 0 a 3 átomos de flúor.

En otro aspecto de la invención R² es un fenilo sustituido con 0 ó 1 átomos de flúor.

30 En otro aspecto de la invención R² es un fenilo sin sustituciones.

En otro aspecto de la invención R² es un fenilo mono-fluoro-sustituido (por ejemplo con una sustitución en meta).

En otro aspecto de la invención R³ es un alquilo de C₁₋₄.

En otro aspecto de la invención R³ es un metilo.

El término "alquilo" como grupo o parte de un grupo incluye grupos de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de alquilos incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo. La expresión "cicloalquilo de C₃₋₇" quiere decir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. El término halógeno
5 quiere decir flúor, cloro, bromo o yodo.

Ha de entenderse que la invención cubre todas las combinaciones de aspectos particulares de la invención como los descritos anteriormente en la presente memoria, consistentes con la definición de compuestos de la fórmula (I).

Los compuestos de la fórmula (I) contienen al menos dos centros básicos y se
10 forman sales adecuadas por la adición de ácidos a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de hidroccloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, hidrógenofosfato, acetato, fumarato, pamoato, aspartato, besilato, carbonato, bicarbonato, camsilato, D y L-lactato, D y L-tartrato, esilato, mesilato, malonato, orotato, gluceptato, metilsulfato,
15 estearato, glucuronato, 2-napeilato, tosilato, hibenazato, nicotinato, isetionato, malato, maleato, citrato, gluconato, succinato, sacarato, benzoato, esilato, y pamoato. Como revisión sobre las sales adecuadas véase Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) o sus sales o derivados incluyen sus hidratos.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden modificarse en cualquiera de los
20 grupos funcionales de los compuestos para proporcionar sus derivados farmacéuticamente aceptables. Los expertos en la técnica apreciarán que ciertos derivados protegidos de los compuestos de la fórmula (I), que se pueden preparar previamente a un estadio final de desprotección, pueden no poseer actividad
25 farmacológica como tales, pero pueden, en ciertas circunstancias, ser transformados después de la administración al interior del cuerpo o sobre él, por ejemplo mediante el metabolismo, para formar compuestos de la fórmula (I) que son farmacológicamente activos. Tales derivados están incluidos en el término "profármaco". Los expertos en la
30 técnica apreciarán además que ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "pro-restos", por ejemplo como los descritos en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard (Elsevier) 1985, se pueden situar en las funcionalidades adecuadas en los compuestos de la fórmula (I), también para formar un "profármaco". Además, ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden actuar como profármacos de otros compuestos de la fórmula I. Como derivados farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la

fórmula (I) se alude a todos los derivados protegidos, y profármacos, de los compuestos de la fórmula (I).

También están incluidos dentro del presente alcance los compuestos de la fórmula (I) que son sus polimorfos.

5 El experto en la técnica apreciará que los compuestos de la fórmula (I) pueden contener un centro quiral adicional y por ello existir en dos o más formas estereoisómeras. El experto en la técnica apreciará además que la sustitución del imidazol del anillo del tropano puede ser en configuración tanto *endo* como *exo*, y ha de entenderse que la presente invención cubre ambas configuraciones. La presente
10 invención incluye todos los estereoisómeros individuales (por ejemplo enantiómeros) de los compuestos de la fórmula (I) y, donde sea apropiado, sus formas tautómeras individuales, junto con sus mezclas (por ejemplo mezclas racémicas).

Se prefiere la sustitución del imidazol del anillo de tropano en la configuración *endo*.

15 La separación de los diastereoisómeros se puede lograr mediante técnicas convencionales, por ejemplo mediante cristalización fraccional, cromatografía o H.P.L.C. de una mezcla de estereoisómeros de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o derivados adecuados. Un enantiómero individual de un compuesto de la fórmula (I) se puede preparar también a partir del correspondiente intermedio
20 ópticamente puro o mediante la resolución, tal como mediante H.P.L.C. del correspondiente racemato utilizando un soporte quiral adecuado o mediante la cristalización fraccional de las sales diastereoisómeras formadas mediante la reacción del correspondiente racemato con un ácido o base adecuados ópticamente activos, tal como sea apropiado. De forma alternativa, se puede preparar un enantiómero
25 individual de un compuesto de la fórmula (I) empleando reactivos quirales, tales como catalizadores quirales.

La invención incluye también compuestos marcados isotópicamente de la fórmula (I). Una variación isotópica de un compuesto de la fórmula (I) o de una de sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables se define como aquella en
30 la que al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que habitualmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la fórmula (I) y sus sales solvatos y derivados farmacéuticamente aceptables incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo,
35 azufre, flúor y cloro tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl .

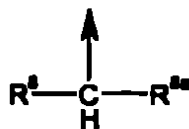
BT
82

respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de los compuestos de la fórmula (I) y de sus sales, solvatos y derivados farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, aquéllas en las que se incorpora un isótopo radiactivo tal como ^3H o ^{14}C , son útiles en los estudios de distribución por los tejidos de fármacos y/o sustratos. Se prefieren particularmente los isótopos tritados, es decir, con ^3H , y con carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución por isótopos tales como el deuterio, es decir, ^2H , puede aportar ciertas ventajas terapéuticas que sean el resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida incrementada *in vivo* o requerimientos de dosis reducidos y como consecuencia puede preferirse en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de los compuestos de la fórmula (I) y de sus sales, solvatos y derivados farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden preparar mediante la apropiada adaptación de los métodos generales que se discuten más adelante en la presente memoria y de los procesos ilustrados mediante las Preparaciones y Ejemplos que siguen.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) incluyen los compuestos de los Ejemplos 7, 13, 17, 27, 29, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 41, 44/45, 46, 49; y sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula (I), sus sales, solvatos y derivados farmacéuticamente aceptables y los intermedios que conducen a ellos se pueden preparar mediante cualquier método conocido en la técnica para la preparación de compuestos de estructura análoga, tales como los métodos descritos en los documentos WO00/38680 y WO01/90106, publicaciones ambas incorporadas en la presente memoria como referencia. En particular, las condiciones de reacción descritas en el documento WO01/90106 para la preparación de compuestos de la fórmula (I) a partir de compuestos de las fórmulas (XIV), (XIX) y (XXIV) de ese documento, son adecuadas para su uso en, respectivamente, los procesos, (G), (K) y (L) de la presente memoria.

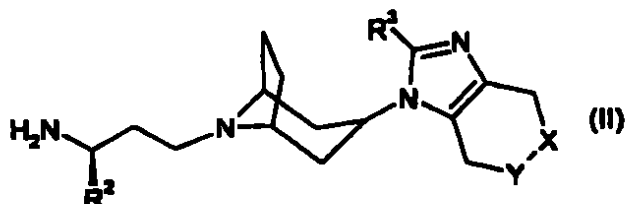
En los procesos generales, y esquemas, que siguen: de R^1 a R^7 , X e Y son como se ha definido previamente a menos que se afirme lo contrario; R^a y R^{aa} en la fórmula (III.2), proceso (B), son tales que el grupo



define el sustituyente R^5 deseado, en el que la flecha indica el punto de unión al compuesto de la fórmula (II); Z es H, o un grupo activador de un ácido carboxílico tal como cloro o 1H-imidazol-1-il; EsGp es un grupo que forma un éster, tal como un alquilo de C_{1-6} ; Pg es un grupo protector de un amino, tal como boc; ArLg es un grupo lábil apropiado para la sustitución aromática nucleofílica, tal como los descritos en Jerry March, *Advanced Organic Chemistry* (4ª edición), Wiley Interscience, 1992, página 652 (incorporada en la presente memoria como referencia), por ejemplo F, Cl, Br, OMe o OEt; boc es t-butoxicarbonilo; DMF es N,N-dimetilformamida; DCM es diclorometano; THF es tetrahidrofurano; Lg es un grupo lábil apropiado para la sustitución alifática nucleofílica, tal como los descritos en Jerry March, referencia anterior, página 352 (incorporada aquí como referencia), que incluyen Cl, Br, I y ésteres sulfónicos (por ejemplo tosilatos, mesilatos y triflatos); WSCDI es hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; DCC es N,N'-diclohexilcarbodiimida; HOAT es 1-hidroxi-7-azabenzotriazol; HOBt es hidrato de 1-hidroxibenzotriazol; PyBOP® es hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio; PyBrOP es hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio; y el reactivo de Mukaiyama es yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinilo.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar mediante los siguientes procesos generales.

De acuerdo con un primer proceso (A) se pueden preparar compuestos de la fórmula (I) en la que R^1 es R^5 alquilando un compuesto de la fórmula (II)

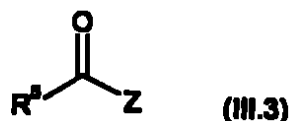


con un compuesto de la fórmula (III.1), R^5Lg (III.1), en condiciones convencionales de alquilación. De forma conveniente, la alquilación se efectúa en las condiciones descritas más adelante en la presente memoria en conexión con el esquema 1, etapa (i).

De acuerdo con un segundo proceso (B) se pueden preparar compuestos de la fórmula (I) en la que R^1 es R^5 haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III.2), $R^5R^{6a}C=O$ (III.2) en condiciones convencionales de aminación reductora. De forma conveniente, la aminación reductora se efectúa en las

condiciones descritas más adelante en la presente memoria en conexión con el esquema 1, etapa (g).

- 5 De acuerdo con un tercer proceso (C) se pueden preparar compuestos de la fórmula (I) en la que R¹ es COR⁵ haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III.3):



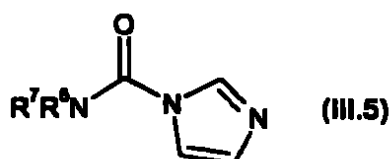
en condiciones convencionales para el acoplamiento de ácidos carboxílicos/aminas. De forma conveniente, el acoplamiento se efectúa en las condiciones descritas más adelante en la presente memoria en conexión con el esquema 1, etapa (k).

- 10 De acuerdo con un cuarto proceso (D) se pueden preparar compuestos de la fórmula (I) en la que R¹ es CO₂R⁵ haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un haloformiato de la fórmula (III.4)



- 15 en condiciones convencionales de acoplamiento. De forma conveniente, la reacción se efectúa en las condiciones descritas más adelante en la presente memoria en conexión con el esquema 1 para la preparación de compuestos de la fórmula (IV) en la que R⁴ es CO₂R⁵.

- 20 De acuerdo con un quinto proceso (E) se pueden preparar compuestos de la fórmula (I) en la que R¹ es CONR⁶R⁷ haciendo reaccionar una amina de la fórmula (II) con una acilimidazolidina de la fórmula (III.5)



- 25 en condiciones convencionales. De forma conveniente, la reacción se efectúa en las condiciones descritas más adelante en la presente memoria en conexión con el esquema 1 para la preparación de compuestos de la fórmula (IV) en la que R⁴ es CONR⁶R⁷.

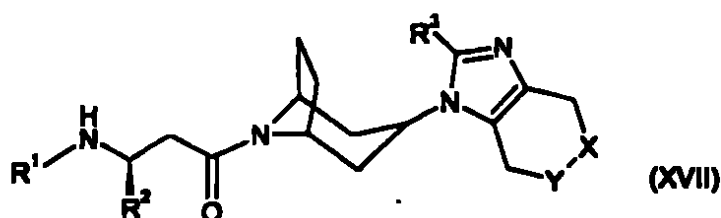
De acuerdo con un sexto proceso (F) se pueden preparar compuestos de la fórmula (I) en la que R¹ es SO₂R⁵ haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un sulfonilhaluro de la fórmula (III.6)

84
85



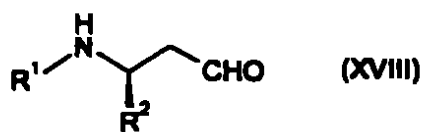
- 5 en condiciones convencionales. De forma conveniente, la reacción se efectúa en las condiciones descritas más adelante en la presente memoria en conexión con el esquema 1 para la preparación de compuestos de la fórmula (IV) en la que R⁴ es SO₂R⁶.

De acuerdo con otro proceso (G) se pueden preparar compuestos de la fórmula (I) mediante la reducción de un compuesto de la fórmula (XVII)

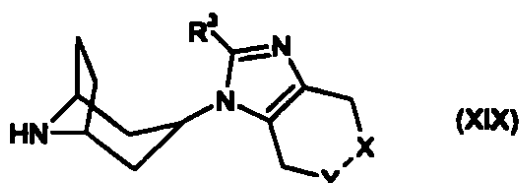


en condiciones convencionales de reducción.

- 10 De acuerdo con otro proceso (H) se pueden preparar compuestos de la fórmula (I) mediante la aminación reductora de un aldehído de la fórmula (XVIII)

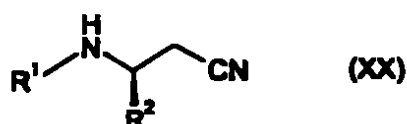


con una amina de la fórmula (XIX)



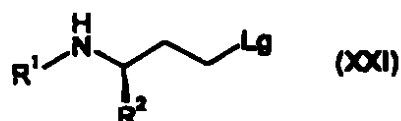
- 15 en condiciones convencionales. De forma conveniente, la aminación reductora se efectúa en las condiciones descritas más adelante en la presente memoria en conexión con el esquema 1, etapa (g).

De acuerdo con otro proceso (I) se pueden preparar compuestos de la fórmula (I) mediante la aminación reductora de un nitrilo de la fórmula (XX)



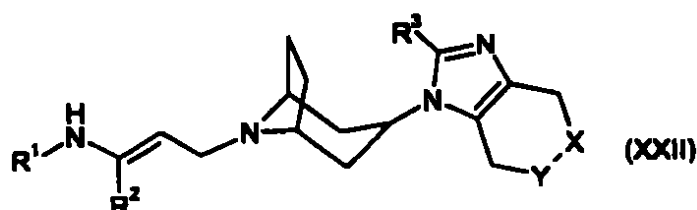
con una amina de la fórmula (XIX) en condiciones convencionales. De forma conveniente, la aminación reductora se efectúa en las condiciones descritas más adelante en la presente memoria en conexión con el esquema 1, etapa (g).

5 De acuerdo con otro proceso (J) se pueden preparar compuestos de la fórmula (I) mediante la alquilación de una amina de la fórmula (XIX) o de una de sus sales con un compuesto de la fórmula (XXI)



10 en condiciones convencionales. De forma conveniente, la alquilación se efectúa en las condiciones descritas más adelante en la presente memoria en conexión con el esquema 1, etapa (i).

De acuerdo con otro proceso (K) se pueden preparar compuestos de la fórmula (I) mediante la reducción asimétrica de un compuesto de la fórmula (XXII)



15 en condiciones convencionales de reducción.

De acuerdo con otro proceso (L) se pueden preparar compuestos de la fórmula (I) en la que R¹ es COR⁵ a partir de la amina de la fórmula (II), o una de sus sales de metales (es decir una forma desprotonada), mediante la reacción con un éster de la fórmula (XXIII)

20 **R^5CO_2EsGp (XXIII)**

en condiciones convencionales.

De acuerdo con otro proceso (M) se pueden preparar compuestos de la fórmula (I) mediante la interconversión a partir de otro compuesto de la fórmula (I). Las interconversiones adecuadas incluyen la preparación de compuestos de la fórmula (I)

86
87

en los que o X o Y es NR^6 a partir del correspondiente compuesto de la fórmula (I) en el que X o, respectivamente, Y, es NH. El experto en la técnica apreciará que tal interconversión se puede llevar a cabo fácilmente de acuerdo con métodos análogos directamente a los descritos anteriormente para los procesos (A) a (F), y (L).

- 5 De acuerdo con otro proceso (N) se pueden preparar compuestos de la fórmula (I) mediante la desprotección de un derivado protegido de un compuesto de la fórmula (I).

10 A continuación se muestran esquemas que ilustran más ampliamente los métodos generales para la preparación de compuestos de la fórmula (I), y de intermedios que conducen a ellos.

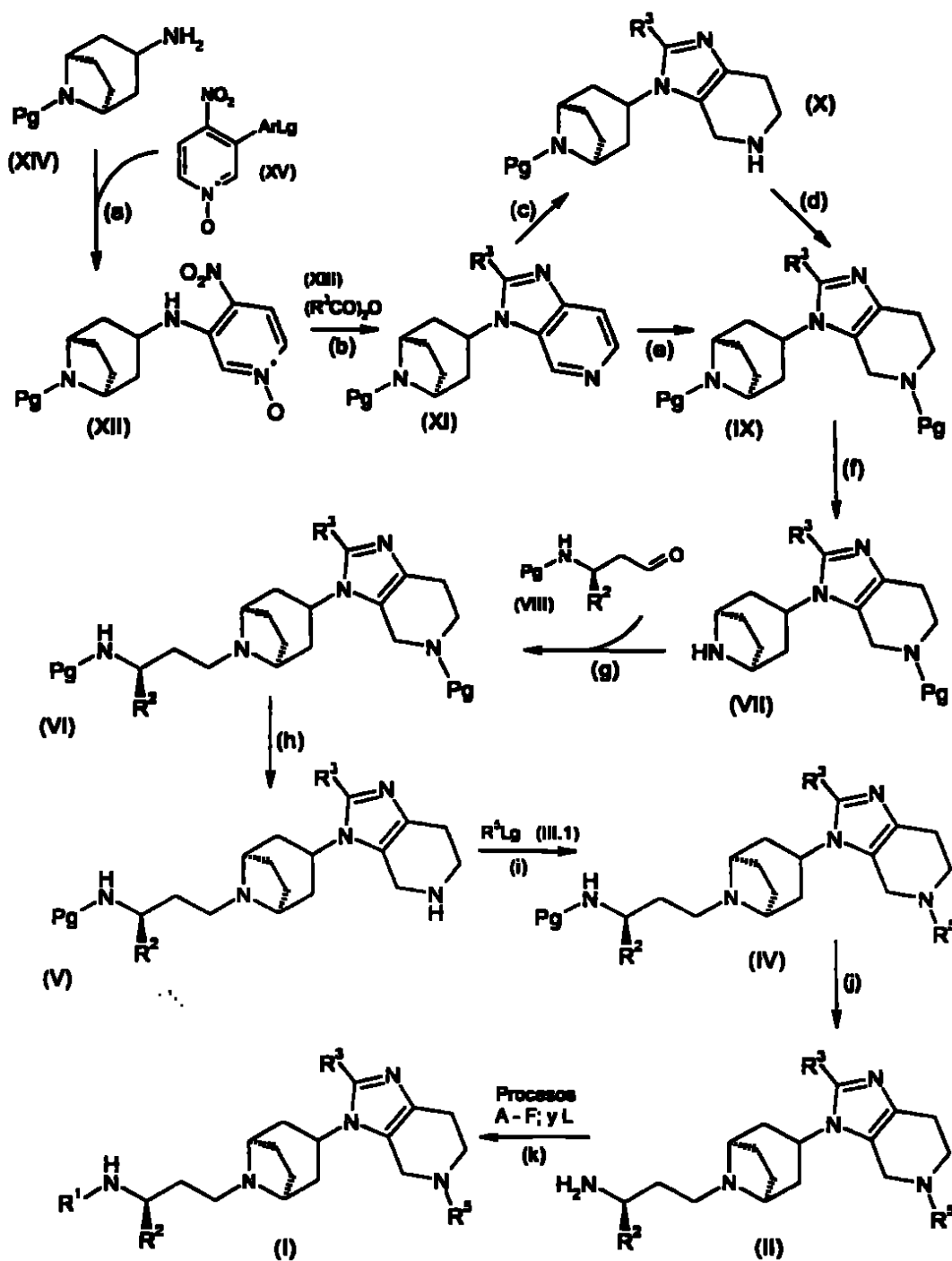
Los expertos en la técnica apreciarán que determinados procedimientos de los descritos en los esquemas para la preparación de compuestos de la fórmula (I) o de intermedios que conducen a ellos pueden no ser aplicables a algunos de los posibles sustituyentes.

- 15 Los expertos en la técnica apreciarán además que puede ser necesario o deseable llevar a cabo las transformaciones descritas en los esquemas en orden diferente al descrito, o modificar una o más de las transformaciones, para crear el compuesto deseado de la fórmula (I).

20 Los expertos en la técnica apreciarán incluso también que, como se ilustra en los esquemas que siguen, puede ser necesario o deseable en cualquier estadio de la síntesis de compuestos de la fórmula (I) proteger uno o más grupos sensibles de la molécula para impedir reacciones colaterales indeseables. En particular, puede ser necesario o deseable proteger los grupos amino. Los grupos protectores utilizados en la preparación de compuestos de la fórmula (I) pueden utilizarse de forma convencional. Véanse, por ejemplo, los descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" de Teodora W. Green y Peter G.M. Wuts, tercera edición, (John Wiley e Hijos, 1999), en particular el capítulo 7, páginas 494-653 ("Protección del grupo amino"), que se incorpora en la presente memoria como referencia, que describe también métodos para la separación de dichos grupos.

- 25 Los grupos protectores de grupos amino boc, benciloxycarbonil, bencilo y acetilo son especialmente útiles en la preparación de los compuestos de la fórmula (I) y de intermedios que conducen a ellos.

Esquema 1



Con referencia específicamente al esquema 1, las transformaciones en él
5 mostradas se pueden efectuar como sigue:

- (a) La sustitución de un grupo lábil de una nitropiridina de la fórmula (XV) por una amina de la fórmula (XIV) se efectúa de forma conveniente en presencia de una base, tal como una amina (por ejemplo trimetilamina o *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina) o un carbonato de metal alcalino (por ejemplo carbonato sódico o carbonato potásico); en un disolvente, tal como un alcohol (por ejemplo metanol o etanol), un nitrilo (por ejemplo acetonitrilo) o una amida (por ejemplo DMF); y a una temperatura que varía desde la del ambiente a una elevada (por ejemplo hasta aproximadamente 120°C).
- (b) Se puede preparar una imidazopiridina de la fórmula (XI) mediante la reducción y ciclación *in situ* de una amino-nitropiridina de la fórmula (XII). La reducción se efectúa de forma conveniente en presencia de un agente reductor, tal como hierro en polvo; un disolvente, tal como un ácido carboxílico (por ejemplo ácido acético); y a una temperatura que varía desde la del ambiente hasta aproximadamente 120°C. La ciclación del intermedio amino-aminopiridina se efectúa de forma conveniente mediante la adición de un anhídrido de la fórmula (XIII) a elevada temperatura (por ejemplo alrededor de 140°C).
- (c) La reducción de una imidazopiridina de la fórmula (XI) a una imidazopiperidina de la fórmula (X) se efectúa de forma conveniente mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador adecuado, tal como un metal de transición catalizador, por ejemplo un catalizador de platino (por ejemplo óxido de platino) o de paladio (por ejemplo hidróxido de paladio o paladio sobre carbono); en un disolvente, tal como un alcohol (por ejemplo metanol o etanol) o un ácido carboxílico (por ejemplo ácido acético); a una temperatura que varía desde la del ambiente a una elevada (por ejemplo hasta 80°C; a presión elevada, tal como de 150 a 500 kPa de hidrógeno (por ejemplo 400 kPa de hidrógeno).
- (d) La imidazopiperidina de la fórmula (X) se puede proteger mediante la reacción con un haluro de bencilo, tal como bromuro de bencilo o cloruro de bencilo. La reacción se lleva a cabo de forma conveniente en un disolvente, tal como un alcohol (por ejemplo etanol) o un haloalcano (por ejemplo DCM), y a temperatura ambiente.
- (e) En una alternativa a las etapas (c) y (d), se trata una imidazopiridina de la fórmula (XI) con un haluro de bencilo, tal como bromuro de bencilo, para dar un intermedio cuaternario, que se reduce en condiciones convencionales. De forma conveniente, el bromuro de bencilo se añade a una imidazopiridina de la fórmula (XI) en presencia de un disolvente, tal como un alcohol (por ejemplo etanol) o un haloalcano (por ejemplo DCM) y a temperatura ambiente para dar un intermedio cuaternario, que se reduce luego mediante la adición de un haluro de metal alcalino,

89
90

tal como borohidruro sódico, en condiciones de temperatura reducida (por ejemplo alrededor de -70°C).

- (f) Donde el grupo protector sea un grupo protector acetilo o un grupo similar, su separación se efectúa de forma conveniente mediante el tratamiento con una base, tal como un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo hidróxido sódico o potásico) o un ácido, tal como un ácido inorgánico (por ejemplo ácido clorhídrico) y a elevada temperatura tal como de $60-100^{\circ}\text{C}$.
- (g) Los compuestos de la fórmula (VI) se preparan mediante la aminación reductora de un aldehído de la fórmula (VIII) mediante una amina de la fórmula (VII). De forma conveniente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido, tal como un ácido orgánico (por ejemplo ácido acético); en un disolvente, tal como un éter (por ejemplo THF) o un haloalcano (por ejemplo DCM); utilizando un hidruro de metal alcalino como agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o borohidruro sódico; y a temperatura ambiente.
- (h) Donde la protección correspondiente a la etapa (d) se consiga por medio de un grupo bencilo, su separación se efectúa de forma conveniente mediante hidrogenación por transferencia utilizando una fuente adecuada de hidrógeno, tal como formiato de amonio, sobre un metal de transición catalizador, tal como un catalizador de paladio (por ejemplo paladio sobre carbono o hidróxido de paladio sobre carbono), en un disolvente, tal como un alcohol (por ejemplo etanol) y a elevada temperatura, tal como alrededor de 60°C .
- (i) Cuando R^4 es R^5 , los compuestos de la fórmula (IV) se preparan a partir de aminas de la fórmula (V) mediante la alquilación con un compuesto de la fórmula (III.1). De forma conveniente, la alquilación se efectúa en un disolvente adecuado tal como un haloalcano (por ejemplo DCM), alcohol (por ejemplo etanol) o éter (por ejemplo THF); opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina o *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina; y a una temperatura que varía desde la del ambiente a una elevada (por ejemplo con reflujo).
- (j) Donde el grupo protector sea un grupo protector boc, su separación se efectúa de forma conveniente en presencia de un ácido, tal como un ácido inorgánico (por ejemplo HCl anhidro) o ácido trifluoroacético; en un disolvente adecuado, tal como un éster (por ejemplo acetato de etilo), haloalcano (por ejemplo DCM) o éter (por ejemplo THF); y de 0°C a temperatura ambiente.

90
91

(k) Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar a partir de un compuesto de la fórmula (II) de acuerdo con los procesos (A) – (F), y (L), anteriormente descritos en la presente memoria.

5 Con referencia al proceso (C), el acoplamiento ácido/amina se efectúa de forma conveniente utilizando un cloruro de ácido de la fórmula (III.3); un exceso de un aceptor de ácido tal como trietilamina o *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina; un disolvente, tal como un haloalcano (por ejemplo DCM) o un éter (por ejemplo THF); y a temperatura ambiente.

10 Alternativamente, el acoplamiento ácido/amina se efectúa utilizando un ácido de la fórmula (III.3) activado mediante reactivos tales como WSCDI o DCC y HOBT o HOAt; un exceso de un aceptor de ácido tal como trietilamina o *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina; un disolvente, tal como un haloalcano (por ejemplo DCM) o un éter (por ejemplo THF); y a temperatura ambiente.

15 En una alternativa adicional, el acoplamiento ácido/amina se efectúa utilizando un ácido de la fórmula (III.3); o PyBOP, o PyBrOP o el reactivo de Mukaiyama; un exceso de un aceptor de ácido tal como trietilamina o *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina; un disolvente, tal como un haloalcano (por ejemplo DCM) o un éter (por ejemplo THF); y a temperatura ambiente.

20 Los expertos en la técnica apreciarán que una o más de las transformaciones descritas en el esquema 1 se pueden llevar a cabo en orden diferente al descrito, o se pueden modificar, para proporcionar el compuesto deseado de la fórmula (I).

En una variación del esquema 1, se puede efectuar la etapa (i) en condiciones de aminación reductora, tales como las descritas anteriormente para la etapa (g), empleando un compuesto de la fórmula (III.2).

25 En otra variación del esquema 1, se pueden preparar compuestos de la fórmula (IV) en la que R^4 es COR^5 haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (V) con un compuesto de la fórmula (III.3) en condiciones convencionales para el acoplamiento de ácidos carboxílicos/aminas, tales como las descritas anteriormente para la etapa (k).

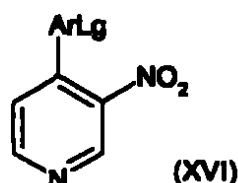
30 En otra variación del esquema 1, se preparan compuestos de la fórmula (IV) en la que R^4 es CO_2R^5 haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (V) con un haloformiato de la fórmula (III.4) (por ejemplo un cloroformiato); opcionalmente con un aceptor de ácido, tal como trietilamina o *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina; en un disolvente, tal como un haloalcano (por ejemplo DCM) o un éter (por ejemplo THF); y de 0°C a temperatura ambiente.

98
92

En otra variación del esquema 1, se pueden preparar compuestos de la fórmula (IV) en los que R^4 es CONR^5R^7 haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (V) con una acilimidazolidina de la fórmula (III.5); opcionalmente con un aceptor de ácido, tal como trietilamina o *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina; en un disolvente, tal como un haloalcano (por ejemplo DCM) o un éter (por ejemplo THF); y de 0°C a temperatura ambiente.

En otra variación del esquema 1, se pueden preparar compuestos de la fórmula (IV) en los que R^4 es SO_2R^5 haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (V) con un sulfonilhaluro de la fórmula (III.6) (por ejemplo un sulfonilcloruro); opcionalmente con un aceptor de ácido, tal como trietilamina o *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina; en un disolvente, tal como un haloalcano (por ejemplo DCM); y de 0°C a temperatura ambiente.

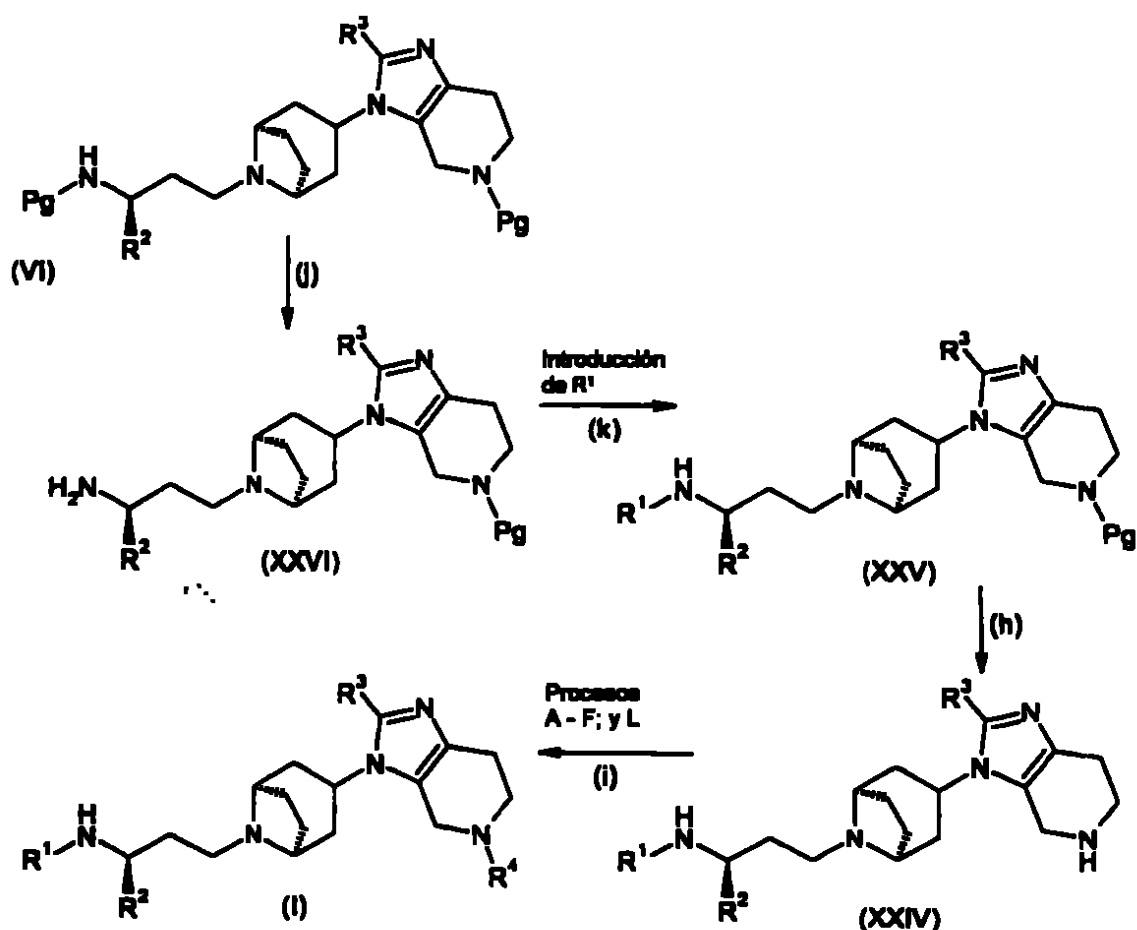
En otra variación del esquema 1, se pueden preparar compuestos de la fórmula (I) en los que X es NR^4 e Y es CH_2 reemplazando en la etapa (a) la nitropiridina de la fórmula (XV) con una nitropiridina de la fórmula (XVI)



El experto en la técnica apreciará, por ello, que aquellas fórmulas del Esquema 1 que derivan de la fórmula (XV), incluyendo las fórmulas (I), (II), (IV), (V), (VI), (VII), (IX), (X), (XI) y (XII), están previstas para abarcar los correspondientes compuestos que se derivan de la fórmula (XVI).

En otra variación del esquema 1, se pueden preparar compuestos de la fórmula (I) llevando a cabo las etapas (h) a (k) en orden diferente, como se ilustra en el esquema 1a que sigue.

Esquema 1a



El experto en la técnica apreciará que las variaciones discutidas inmediatamente antes, con respecto a R^4 y a la etapa (i) del esquema 1, son igualmente aplicables a R^1 y a la etapa (k) del esquema 1a. De forma similar, con referencia a la variación del esquema 1 discutida inmediatamente antes que se deriva de la fórmula (XVI), el experto en la técnica apreciará que aquellas fórmulas del Esquema 1^a que se derivan de la fórmula (XV), incluyendo las fórmulas (I), (VI), (XXIV), (XXV) y (XXVI), están previstas para abarcar los correspondientes compuestos que se derivan de la fórmula (XVI).

Es más, el experto en la técnica apreciará que los procesos (A) a (F), y (L), tienen equivalencias directas en lo que se refiere a la preparación de los compuestos de la fórmula (I) a partir de un compuesto de la fórmula (XXIV) en la que, respectivamente, R^1 es: R^6 , COR^6 , CO_2R^6 , $CONR^6R^7$ y SO_2R^6 .

Los compuestos de las fórmulas (XVII), (XIX) y (XXII) son de estructura análoga a los compuestos de la fórmula (I), o a los intermedios que conducen a ellos, y se pueden preparar mediante métodos análogos.

Los compuestos de las fórmulas (III.1) a (III.6), (VIII), (XIII) a (XVI), (XVIII),
5 (XX), y (XXI) son o bien compuestos conocidos o bien se pueden preparar mediante química convencional; véase, por ejemplo, el documento: WO01/90106.

Se puede preparar fácilmente una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) mezclando soluciones de un compuesto de la fórmula (I) y el ácido deseado. La sal puede precipitar de la solución y se puede recoger mediante
10 filtración o se puede recuperar mediante la evaporación del disolvente.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y derivados farmacéuticamente aceptables, son útiles porque tienen actividad farmacológica en animales, incluidos los seres humanos. Más concretamente, son útiles para el
15 tratamiento de una alteración en la que está implicada la modulación de los receptores CCR5. Los estados de enfermedad de particular interés incluyen la infección por el HIV, una infección por un retrovirus genéticamente relacionado con el HIV, SIDA, o una enfermedad inflamatoria.

Los compuestos de esta invención se pueden utilizar para el tratamiento de alteraciones respiratorias, que incluyen el síndrome de la insuficiencia respiratoria del
20 adulto (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis y sinusitis crónica.

Otras situaciones que pueden tratarse son las desencadenadas, afectadas o que se correlacionan de cualquier otra manera con el tráfico de células T en diferentes órganos. Se espera que los compuestos de esta invención puedan ser útiles para el
25 tratamiento de tales situaciones y en particular, pero no limitándose a las siguientes para las cuales se ha establecido una correlación con el CCR5 o las quimioquinas del CCR5: enfermedad inflamatoria del intestino, incluidas la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, rechazo de injertos, en particular pero no limitándose a los trasplantes de órganos sólidos, tales como los
30 trasplantes de corazón, pulmón, hígado, riñón y páncreas (por ejemplo los aloinjertos de riñón y pulmón), endometriosis, diabetes tipo I, enfermedades renales, tales como la enfermedad glomerular, fibrosis, tal como la fibrosis hepática, pulmonar y renal, pancreatitis crónica, situaciones de inflamación pulmonar, encefalitis, tales como la encefalitis causada por el HIV, fallo cardíaco crónico, psoriasis, apoplejía, obesidad,
35 enfermedades del Sistema Nervioso Central, tales como las demencias relacionadas

94
95

con el SIDA y la enfermedad de Alzheimer, anemia, placa aterosclerótica, dermatitis atópica, pancreatitis crónica, cáncer, tal como el linfoma no de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, melanoma y cáncer de pecho, y dolor, tal como el dolor nociceptivo y el dolor neuropático (por ejemplo el dolor neuropático periférico).

5 Las enfermedades infecciosas en las que está implicada la modulación del receptor CCR5 incluyen la infección aguda y crónica por los virus de la hepatitis B (HBV) y HCV, la plaga bubónica, septicémica, y neumónica, la infección por poxvirus, tal como la viruela, la infección tipo toxoplasmosis, la infección por micobacterias, la infección por tripanosomas tal como la Enfermedad de Chagas, la neumonía, y la
10 citosporidiosis.

Como revisión reciente de las posibles aplicaciones de las quimioquinas y los bloqueantes de los receptores de las quimioquinas 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 2000).

15 La utilidad de los compuestos de la fórmula (I), y de sus sales, solvatos y derivados farmacéuticamente aceptables, como inhibidores de la infección por el HIV se puede demostrar mediante cualquiera o mediante más de una de las metodologías conocidas en la técnica, tal como utilizando los ensayos de microcultivos del HIV descritos por Dimitrov *et al.*, J. Clin. Microbiol., 28, 734-737 (1990), y el ensayo del
20 pseudotipo del HIV utilizado como indicador descrito por Connor *et al.*, Virology, 206 (2) 935-44 (1995).

La capacidad de los compuestos de la fórmula (I), y de sus sales, solvatos y derivados farmacéuticamente aceptables, para modular la actividad de los receptores de las quimioquinas está demostrada mediante la metodología conocida en la técnica,
25 tal como: utilizando el ensayo de unión al CCR5 siguiendo los procedimientos descritos por Combadiere *et al.*, J. Leukoc. Biol., 60, 147-52 (1996); utilizando los ensayos de movilización del calcio intracelular como han sido descritos por los mismos autores; y mediante su capacidad para inhibir la unión de la proteína de la envuelta del HIV (gp120) a los receptores CCR5 de acuerdo con el procedimiento descrito en el
30 Ejemplo 1 del documento EP-1118858A2 (pag. 85-88). Las líneas celulares que expresan el receptor de interés incluyen aquellas que expresan el receptor de forma natural, tales como PM-1, o linfocitos de sangre periférica (PBL) estimulados con IL-2, o una célula modificada mediante Ingeniería Genética para que exprese un receptor recombinante, tal como CHO, 300.19, L1.2 o HEK-293.

95
96

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar solos pero generalmente se administrarán mezclados con un excipiente farmacéutico, diluyente o vehículo adecuados seleccionado con respecto a la ruta de administración prevista y la práctica farmacéutica estándar.

5 Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar de forma oral, bucal o sublingual en forma de comprimidos, cápsulas, multiparticulados, geles, películas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, retrasada, modificada, mantenida, en forma de pulsos o controlada. Los compuestos de la
10 fórmula (I) se pueden administrar también como formas de dosificación de dispersión muy rápida o de disolución muy rápida o en forma de una dispersión de alta energía o como partículas revestidas. Las formulaciones adecuadas de los compuestos de la fórmula (I) pueden estar en forma revestida o no revestida, según se desee.

Tales composiciones farmacéuticas sólidas, por ejemplo, los comprimidos,
15 pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato cálcico dibásico, glicina y almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), desintegrantes tales como el glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos, y ligantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa
20 (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábica. Adicionalmente, se pueden incluir agentes lubricantes tales como estearato magnésico, ácido esteárico, behenato de glicerol y talco.

Ejemplo general

25 Una formulación de un comprimido podría contener típicamente de 0,01 mg a 500 mg del compuesto activo mientras que los agentes de relleno de los comprimidos pueden variar de 50 mg a 1000 mg. A continuación se ilustran ejemplos de formulaciones de, respectivamente, comprimidos de 5 y 10 mg:

30	Ingrediente	% p/p
	Compuesto de la fórmula (I) *	5,000
	Avicel PH102	60,500
	DCP anhidro	30,500
	Explotab CLV	3,000
35	Estearato magnésico ¹	1,000

96
97

	<u>Ingrediente</u>	<u>% p/p</u>
	Compuesto de la fórmula (I) *	10,000
	Lactosa	84,125
5	Almidón	21,375
	Croscamelosa sódica	3,000
	Estearato magnésico	1,500
10	¹ 0,5% p/p añadido previamente a la compactación en los rodillos y posteriormente a la molienda	
	* o una de sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables - cantidad ajustada de acuerdo con y también con respecto a la actividad del fármaco.	
15	Los comprimidos se fabrican mediante un proceso estandarizado, por ejemplo, la compresión directa o un proceso de granulación en húmedo o en seco. Los núcleos de los comprimidos se pueden revestir con coberturas apropiadas, tales como Opadry Blanco/Opadry Claro, y se empaquetan de forma adecuada (por ejemplo en botellas o cajas de ampollas).	
20	También se pueden emplear composiciones sólidas de tipo similar como agentes de relleno en cápsulas de gelatina o HPMC. Los excipientes preferidos en este caso incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de leche o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para las suspensiones acuosas y/o elixires, los compuestos de la fórmula (I) se pueden combinar con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materias colorantes o tintes, con agentes emulsificantes y/o que forman suspensiones	
25	y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y sus combinaciones.	
30	Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar también por vía parenteral, por ejemplo, por la vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular o subcutánea, o pueden administrarse mediante infusión o técnicas de inyección sin agujas. Para tal administración parenteral como mejor se utilizan es en forma de solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales o glucosa suficientes para convertir la solución en isotónica respecto a la sangre. Las soluciones acuosas deberían estar tamponadas adecuadamente (preferiblemente a un pH de 3 a 9), si	
35	fuera necesario. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en	

98
98

condiciones estériles se logra fácilmente mediante técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

Para la administración oral o parenteral a pacientes humanos los niveles de dosis diaria de los compuestos de la fórmula (I), y sus sales, solvatos y derivados farmacéuticamente aceptables, serán de 0,01 a 30 mg/kg (en una dosis única 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 del compuesto para su administración de forma única o dos o más al mismo tiempo, como sea apropiado. El médico determinará en cada situación la dosis real que será la más adecuada para cada paciente individual y que variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente concreto. Las dosis anteriores sirven de ejemplo para el caso medio. Puede haber, por supuesto, ejemplos individuales merecedores de dosis más altas o más bajas y tales casos están dentro del alcance de esta invención.

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

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar también por vía intranasal o por inhalación y se suministran convenientemente en forma de un inhalador de polvo en seco o una presentación para la pulverización de un aerosol desde un contenedor presurizado, bomba, spray, atomizador o nebulizador, con o sin la utilización de un propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como el 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A [marca registrada]) ó 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA [marca registrada]), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. El contenedor presurizado, bomba, spray, atomizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo utilizando una mezcla de etanol y el propelente como disolvente, que puede contener adicionalmente un lubricante, por ejemplo, trioleato de sorbitano. Las cápsulas y carcassas (hechas, por ejemplo, de gelatina) para su uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de la fórmula (I) y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las formulaciones de aerosoles o de polvos secos se disponen preferiblemente de forma que cada dosis medida o cantidad expelida de una vez contenga de 1 µg a 10 mg de un compuesto de la fórmula (I) para su administración al paciente. La dosis

diaria global con un aerosol estará en el intervalo de 1 µg a 20 mg que pueden administrarse en una única dosis o, más corrientemente, divididos en varias dosis a lo largo del día.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar en forma de supositorio o pesario, o se pueden aplicar tópicamente en forma de gel, hidrogel, loción, solución, crema, pomada o polvo para ser espolvoreado. Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar también por la vía dérmica o transdérmica, por ejemplo, mediante el uso de un parche sobre la piel. También pueden ser administrados por las rutas pulmonar o rectal.

También pueden ser administrados por la ruta ocular, particularmente para tratar situaciones de inflamación o enfermedades del ojo. Para uso oftálmico, los compuestos pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica estéril con el pH ajustado, o, preferiblemente, como soluciones en solución salina isotónica estéril con el pH ajustado, opcionalmente en combinación con un conservante tal como un cloruro de bencilalconio. Alternativamente, se pueden formular en una untura tal como la vaselina.

Para la aplicación de forma tópica en la piel, los compuestos de la fórmula (I) se pueden formular como una pomada adecuada que contenga el compuesto activo en suspensión o disuelto en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes materiales: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, un compuesto de polioxietileno y polioxipropileno, cera emulsificante y agua. Alternativamente, se pueden formular como una loción o crema adecuadas, en suspensión o disueltos en, por ejemplo, una mezcla de uno o más de los siguientes materiales: aceite mineral, monoestearato de sorbitano, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencillico y agua.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar también en combinación con una ciclodextrina. Se sabe que las ciclodextrinas forman complejos de inclusión y no inclusión con moléculas de fármacos. La formación de un complejo fármaco-ciclodextrina puede modificar las propiedades de solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad y/o estabilidad de una molécula de fármaco. Los complejos fármaco-ciclodextrina son útiles generalmente para la mayor parte de las formas de dosificación y rutas de administración. Como alternativa a la formación directa de complejos con el fármaco la ciclodextrina se puede utilizar como un aditivo auxiliar, por ejemplo como vehículo, diluyente o solubilizante. Las ciclodextrinas alfa, beta y gamma son las más

99
100

comúnmente utilizadas y en los documentos WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 y WO-A-98/55148 se describen ejemplos adecuados de ellas.

5 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y derivados farmacéuticamente aceptables, tienen la ventaja de que son muy selectivos, tienen un comienzo de la acción más rápido, son más potentes, se absorben mejor, son más estables, son más resistentes al metabolismo, tienen un efecto reducido de interacción con los alimentos, tienen un perfil de seguridad o tienen otras propiedades más deseables (por ejemplo con respecto a la solubilidad o la higroscopicidad) que los compuestos de la técnica previa.

10 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y derivados farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar solos o como parte de una terapia de combinación. Así están incluidas dentro del alcance de la presente invención las realizaciones que comprenden la coadministración de, y las composiciones que contienen, además de un compuesto de la presente invención
15 como ingrediente activo, agentes terapéuticos e ingredientes activos adicionales. Tales regímenes con múltiples fármacos, a los que se hace referencia a menudo como terapia de combinación, pueden utilizarse en el tratamiento y prevención de cualquiera de las enfermedades o situaciones mediadas por o asociadas a la modulación del receptor de quimioquinas CCR5, especialmente la infección por el virus de la
20 inmunodeficiencia humana, HIV. El uso de tales combinaciones de agentes terapéuticos es especialmente pertinente con respecto al tratamiento y la prevención de la infección y multiplicación del virus de la inmunodeficiencia humana, HIV, y retrovirus patógenos relacionados en un paciente que esté necesitado de tratamiento o un individuo que corra el riesgo de convertirse en tal paciente. La capacidad de tales
25 patógenos retrovirales para convertirse en un período de tiempo relativamente corto en cepas resistentes a cualquier monoterapia que haya sido administrada a dichos pacientes es bien conocida en la literatura.

Además del requerimiento de una eficacia terapéutica que pueda hacer necesario el uso de agentes activos junto con los compuestos de la fórmula (I) que
30 modulan el receptor CCR5 de quimioquinas, y sus sales, solvatos y derivados farmacéuticamente aceptables, puede haber razones fundamentales adicionales que impelan a o hagan altamente recomendable el uso de combinaciones de fármacos que impliquen ingredientes activos que representen una terapia auxiliar, es decir, que complementan o suplementen la función desarrollada por los compuestos que
35 modulan el receptor CCR5 de quimioquinas de la presente invención. Tales agentes

terapéuticos suplementarios utilizados con el propósito de efectuar un tratamiento auxiliar incluyen fármacos que, en lugar de tratar directamente o prevenir una enfermedad o situación mediada por o asociada a la modulación del receptor CCR5 de quimioquinas, traten enfermedades o situaciones que son resultado directo de o que indirectamente acompañan a la enfermedad o situación, básica o subyacente, modulada por el receptor CCR5 de quimioquinas. Por ejemplo, donde la enfermedad o situación básica modulada por el receptor CCR5 de quimioquinas es la infección y multiplicación del HIV, puede ser necesario o al menos deseable tratar las infecciones oportunistas, neoplasmas, y otras situaciones que suceden como resultado del estado inmunocomprometido del paciente que se está tratando. Pueden utilizarse con los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y derivados farmacéuticamente aceptables, otros agentes activos, por ejemplo para provocar la inmunestimulación o para tratar el dolor y la inflamación que acompañan la infección inicial y fundamental del HIV.

Así, los métodos de tratamiento y composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden emplear los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y derivados farmacéuticamente aceptables, en forma de monoterapia, pero dichos métodos y composiciones pueden utilizarse también en forma de terapia múltiple en la que se coadministren uno o más compuestos de la fórmula (I) o sus sales, solvatos y derivados farmacéuticamente aceptables, en combinación con uno o más agentes terapéuticos conocidos tales como los descritos con detalle más adelante en la presente memoria.

Las combinaciones preferidas de la presente invención incluyen tratamientos simultáneos o secuenciales con un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, y uno o más inhibidores de la proteasa del HIV y/o inhibidores de la transcriptasa inversa del HIV, preferiblemente seleccionados de la clase de los inhibidores de la transcriptasa inversa que no son nucleósidos (NNRTI), que incluyen pero no se limitan a la nevirapina, delavirdina y efavirenz; de entre los inhibidores que son nucleósidos/nucleótidos, que incluyen pero no se limitan a zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir, adefovir y dipivoxil; y de entre los inhibidores de la proteasa, que incluyen pero no se limitan a indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, lopinavir y amprenavir.

Otros agentes útiles en las combinaciones de las anteriormente descritas realizaciones preferidas de la presente invención incluyen fármacos actualmente en investigación o pendientes de ser descubiertos de cualquiera de las clases anteriores

de inhibidores, que incluyen pero no se limitan a FTC, PMPA, fozivudina-tidoxil, talviralina, S-1153, MKC-442, MSC-204, MSH-372, DMP450, PNU-140690, ABT-378, KNI-764, TMC120 y TMC125.

También están incluidas dentro del alcance de las realizaciones preferidas de la presente invención, las combinaciones de un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, junto con un agente terapéutico suplementario utilizado con el propósito de efectuar un tratamiento auxiliar, en el que dicho agente terapéutico auxiliar contiene uno o más miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en inhibidores de la proliferación, como por ejemplo hidroxiurea; inmunomoduladores, como por ejemplo sargramostima, y diversas formas del interferón o derivados del interferón; inhibidores de la fusión, como por ejemplo AMD3100, T-20, T-1249, PRO-140, PRO-542, AD-349, BB-10010 y otros agonistas/antagonistas de los receptores de quimioquinas; moduladores de los receptores de la taquiquinina, por ejemplo antagonistas del NK1; inhibidores de la integrasa, por ejemplo AR177; inhibidores de la RNasa H; inhibidores de la transcripción viral y de la replicación del RNA; y otros agentes que inhiben la infección viral o mejoran la situación de o los efectos experimentados por los individuos infectados por el HIV a través de diferentes mecanismos.

Los métodos de tratamiento preferidos de la presente invención para la prevención de la infección del HIV, o el tratamiento de sujetos sin viremia y asintomáticos infectados de forma potencial o efectiva con el HIV, incluyen pero no se limitan a la administración de un miembro seleccionado independientemente del grupo que consiste en: (i) un compuesto dentro del alcance la fórmula (I) como los descritos en la presente memoria; (ii) un NNRTI además de un compuesto de (i); (iii) dos NRTI además de un compuesto de (i); (iv) un NRTI además de la combinación de (ii); (v) un compuesto seleccionado de la clase de los inhibidores de la proteasa utilizados en lugar de un NRTI en las combinaciones (iii) y (iv).

Los métodos preferidos de la presente invención para la terapia de individuos infectados por el HIV con viremia detectable o recuentos de CD4 anormalmente bajos incluyen además como un miembro a seleccionar: (vi) el tratamiento de acuerdo con el punto (i) anterior además del régimen inicial estándar recomendado para la terapia de infecciones establecidas del HIV, por ejemplo, véase <http://hivatis.org/trtgdlns.html>. Tales régimen estándar incluye pero no se limita a un agente de la clase de los inhibidores de la proteasa en combinación con dos NRTI; y (vii) un régimen inicial estándar recomendado para la terapia de infecciones establecidas del HIV, por

102
103

ejemplo, véase <http://hivatis.org/trtgdlns.html>, en el que o el componente inhibidor de la proteasa, o uno o los dos NRTI se reemplaza(n) con un compuesto dentro del alcance la fórmula (I) como los descritos en la presente memoria.

Los métodos preferidos de la presente invención para la terapia de individuos infectados por el HIV con los que ha fracasado la terapia antiviral incluyen además como un miembro a seleccionar: (viii) el tratamiento de acuerdo con el punto (i) anterior, además del régimen estándar recomendado para la terapia de tales pacientes, por ejemplo, véase <http://hivatis.org/trtgdlns.html>; y (ix) un régimen inicial estándar recomendado para la terapia de pacientes con los que ha fracasado la terapia antirretroviral, por ejemplo, véase <http://hivatis.org/trtgdlns.html>, en el que o el componente inhibidor de la proteasa, o uno o los dos NRTI se reemplaza(n) con un compuesto dentro del alcance la fórmula (I) como los descritos en la presente memoria.

Las combinaciones adicionales para su uso de acuerdo con la invención incluyen la combinación de un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables con otro antagonista del CCR5, tal como la N-((1S)-3-[3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-exo-8-azabidclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida; un antagonista del CCR1, tal como BX-471; un agonista de los receptores adrenérgicos beta, tal como el salmeterol; un agonista corticosteroideo, tal como el propionato de fluticasona; un antagonista del LTD4, tal como el montelukast; un antagonista muscarínico, tal como el bromuro de tiotropio; un inhibidor de la PDE4, tal como el cilomilast o el roflumilast; un inhibidor de la COX-2, tal como el celecoxib, el valdecoxib o el rofecoxib; un ligando alfa-2-delta, tal como la gabapentina o la pregabalina; un interferón beta tal como REBIF; un modulator del receptor del TNF, tal como un inhibidor del TNF-alfa (por ejemplo el adallmumab), un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, tal como una estatina (por ejemplo la atorvastatina); o un inmunosupresor, tal como una ciclospiroina o un macrólido tal como el tacrolimus.

En las combinaciones de las anteriormente descritas realizaciones preferidas de la presente invención, el compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables y otros agentes activos terapéuticos pueden administrarse en lo que se refiere a las formas de dosificación o bien separadamente o bien conjuntamente uno con otro, y en lo que se refiere al momento de su administración, o bien de forma seriada o simultáneamente. Así, la administración de

un componente agente puede ser previa a, o conjunta con, o posterior a la administración del(de los) otro(s) componente(s) agente(s).

Ha de apreciarse que todas las referencias de la presente memoria al tratamiento incluyen el tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

5 Así la invención proporciona:

un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables;

procesos para para preparación de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables;

10 una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable;

un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, para su uso como medicamento;

15 un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de una alteración en la que está implicada la modulación de los receptores CCR5;

un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento del HIV, una infección por un retrovirus relacionado genéticamente con el HIV, SIDA, o una enfermedad inflamatoria;

20 un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de una alteración respiratoria que incluye el síndrome de la insuficiencia respiratoria del adulto (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis y sinusitis crónica;

25 un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria del intestino, incluidas la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerativa, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, rechazo de injertos, incluido un aloinjerto de riñón o uno de pulmón, endometriosis, diabetes tipo I, una enfermedad renal, pancreatitis crónica, una situación de inflamación pulmonar o el fallo cardíaco crónico;

30 el uso de un compuesto de la fórmula (I) o de una de sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una alteración en la que está implicada la modulación de los
35 receptores CCR5;

104
105

el uso de un compuesto de la fórmula (I) o de una de sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del HIV, una infección por un retrovirus genéticamente relacionado con el HIV; SIDA, o una enfermedad inflamatoria;

5 el uso de un compuesto de la fórmula (I) o de una de sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una alteración respiratoria que incluye el síndrome de la insuficiencia respiratoria del adulto (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis o sinusitis crónica;

10 el uso de un compuesto de la fórmula (I) o de una de sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria del intestino, incluidas la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerativa, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, rechazo de injertos, incluido un aloinjerto de riñón o uno de pulmón, endometriosis, diabetes tipo I, una
15 enfermedad renal, pancreatitis crónica, una situación de inflamación pulmonar o el fallo cardíaco crónico;

un método para el tratamiento de una alteración de un mamífero en la que está implicada la modulación de los receptores CCR5 que comprende tratar dicho mamífero con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o con una de sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables;

20 un método de tratamiento del HIV, una infección por un retrovirus genéticamente relacionado con el HIV, SIDA, o una enfermedad inflamatoria que comprende tratar dicho mamífero con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o con una de sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente
25 aceptables;

un método de tratamiento de una alteración respiratoria que incluye el síndrome de la insuficiencia respiratoria del adulto (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis o sinusitis crónica que comprende tratar dicho mamífero con una cantidad
30 efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o con una de sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables;

un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria del intestino, incluidas la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerativa, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, rechazo de injertos, incluido un aloinjerto de riñón o uno de pulmón,
35 endometriosis, diabetes tipo I, una enfermedad renal, pancreatitis crónica, una

105
106

situación de inflamación pulmonar o el fallo cardíaco crónico que comprende tratar dicho mamífero con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o con una de sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables;

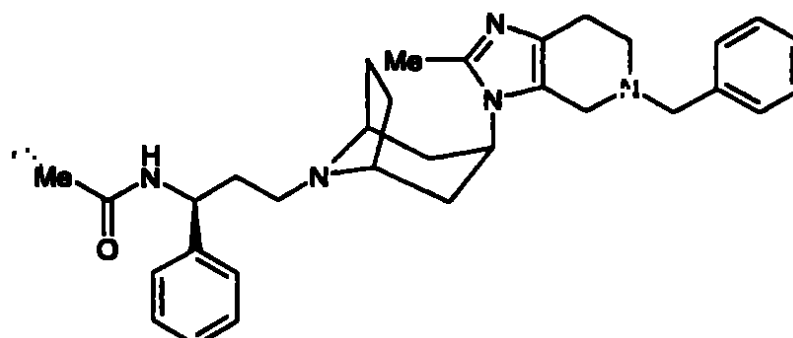
intermedios de las fórmulas (II), (IV), (V), (VI), (VII), (IX), (X), (XI), (XVII), (XIX), (XXII), (XXIV), (XXV), y (XXVI); los correspondientes intermedios obtenidos reemplazando en la etapa (a) la nitropiridina de la fórmula (XV) con una nitropiridina de la fórmula (XVI); y sus correspondientes derivados desprotegidos.

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos y Preparaciones en las que pueden utilizarse las siguientes abreviaturas adicionales:

- 10 amoníaco 0,88 = solución de hidróxido de amonio concentrado, 0,88 SG
h = hora
min = minuto
MS = espectro de masas
NMR = resonancia magnética nuclear
15 Me = metilo

Ejemplo 1

20 N-[(1S)-3-[3-endo-(5-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil]acetamida



25 Se añadió cloruro de acetilo (0,3 ml, 4,20 mmoles) a una solución de (1S)-3-[3-endo-(5-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilamina (Preparación 13) (1,8 g, 3,84 mmoles) disuelta en diclorometano (30 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido en columna en gel de sílica eluyendo con un disolvente en gradiente

106
107

de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (94 : 6 : 0,6, en volumen, que cambiaba a 92 : 8 : 0,8 luego a 90 : 10 : 1). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (1,76 g).

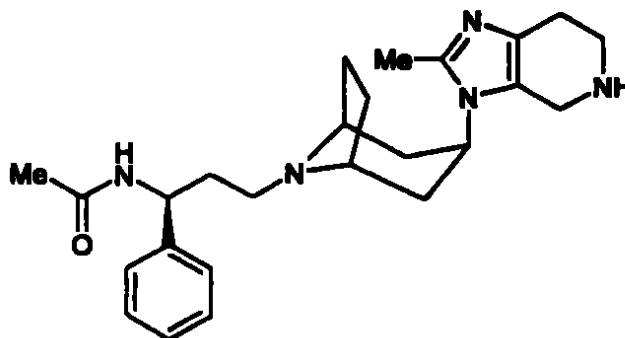
5 NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 7,20-7,38 (10H, m), 6,42-6,48 (1H, d), 5,05-5,14 (1H, m), 4,23-4,37 (1H, m), 3,68 (2H, s), 3,44 (2H, s), 3,19-3,28 (2H, m), 2,81-2,89 (2H, m), 2,63-2,69 (2H, m), 2,31-2,45 (5H, m), 2,13-2,22 (2H, m), 1,82-2,02 (7H, m), 1,26-1,42 (2H, q), 1,14-1,41 (2H, m) ppm.

LRMS (electrospray): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 534, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 512, $[\text{M}-\text{H}]^+$ 510.

10 Hallado C, 72,92; H, 8,06; N, 13,45. $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}$. 0,75 moles H_2O requiere C, 73,18; H, 8,16; N, 13,33%.

Ejemplo 2

N-[(1*S*)-3-[3-*endo*-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil]acetamida



Se añadió paladio al 20% sobre carbono (0,16 g) a una solución de *N*-[(1*S*)-3-[3-*endo*-(5-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil]acetamida (Ejemplo 1) (0,80 g, 1,56 mmoles) disuelta en etanol (20 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió luego formiato de amonio (0,40 g, 6,34 mmoles) y se sometió la mezcla de reacción a reflujo suavemente durante 30 minutos. Se añadió entonces una alícuota adicional de formiato de amonio (0,20 g, 3,17 mmoles) y se sometió la solución a reflujo suavemente durante 45 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se filtró a través de un embudo de lavado Arbocel® con etanol. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (92 : 8 : 0,8, en

volumen, que cambiaba a 90 : 10 : 1). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,61 g).

NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 7,20-7,38 (5H, m), 6,26-6,36 (1H, d), 5,12-5,19 (1H, m), 4,36-4,46 (1H, m), 3,89 (2H, s), 3,27-3,37 (2H, m), 3,03-3,09 (2H, m), 2,52-2,63 (2H, m), 2,31-2,53 (5H, m), 2,17-2,29 (2H, m), 1,89-2,17 (7H, m), 1,40-1,59 (4H, m) ppm.

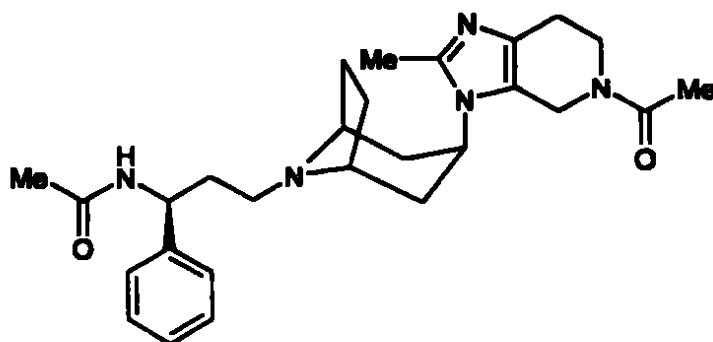
LRMS (electrospray): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 444, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422, $[\text{M}-\text{H}]^+$ 420.

Hallado C, 67,14; H, 8,29; N, 15,62. $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}$. 1,5 moles H_2O requiere C, 66,93; H, 8,54; N, 15,61 %.

10

Ejemplo 3

N-((1*S*)-3-[3-*endo*-(5-acetil-2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)acetamida



15 Se añadió cloruro de acetilo (0,015 ml, 0,173 mmoles) a una solución de *N*-((1*S*)-3-[3-*endo*-(2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)acetamida (Ejemplo 2) (0,066 g, 0,157 mmoles) disuelta en diclorometano (4 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se lavó la

20 mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO_4) y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (94 : 6 : 0,6, en volumen, que cambiaba a 92 :

25 8 : 0,8). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,069 g) que era una mezcla de rotámeros.

NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 7,23-7,40 (5H, m), 6,26-6,31 (0,83H, d), 6,03-6,07 (0,17H, d), 5,18-5,24 (0,17H, q), 5,12-5,18 (0,83H, q), 4,64 (2H, s), 4,37-4,59 (1H, m), 3,80-3,85 (0,34H, m), 3,64-3,69 (1,66H, t), 3,31-3,38 (2H, m), 2,60-2,66 (0,34H,

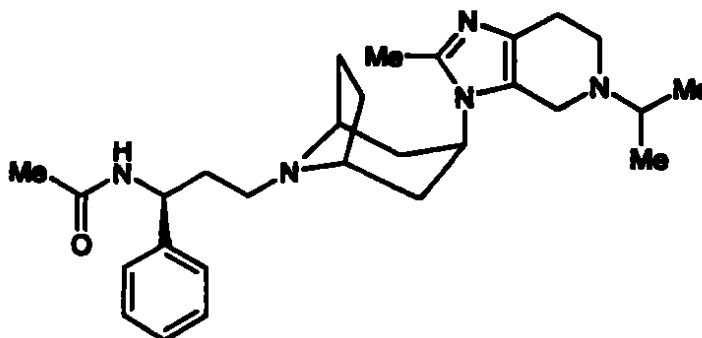
108
109

m), 2,67-2,73 (1,66H, m), 2,38-2,54 (5H, m), 2,20-2,24 (2H, t), 2,18 (3H, s), 2,02-2,17 (2H, m), 2,00 (3H, s), 1,93-1,99 (2H, m), 1,42-1,64 (4H, m) ppm.
LRMS (electrospray): m/z [M+Na]⁺ 486, [M+H]⁺ 464, [M-H]⁺ 462.

5

Ejemplo 4

N-((1S)-3-[3-endo-(5-isopropil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)acetamida



- Se añadió ácido acético (0,06 ml, 1,04 mmoles) a una solución agitada de N-((1S)-3-[3-endo-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)acetamida (Ejemplo 2) (0,09 g, 0,21 mmoles) y acetona (0,03 ml, 0,41 mmoles) disueltas en diclorometano (5 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió luego triacetoxiborohidruro sódico (0,09 g, 0,42 mmoles) y se mantuvo la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas.
- Se añadió una alícuota adicional de acetona (0,03 ml, 0,41 mmoles) y triacetoxiborohidruro sódico (0,09 g, 0,42 mmoles) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante otras 24 horas adicionales. Se repartió la mezcla de reacción entre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) y diclorometano (10 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó la fase acuosa con diclorometano (10 ml).
- Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (10 ml), se secaron (MgSO₄) y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (94 : 6 : 0,6, en volumen, que cambiaba a 92 : 8 : 0,8). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,066 g).
- NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,24-7,39 (5H, m), 6,26-6,45 (1H, d), 5,12-5,18 (1H, q), 4,31-4,43 (1H, m), 3,62 (2H, s), 3,29-3,38 (2H, m), 2,88-2,97 (1H, m), 2,75-2,81 (2H, m), 2,58-2,65 (2H, m), 2,41-2,51 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,20-2,25 (2H, m), 2,03-

109
110

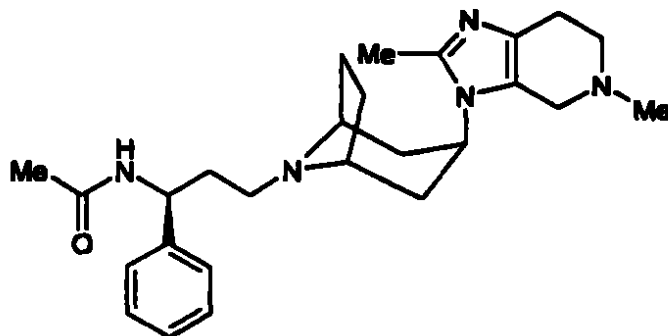
2,12 (2H, m), 2,01 (3H, s), 1,91-2,00 (2H, m), 1,47-1,60 (4H, m), 1,11-1,18 (6H, d) ppm.

LRMS (electrospray): m/z $[M+Na]^+$ 486, $[M+H]^+$ 484, $[M-H]^+$ 482.

Hallado C, 69,93; H, 8,92; N, 14,69. $C_{28}H_{41}N_5O$. 1 mol H_2O requiere C, 69,82; H, 9,00; N, 14,54%.

Ejemplo 5

N-((1*S*)-3-[3-*endo*-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)acetamida



10

Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,50 g, 2,35 mmoles) a una solución agitada de *N*-((1*S*)-3-[3-*endo*-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)acetamida (Ejemplo 2) (0,45 g, 1,06 mmoles) y paraformaldehído (0,064 g, 2,13 mmoles) disueltos en diclorometano (4 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron alcuotas adicionales de paraformaldehído (0,064 g, 2,13 mmoles) y triacetoxiborohidruro sódico (0,5 g, 2,35 mmoles) y se continuó con la agitación durante otras 24 horas adicionales. La mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) y diclorometano (10 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó la fase acuosa con diclorometano (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (10 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (92 : 8 : 0,8, en volumen, que cambiaba a 90 : 10 : 0,5 luego a 90 : 10 : 0,6). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,10 g).

15

20

25

110
111

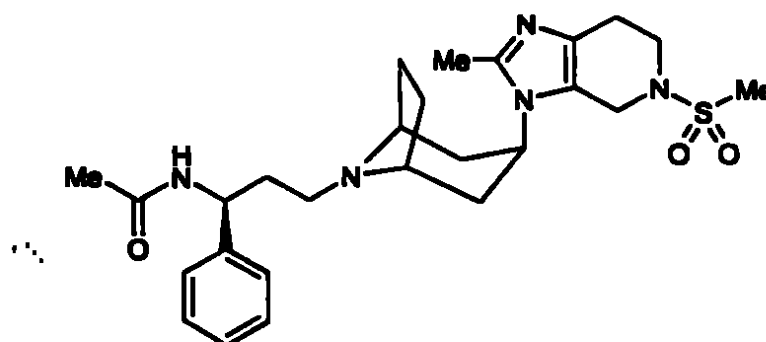
NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 7,23-7,38 (5H, m), 6,34-6,39 (1H, d), 5,10-5,18 (1H, q), 4,35-4,44 (1H, m), 3,50 (2H, s), 3,31-3,38 (2H, m), 2,63-2,73 (4H, m), 2,37-2,51 (8H, m), 2,19-2,25 (2H, t), 1,90-2,18 (9H, m), 1,43-1,60 (2H, m) ppm.

LRMS (electrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436, $[\text{M}-\text{H}]^+$ 434.

- 5 Hallado C, 69,17; H, 8,62; N, 15,43. $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}$. 0,9 moles H_2O requiere C, 69,12; H, 8,66; N, 15,50%.

Ejemplo 6

- 10 *N*-((1*S*)-3-[3-*endo*-(2-metil-5-(metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)acetamida



- 15 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,02 ml, 0,25 mmoles) a una solución de *N*-((1*S*)-3-[3-*endo*-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)acetamida (Ejemplo 2) (0,08 g, 0,19 mmoles) y trietilamina (0,04 ml, 0,29 mmoles) disueltas en diclorometano (3 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas, y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado
- 20 (94 : 6 : 0,6, en volumen, que cambiaba a 92 : 8 : 0,8). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma rosa (0,065 g).

- 25 NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 7,22-7,43 (5H, m), 6,03-6,11 (1H, d), 5,13-5,22 (1H, q), 4,38-4,48 (3H, m), 3,56-3,67 (2H, m), 3,28-3,39 (2H, m), 2,84 (3H, s), 2,70-2,78 (2H, m), 2,38-2,68 (5H, m), 2,18-2,37 (2H, m), 1,90-2,17 (7H, m), 1,52-1,68 (2H, d), 1,39-1,51 (2H, m) ppm.

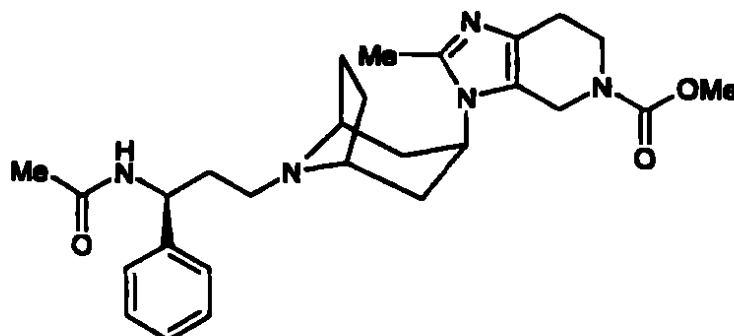
LRMS (electrospray): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 522, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 500, $[\text{M}-\text{H}]^+$ 498.

112

Hallado C, 60,68; H, 7,50; N, 13,41, $C_{28}H_{37}N_5O_3S$. 0,75 moles H_2O requiere C, 60,85; H, 7,56; N, 13,65%.

Ejemplo 7

5 3-endo-(8-((3S)-3-(acetilamino)-3-fenilpropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo



Se añadió cloroformiato de metilo (0,02 ml, 0,25 mmoles) a una solución de *N*-((1S)-3-[3-endo-(2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-fenilpropil)acetamida (Ejemplo 2) (0,08 g, 0,19 mmoles) y trietilamina (0,04 ml, 0,29 mmoles) disueltas en diclorometano (3 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó reacción a temperatura ambiente durante 18 horas, y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (94 : 6 : 0,6, en volumen, que cambiaba a 92 : 8 : 0,8). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanquecina (0,075 g).

NMR de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ : 7,22-7,40 (5H, m), 6,22-6,32 (1H, m), 5,10-5,17 (1H, m), 4,47-4,57 (2H, m), 4,37-4,47 (1H, m), 3,64-3,76 (5H, m), 3,29-3,37 (2H, m), 2,59-2,66 (2H, m), 2,42-2,54 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,18-2,28 (2H, m), 1,92-2,15 (7H, m), 1,43-1,60 (4H, m) ppm.

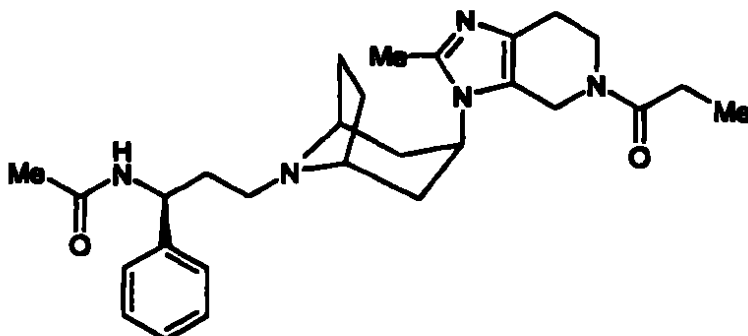
LRMS (electrospray): m/z $[M+H]^+$ 480, $[M-H]^+$ 478.

Hallado C, 65,92; H 7,91; N, 14,20. $C_{27}H_{37}N_5O_3$. 0,75 moles H_2O requiere C, 65,76; H, 7,87; N, 14,20%.

113

Ejemplo 8

N-((1*S*)-3-[3-*endo*-(2-metil-5-propionil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)acetamida



5 Se añadió cloruro de propionilo (0,02 ml, 0,23 mmoles) a una solución de *N*-((1*S*)-3-[3-*endo*-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)acetamida (Ejemplo 2) (0,08 g, 0,19 mmoles) y trietilamina (0,04 ml, 0,29 mmoles) disueltas en diclorometano (3 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente
10 durante 18 horas y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (94 : 6 : 0,6, en volumen, que cambiaba a 92 : 8 : 0,8). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca
15 (0,078 g) que era una mezcla de rotámeros.

NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,22-7,38 (5H, m), 6,28-6,36 (0,8H, d), 6,03-6,08 (0,2H, d), 5,10-5,18 (1H, q), 4,66 (2H, s), 4,37-4,43 (1H, m), 3,82-3,86 (0,4H, m), 3,64-3,73 (1,6H, t), 3,28-3,39 (2H, m), 2,58-2,72 (2H, m), 2,32-2,52 (7H, m), 2,18-2,28 (2H, t), 2,02-2,16 (2H, m), 1,92-2,01 (5H, m), 1,47-1,64 (4H, m), 1,15-1,20 (3H, t)
20 ppm.

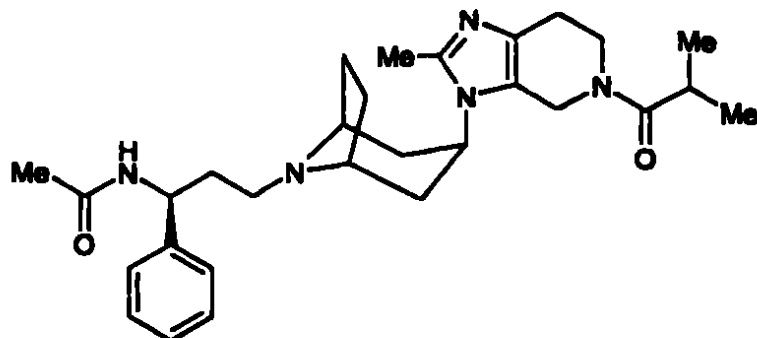
LRMS (electrospray): *m/z* [M+Na]⁺ 500, [M+H]⁺ 478, [M-H]⁺ 476.

Hallado C, 68,72; H, 8,30; N, 14,29. C₂₈H₃₆N₅O₂. 0,75 moles H₂O requiere C, 68,47; H, 8,31; N, 14,26%.

25

Ejemplo 9

N-((1*S*)-3-[3-*endo*-(5-isobutiril-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)acetamida

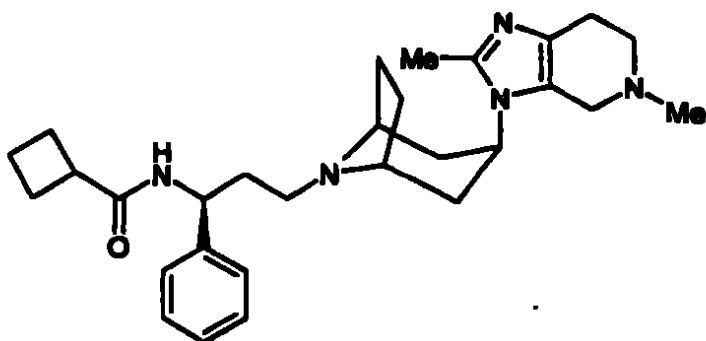


Se añadió cloruro de isobutirilo (0,025 ml, 0,24 mmoles) a una solución de *N*-
 ((1*S*)-3-((3-*endo*-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3-*il*)-8-
 azabicyclo[3.2.1]oct-8-*il*)-1-fenilpropil]acetamida (Ejemplo 2) (0,08 g, 0,19 mmoles) y
 5 trietilamina (0,04 ml, 0,29 mmoles) disueltas en diclorometano (3 ml) en atmósfera de
 nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura
 ambiente durante 18 horas y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se
 purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice
 eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco
 10 acuoso concentrado (94 : 6 : 0,6, en volumen, que cambiaba a 92 : 8 : 0,8). Las
 fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título
 como una espuma blanca (0,078 g) que era una mezcla de rotámeros.
 NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,22-7,38 (5H, m), 6,28-6,34 (0,9H, d), 6,03-6,09
 (0,1 H, m), 5,18-5,25 (0,1H, m), 5,09-5,17 (0,9H, q), 4,67 (2H, s), 4,52-4,61 (0,1H, m),
 15 4,38-4,52 (0,9H, m), 3,79-3,86 (0,2H, m), 3,70-3,77 (1,8H, t), 3,26-3,37 (2H, m), 2,58-
 2,74 (2H, m), 2,35-2,50 (5H, m), 2,16-2,28 (2H, t), 2,02-2,15 (2H, m), 1,98 (3H, s),
 1,87-1,97 (2H, m), 1,45-1,65 (4H, m), 1,10-1,20 (6H, d) ppm.
 LRMS (electrospray): *m/z* [M+Na]⁺ 514, [M+H]⁺ 492, [M-H]⁺ 490.
 Hallado C, 69,57; H, 8,53; N, 14,08. C₂₈H₄₁N₅O₂. 0,5 moles H₂O requiere C, 69,57; H,
 20 8,46; N, 13,99%.

Ejemplo 10

N-((1*S*)-3-((3-*endo*-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3-*il*)-8-
 azabicyclo[3.2.1]oct-8-*il*)-1-fenilpropil)ciclobutanocarboxamida

114
115



Se añadió cloruro de ciclobutilcarbonilo (0,03 ml, 0,26 mmoles) a una solución de (1S)-3-[3-endo-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilamina (Preparación 14) (0,085 g, 0,22 mmoles) y trietilamina (0,04 ml, 0,29 mmoles) disueltas en diclorometano (3 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una hora, y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (94 : 6 : 0,6, en volumen, que cambiaba a 92 : 8 : 0,8 luego a 92 : 10 : 1). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,089 g).

NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 7,21-7,37 (5H, m), 6,01-6,07 (1H, d), 5,08-5,15 (1H, q), 4,32-4,43 (1H, m), 3,52 (2H, s), 3,25-3,37 (2H, m), 2,92-3,02 (1H, m), 2,62-2,73 (4H, m), 2,36-2,50 (8H, m), 2,00-2,34 (8H, m), 1,82-1,99 (4H, m), 1,42-1,58 (4H, m) ppm.

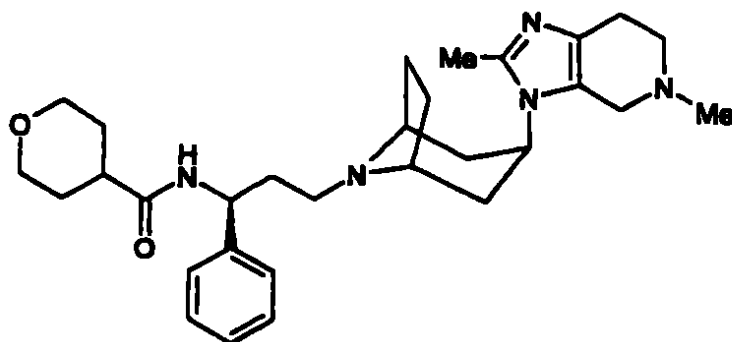
LRMS (electrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476, $[\text{M}-\text{H}]^+$ 474.

Hallado C, 71,94; H, 8,79; N, 14,46. $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}$. 0,5 moles H_2O requiere C, 71,87; H, 8,73; N, 14,45%.

20

Ejemplo 11

N-((1S)-3-[3-endo-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



Se añadió hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,05 g, 0,26 mmoles) a una solución de ácido tetrahidropiran-4-carboxílico (0,03 g, 0,23 mmoles), (1S)-3-[3-*endo*-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilamina (Preparación 14) (0,08 g, 0,20 mmoles), trietilamina (0,04 ml, 0,29 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (0,04 g, 0,26 mmoles) disueltos en diclorometano (3 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas, y se repartió la mezcla de reacción entre diclorometano (10 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (94 : 6 : 0,6, en volumen, que cambiaba a 92 : 8 : 0,8 luego a 90 : 10 : 1). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,098 g).

NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,33-7,39 (2H, m), 7,23-7,32 (3H, m), 5,88-5,96 (1H, d), 5,08-5,17 (1H, q), 4,35-4,43 (1H, m), 3,97-4,03 (2H, m), 3,48 (2H, s), 3,26-3,44 (4H, m), 2,68-2,73 (2H, m), 2,62-2,68 (2H, m), 2,47 (3H, s), 2,27-2,44 (6H, m), 2,17-2,22 (2H, t), 2,01-2,07 (2H, m), 1,93-2,00 (2H, m), 1,68-1,82 (2H, m), 1,43-1,56 (4H, m) ppm.

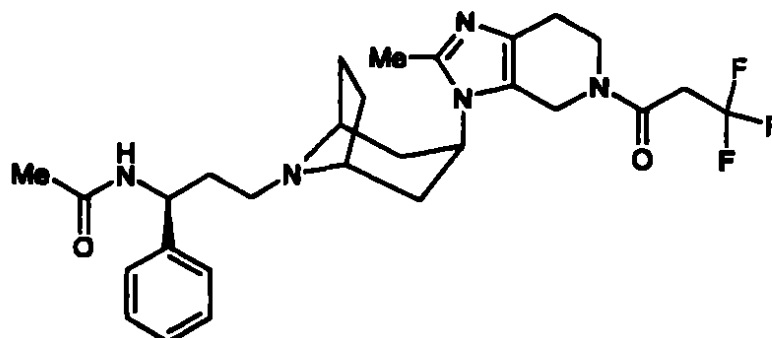
LRMS (electrospray): m/z [M+H]⁺ 506.

Hallado C, 69,41; H, 8,64; N, 13,50. C₃₀H₄₃N₅O₂. 0,75 moles H₂O requiere C, 69,40; H, 8,64; N, 13,49%.

Ejemplo 12

N-((1S)-3-[3-*endo*-(2-metil-5-(3,3,3-trifluoropropanoil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)acetamida

116
117



Se añadió hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,05 g, 0,26 mmoles) a una solución de ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (0,027 g, 0,21 mmoles), *N*-((1*S*)-3-[3-*endo*-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)acetamida (Ejemplo 2) (0,08 g, 0,19 mmoles), trietilamina (0,04 ml, 0,29 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (0,04 g, 0,26 mmoles) disueltos en diclorometano (3 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas, y se repartió luego entre diclorometano (10 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol (92 : 8, en volumen, que cambiaba a 90 : 10, 85 : 15 luego a 80 : 200). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,089 g).

NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,21-7,39 (5H, m), 6,17-6,31 (1H, m), 5,10-5,18 (1H, q), 4,71 (2H, s), 4,46-4,83 (1H, m), 3,65-3,75 (2H, m), 3,26-3,48 (4H, m), 2,70-2,76 (1,5H, m), 2,63-2,69 (0,5H, m), 2,44-2,48 (2H, m), 2,42 (0,66H, s), 2,41 (2,33H, s), 2,20-2,37 (2H, m), 1,92-2,19 (7H, m), 1,59-1,62 (2H, m), 1,45-1,61 (2H, m) ppm.

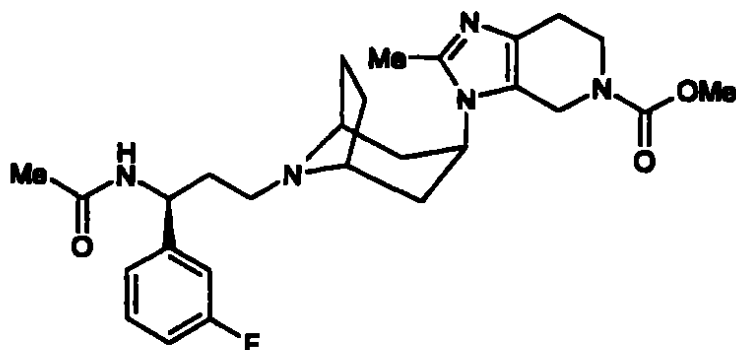
LRMS (electrospray): *m/z* [M+Na]⁺ 554, [M+H]⁺ 532, [M-H]⁺ 530.

Hallado C, 60,96; H, 6,80; N, 12,65. C₂₈H₃₈F₃N₅O₂. 1 mol H₂O requiere C, 61,19; H, 6,97; N, 12,74%.

Ejemplo 13

3-*endo*-(8-[(3*S*)-3-(acetilamino)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-carboxilato de metilo

117
118



Se añadió cloruro de acetilo (0,026 g, 0,34 mmoles) a una solución de 3-endo-
 {8-[(3S)-3-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-metil-4,5,6,7-
 tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo (Preparación 21) (0,14 g,
 0,31 mmoles) y N-etil-N,N-disopropilamina (0,043 g, 0,34 mmoles) disueltos en
 diclorometano (16 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la
 reacción a temperatura ambiente durante 18 horas y se paró con una solución acuosa
 saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). Se extrajo el producto de la fase
 orgánica con HCl 2 N (3 x 3 ml) y se alcalinizó la fase acuosa hasta pH 10 utilizando
 NaOH 2 N. Se extrajo luego ésta con diclorometano (3 x 5 ml) y se secaron los
 extractos orgánicos combinados (MgSO₄). El disolvente se separó a presión reducida
 para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,132 g).

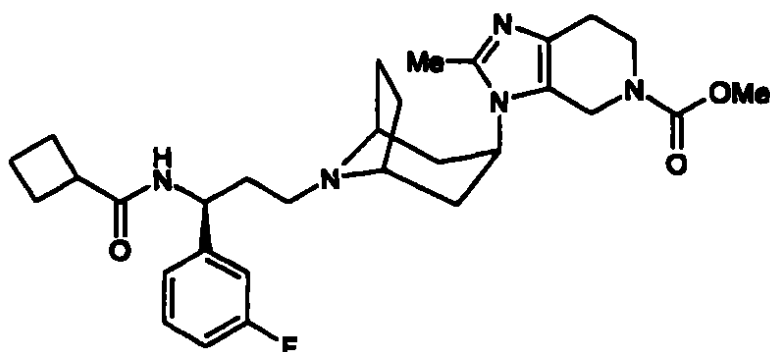
NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,23-7,31 (1H, m), 7,02-7,08 (1H, d), 6,88-6,97 (2H,
 m), 6,43-6,49 (1H, d), 5,08-5,15 (1H, m), 4,43-4,58 (2H, m), 4,32-4,42 (1H, m), 3,72
 (3H, s), 3,58-3,68 (2H, m), 3,25-3,36 (2H, m), 2,57-2,63 (2H, m), 2,39-2,52 (2H, m),
 2,37 (3H, s), 2,16-2,23 (2H, t), 1,97-2,12 (5H, m), 1,83-1,96 (2H, m), 1,41-1,63 (4H, m)
 ppm.

LRMS (electrospray): m/z [M+H]⁺ 498, [M-H]⁺ 496.

20

Ejemplo 14

3-endo-{8-[(3S)-3-[(ciclobutilcarbonil)amino]-3-(3-fluorofenil)propil]-8-
 azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-5-
 carboxilato de metilo



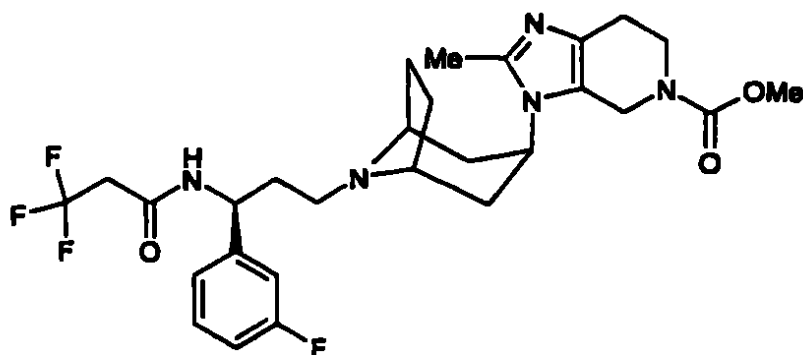
Se añadió cloruro de ciclobutilcarbonilo (0,04 g, 0,34 mmoles) a una solución de 3-endo-(8-((3*S*)-3-amino-3-(3-fluorofenil)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-carboxilato de metilo (Preparación 21) (0,14 g, 0,31 mmoles) y *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina (0,043 g, 0,34 mmoles) disueltos en diclorometano (16 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas y se paró con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). Se extrajo el producto de la fase orgánica con HCl 2 N (3 x 3 ml) y se alcalinizó la fase acuosa hasta pH 10 utilizando NaOH 2 N. Se extrajo luego ésta con diclorometano (3 x 5 ml) y se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄). El disolvente se separó a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,132 g).

NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,22-7,32 (1H, m), 7,00-7,05 (1H, m), 6,87-6,99 (2H, m), 6,04-6,16 (1H, m), 5,03-5,15 (1H, m), 4,45-4,56 (2H, m), 4,32-4,44 (1H, m), 3,57-3,75 (5H, m), 3,24-3,35 (2H, m), 2,92-3,02 (1H, m), 2,56-2,64 (2H, m), 2,34-2,52 (5H, m), 1,98-2,32 (6H, m), 1,79-1,96 (4H, m), 1,40-1,67 (6H, m) ppm.

LRMS (electrospray): *m/z* [M+H]⁺ 538, [M-H]⁺ 536.

Ejemplo 15

20 3-endo-(8-((3*S*)-3-(3-fluorofenil)-3-((3,3,3-trifluoropropanoil)amino)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-carboxilato de metilo



Se disolvieron en diclorometano (16 ml) ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (0,043 g, 0,34 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (0,056 g, 0,37 mmoles), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,076 g, 0,4 mmoles) y 3-endo-(8-((3S)-3-amino-3-(3-fluorofenil)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo (Preparación 21) (0,14 g, 0,31 mmoles) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas y se paró con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). Se separó la fase orgánica y se secó (MgSO₄). El disolvente se separó a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,136 g).

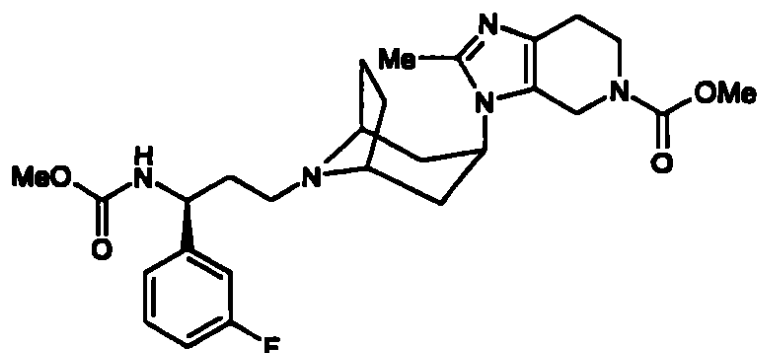
NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,23-7,32 (1H, m), 7,02-7,07 (1H, d), 6,92-6,97 (2H, m), 6,57-6,69 (1H, m), 5,14-5,22 (1H, m), 4,45-4,56 (2H, m), 4,12-4,23 (1H, m), 3,60-3,72 (5H, m), 3,26-3,36 (2H, m), 2,99-3,14 (2H, q), 2,56-2,62 (2H, m), 2,38-2,50 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,18-2,28 (2H, m), 2,01-2,13 (2H, m), 1,82-1,99 (2H, m), 1,41-1,65 (4H, m) ppm.

LRMS (electrospray): m/z [M+H]⁺ 566, [M-H]⁺ 564.

Ejemplo 16

3-endo-(8-((3S)-3-(3-fluorofenil)-3-((metoxicarbonil)amino)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo

120
124



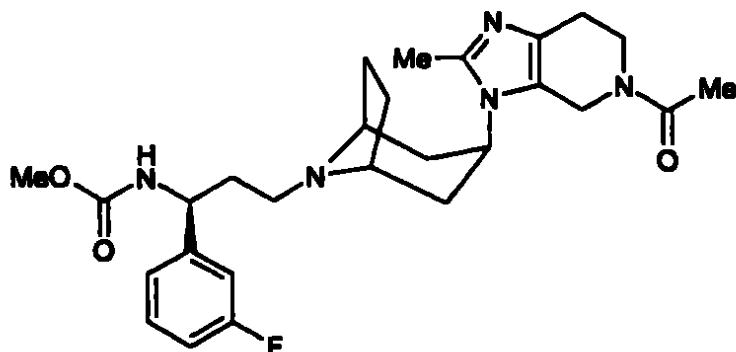
Se añadió cloroformiato de metilo (0,032 g, 0,34 mmoles) a una solución de 3-*endo*-{8-[(3*S*)-3-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-carboxilato de metilo (Preparación 21) (0,14 g, 0,31 mmoles) y *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina (0,043 g, 0,34 mmoles) disueltos en diclorometano (16 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas y se paró con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). Se separó la fase orgánica y se secó (MgSO₄). El disolvente se separó a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,125 g).

NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,32-7,42 (1H, m), 7,23-7,32 (1H, m), 7,00-7,05 (1H, d), 6,95-7,00 (1H, d), 6,86-6,95 (1H, t), 4,82-4,92 (1H, m), , 4,36-4,60 (3H, m), 3,58-3,73 (8H, m), 3,36-3,45 (1H, m), 3,23-3,32 (1H, m), 2,46-2,63 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,18-2,24 (2H, m), 1,92-2,18 (4H, m), 1,45-1,76 (4H, m) ppm.

LRMS (electrospray): *m/z* [M+H]⁺ 514, [M-H]⁺ 512.

Ejemplo 17

(1*S*)-3-[3-*endo*-(5-acetil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propilcarbamato de metilo



121
122

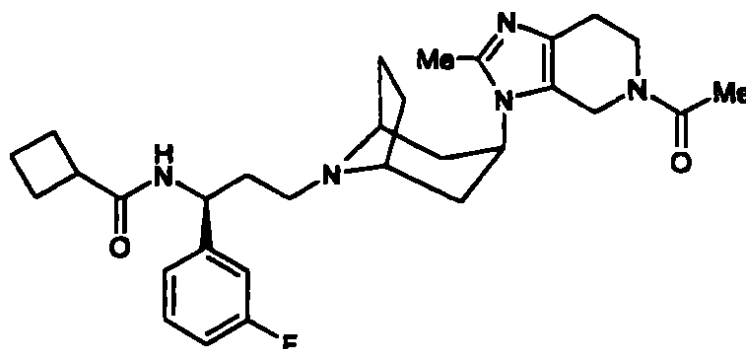
Se añadió cloroformiato de metilo (0,033 g, 0,35 mmoles) a una solución de (1S)-3-[3-*endo*-(5-acetil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propilamina (Preparación 20) (0,14 g, 0,2 mmoles) y *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina (0,045 g, 0,35 mmoles) disueltos en diclorometano (16 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas y se paró con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml). Se extrajo el producto de la fase orgánica con HCl 2 N (3 x 3 ml) y se alcalinizó la fase acuosa hasta pH 10 utilizando NaOH 2 N. Se extrajo luego ésta con diclorometano (3 x 5 ml) y se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄). El disolvente se separó a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,133 g).

NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,33-7,43 (1H, m), 7,23-7,30 (1H, m), 7,01-7,05 (1H, d), 6,93-6,99 (1H, d), 6,86-6,91 (1H, t), 4,82-4,92 (1H, m), , 4,65 (2H, s), 4,37-4,52 (1H, m), 3,56-3,66 (5H, m), 3,36-3,46 (1H, m), 3,25-3,36 (1H, m), 2,45-2,63 (2H, t), 2,40 (3H, s), 2,18-2,26 (2H, t), 2,15 (3H, s), 1,91-2,10 (2H, m), 1,49-1,77 (6H, m) ppm.

LRMS (electrospray): m/z [M+H]⁺ 498, [M-H]⁺ 496.

Ejemplo 18

N-(1S)-3-[3-*endo*-(5-acetil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil]ciclobutanocarboxamida



Se añadió cloruro de ciclobutilcarbonilo (0,041 g, 0,35 mmoles) a una solución de (1S)-3-[3-*endo*-(5-acetil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propilamina (Preparación 20) (0,14 g, 0,2 mmoles) y *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina (0,045 g, 0,35 mmoles) disueltos en diclorometano (16 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas y se paró con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml). Se extrajo el producto de la fase

123

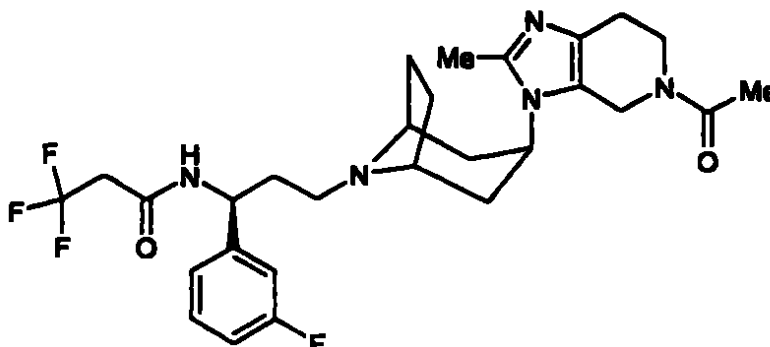
orgánica con HCl 2 N (3 x 3 ml) y se alcalinizó la fase acuosa hasta pH 10 utilizando NaOH 2 N. Se extrajo luego ésta con diclorometano (3 x 5 ml) y se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄). El disolvente se separó a presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,124 g) que era una mezcla de rotámeros.

NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,22-7,29 (1H, m), 7,02-7,07 (1H, d), 6,87-6,97 (2H, m), 6,09-6,13 (0,83H, d), 5,82-5,86 (0,17H, d), 5,15-5,22 (0,17H, m), 5,03-5,13 (0,83H, m), 4,82 (2H, s), 4,35-4,57 (1H, m), 3,73-3,87 (0,34H, m), 3,60-3,67 (1,66H, t), 3,25-3,34 (2H, m), 2,90-3,00 (1H, m), 2,55-2,68 (2H, m), 2,35-2,51 (5H, m), 2,00-2,25 (13H, m), 21,80-1,98 (2H, m), 1,58-1,67 (2H, m), 1,40-1,58 (2H, m) ppm.

LRMS (electrospray): m/z [M+H]⁺ 522, [M-H]⁺ 520.

Ejemplo 19

NH(1S)-3-[3-endo-(5-acetil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil]-3,3,3-trifluoropropanamida



Se disolvieron en diclorometano (16 ml) ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (0,045 g, 0,35 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (0,058 g, 0,38 mmoles), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,079 g, 0,41 mmoles) y (1S)-3-[3-endo-(5-acetil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propilamina (Preparación 20) (0,140 g, 0,31 mmoles) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas y se paró con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). Se separó la fase orgánica y se secó (MgSO₄). El disolvente se separó a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,136 g) que era una mezcla de rotámeros.

NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,22-7,33 (1H, m), 7,02-7,07 (1H, d), 6,92-6,98 (2H, m), 6,66-6,72 (0,85H, d), 6,38-6,42 (0,15H, d), 5,27-5,34 (0,15H, m), 5,13-5,19 (0,85H,

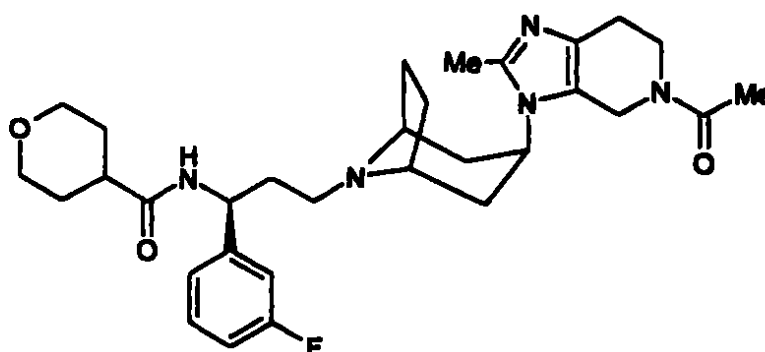
123
124

m), 4,61 (2H, s), 4,35-4,53 (1H, m), 3,68-3,88 (0,3H, m), 3,60-3,66 (1,7H, t), 3,25-3,37 (2H, m), 2,62-2,67 (1,7H, m), 2,53-2,61 (0,3H, m), 2,35-2,50 (5H, m), 2,17-2,25 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,00-2,11 (2H, m), 1,82-1,99 (2H, m), 1,56-1,65 (2H, m), 1,40-1,57 (2H, m) ppm.

5 LRMS (electrospray): m/z [M+H]⁺ 550, [M-H]⁺ 548.

Ejemplo 20

N-[(1S)-3-[3-endo-(5-acetil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



10

Se disolvieron en diclorometano (16 ml) ácido tetrahidropiran-4-carboxílico (0,046 g, 0,35 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (0,058 g, 0,38 mmoles), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,079 g, 0,41 mmoles) y (1S)-3-[3-endo-(5-acetil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propilamina (Preparación 20) (0,14 g, 0,31 mmoles) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas y se paró con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). Se separó la fase orgánica y se secó (MgSO₄). El disolvente se separó a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,145 g) que era una mezcla de rotámeros.

15

20

NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,22-7,35 (1H, m), 7,02-7,08 (1H, m), 6,88-7,01 (2H, m), 5,93-6,04 (0,85H, d), 5,75-5,82 (0,15H, d), 5,16-5,25 (0,15H, m), 5,04-5,15 (0,85H, q), 4,62 (2H, s), 4,33-4,57 (1H, m), 3,92-4,02 (2H, m), 3,73-3,89 (0,3H, m), 3,60-3,71 (1,7H, m), 3,22-3,42 (4H, m), 2,36-2,48 (2H, m), 2,23-2,57 (7H, m), 2,12-2,23 (5H, m), 1,97-2,10 (2H, m), 1,84-1,96 (2H, m), 1,39-1,84 (7H, m) ppm.

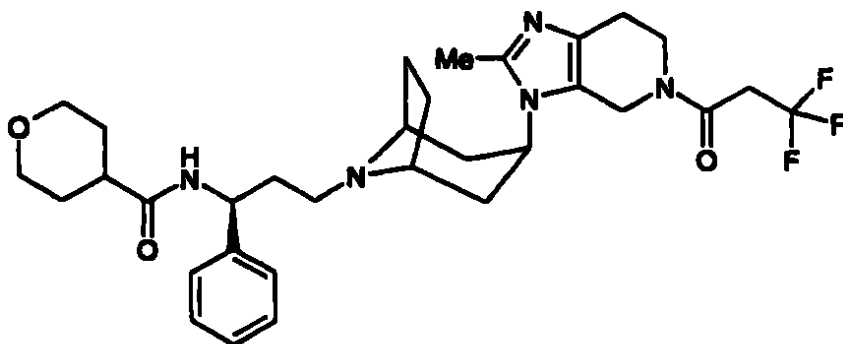
25

LRMS (electrospray): m/z [M+H]⁺ 552, [M-H]⁺ 550.

124
125

Ejemplo 21

N-((1S)-3-{3-endo-[2-metil-5-(3,3,3-trifluoropropanoil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



5

Se añadió hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,035 g, 0,18 mmoles) a una solución de ácido tetrahidropiran-4-carboxílico (0,022 g, 0,17 mmoles), (1S)-3-{3-endo-[2-metil-5-(3,3,3-trifluoropropanoil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilamina (Preparación 24) (0,075 g, 0,15 mmoles), trietilamina (0,03 ml, 0,22 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (0,027 g, 0,18 mmoles) disueltos en diclorometano (3 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se separó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (95 : 5 : 0,5, en volumen, que cambiaba a 92 : 8 : 0,5). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,075 g) que era una mezcla de rotámeros.

NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 7,32-7,38 (2H, m), 7,23-7,32 (3H, m), 5,82-5,89 (0,85H, d), 5,66-5,72 (0,15H, d), 5,39-5,45 (0,15H, m), 5,11-5,17 (0,85H, q), 4,70 (1,7H, s), 4,67 (0,3H, s), 4,39-4,55 (1H, m), 3,93-4,04 (2H, m), 3,72-3,80 (0,3H, m), 3,65-3,71 (1,7H, m), 3,25-3,43 (6H, m), 2,62-2,74 (2H, m), 2,15-2,50 (8H, m), 2,00-2,13 (2H, m), 1,85-2,00 (2H, m), 1,64-1,84 (4H, m), 1,43-1,63 (4H, m) ppm.

LRMS (electrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 602, $[\text{M}-\text{H}]^+$ 600.

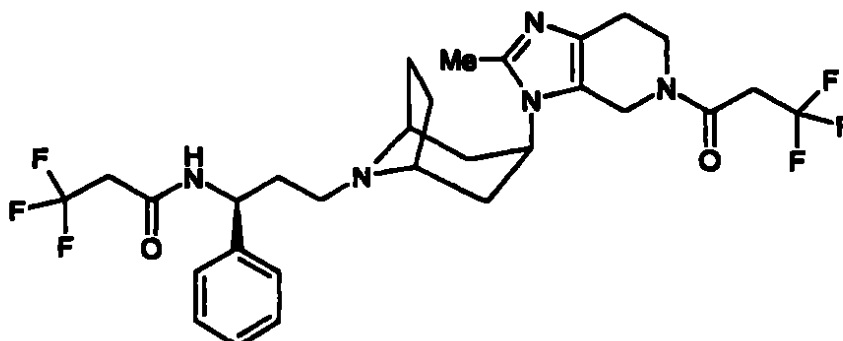
Hallado C, 62,85; H, 7,10; N, 11,42. $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$. 0,5 moles H_2O requiere C, 62,93; H, 7,10; N, 11,47%.

25

125
126

Ejemplo 22

3,3,3-trifluoro-N-((1S)-3-(3-endo-[2-metil-5-(3,3,3-trifluoropropanoil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1-fenilpropil)propanamida



5 Se añadió hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,035 g, 0,18 mmoles) a una solución de ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (0,022 g, 0,17 mmoles), (1S)-3-(3-endo-[2-metil-5-(3,3,3-trifluoropropanoil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1-fenilpropilamina (Preparación 24) (0,075 g, 0,15 mmoles), trietilamina (0,03 ml, 0,22 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol
10 (0,027 g, 0,18 mmoles) disueltos en diclorometano (3 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se separó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (95 : 5 : 0,5, en volumen, que cambiaba a 92 :
15 8 : 0,5). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,075 g) que era una mezcla de rotámeros.

NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 7,32-7,38 (2H, m), 7,22-7,31 (3H, m), 6,39-6,47 (0,8H, d), 6,08-6,18 (0,2H, d), 5,51-5,59 (0,2H, q), 5,18-5,25 (0,8H, q), 4,70 (1,6H, s), 4,66 (0,4H, s), 4,40-4,55 (1H, m), 4,06-4,16 (0,2H, m), 3,63-3,71 (1,8H, t), 3,25-3,36
20 (4H, m), 3,00-3,14 (2H, m), 2,58-2,72 (2H, m), 2,36-2,50 (5H, m), 2,18-2,35 (2H, m), 2,01-2,17 (2H, m), 1,94-2,01 (2H, m), 1,43-1,63 (4H, m) ppm.

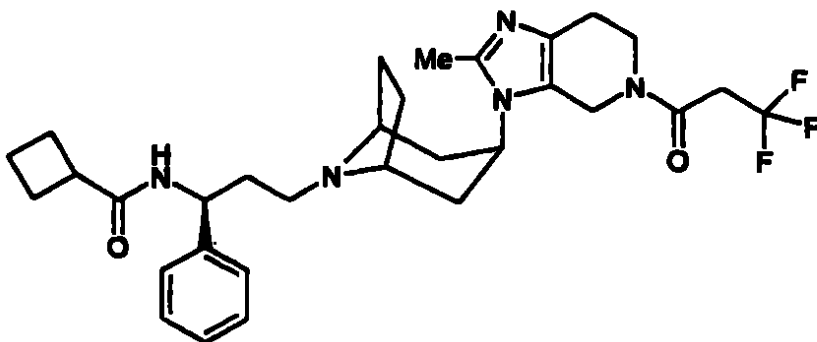
LRMS (electrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 600, $[\text{M}-\text{H}]^+$ 598.

Hallado C, 57,51; H, 5,91; N, 11,47. $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{F}_9\text{N}_5\text{O}_2$. 0,25 moles H_2O requiere C, 57,66; H, 5,92; N, 11,59%.

126
127

Ejemplo 23

N-((1S)-3-{3-endo-[2-metil-5-(3,3,3-trifluoropropanol)]-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1-fenilpropil)ciclobutanocarboxamida



5

Se añadió cloruro de ciclobutilcarbonilo (0,02 ml, 0,17 mmoles) a una solución de (1S)-3-{3-endo-[2-metil-5-(3,3,3-trifluoropropanol)]-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1-fenilpropilamina (Preparación 24) (0,075 g, 0,15 mmoles) y trietilamina (0,03 ml, 0,22 mmoles) disueltos en diclorometano (3 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (95 : 5 : 0,5, en volumen, que cambiaba a 92 : 8 : 0,5). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,068 g) que era una mezcla de rotámeros.

NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 7,32-7,39 (2H, m), 7,22-7,31 (3H, m), 5,86-5,93 (0,87H, d), 5,60-5,64 (0,13H, d), 5,36-5,43 (0,13H, m), 5,09-5,16 (0,87H, q), 4,72 (1,8H, s), 4,69 (0,2H, s), 4,39-4,56 (1H, m), 3,64-3,71 (2H, t), 3,25-3,36 (4H, m), 2,93-3,03 (1H, m), 2,62-2,75 (2H, m), 2,34-2,52 (5H, m), 2,00-2,33 (8H, m), 1,82-2,00 (4H, m), 1,41-1,61 (4H, m) ppm.

LRMS (electrospray): m/z $[\text{M-H}]^+$ 570.

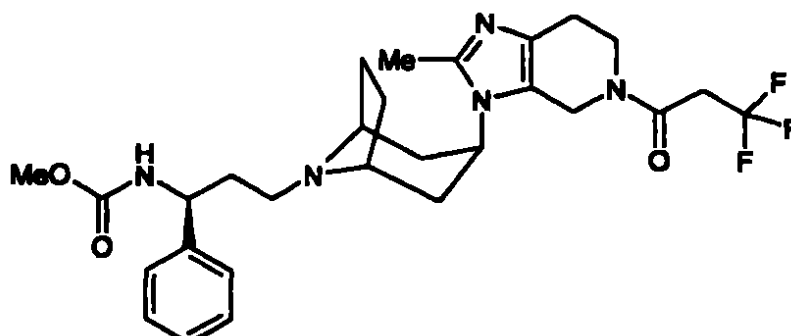
Hallado C, 64,30; H, 7,11; N, 12,02. $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$. 0,5 moles H_2O requiere C, 64,12; H, 7,12; N, 12,06%.

25

127
128

Ejemplo 24

(1S)-3-{3-endo-[2-metil-5-(3,3,3-trifluoropropanoil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilcarbamato de metilo



- 5 Se añadió cloroformiato de metilo (0,015 ml, 0,19 mmoles) a una solución de (1S)-3-{3-endo-[2-metil-5-(3,3,3-trifluoropropanoil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilamina (Preparación 24) (0,075 g, 0,15 mmoles) y trietilamina (0,03 ml, 0,22 mmoles) disueltos en diclorometano (3 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (95 : 5 : 0,5, en volumen, que cambiaba a 92 : 8 : 0,5). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,062 g).

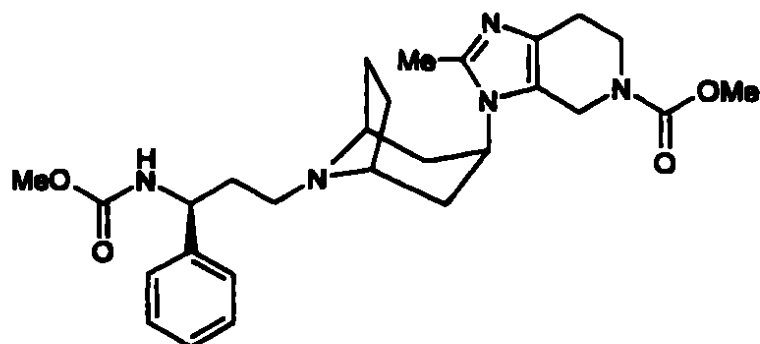
NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 7,33-7,40 (2H, m), 7,21-7,33 (3H, m), 7,04-7,18 (1H, m), 4,82-4,96 (1H, m), 4,73 (2H, s), 4,43-4,60 (1H, m), 3,64-3,73 (1H, t), 3,46-3,64 (4H, m), 3,39-3,47 (1H, m), 3,26-3,38 (3H, m), 2,62-2,77 (2H, m), 2,49-2,59 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,19-2,30 (2H, m), 1,92-2,08 (4H, m), 1,48-1,68 (4H, m) ppm.

- 20 LRMS (electrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 548, $[\text{M}-\text{H}]^+$ 546.

Hallado C, 60,47; H, 6,68; N, 12,45. $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$. 0,5 moles H_2O requiere C, 60,42; H, 6,70; N, 12,58%.

Ejemplo 25

- 25 3-endo-(8-((3S)-3-((metoxicarbonil)amino)-3-fenilpropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo



Se añadió cloroformiato de metilo (0,015 ml, 0,19 mmoles) a una solución de 3-
endo-{8-[(3*S*)-3-amino-3-fenilpropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-4,5,6,7-
 tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-carboxilato de metilo (Preparación 26) (0,08 g,
 0,14 mmoles) y trietilamina (0,03 ml, 0,22 mmoles) disueltos en diclorometano (3 ml)
 en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura
 ambiente durante 18 horas y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se
 purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice
 eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco
 acuoso concentrado (94 : 6 : 0,6, en volumen, que cambiaba a 92 : 8 : 0,8). Las
 fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título
 como una espuma blanca (0,058 g).

NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 7,22-7,38 (6H, m), 4,87-4,94 (1H, m), 4,42-4,63 (3H,
 m), 3,65-3,75 (5H, m), 3,62 (3H, s), 3,41-3,47 (1H, t), 3,28-3,37 (1H, m), 2,60-2,66 (2H,
 m), 2,49-2,60 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,20-2,27 (2H, m), 1,96-2,20 (4H, m), 1,72-1,82
 (1H, m), 1,48-1,69 (3H, m) ppm.

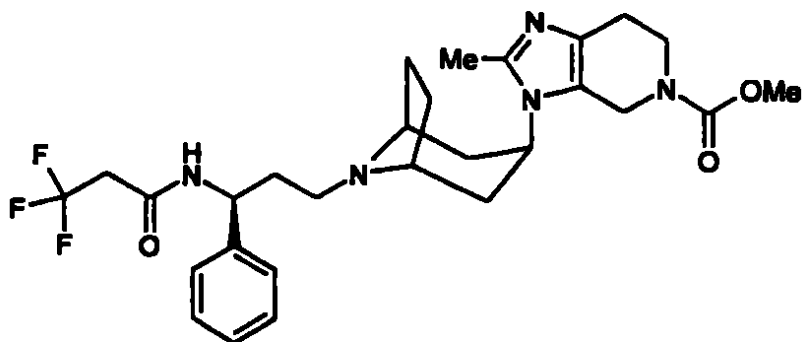
LRMS (electrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496, $[\text{M}-\text{H}]^+$ 494.

Hallado C, 64,34; H, 7,66; N, 13,79. $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4$. 0,5 moles H_2O requiere C, 64,26; H,
 7,59; N, 13,88%.

Ejemplo 26

2-metil-3-*endo*-(8-[(3*S*)-3-fenil-3-[(3,3,3-trifluoropropanoil)amino]propil]-8-
 azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-carboxilato de
 metilo

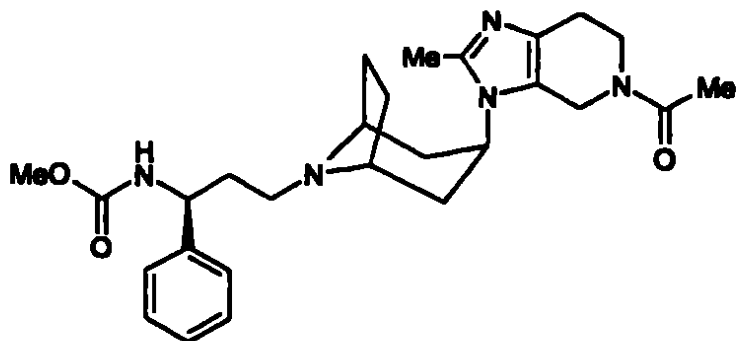
129
135



- Se añadió hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,04 g, 0,21 mmoles) a una solución de ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (0,015 ml, 0,16 mmoles), 3-endo-[8-[(3S)-3-amino-3-fenilpropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo (Preparación 26) (0,08 g, 0,14 mmoles), trietilamina (0,03 ml, 0,22 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,20 mmoles) disueltos en diclorometano (3 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 18 horas. Se separó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (94 : 6 : 0,6, en volumen, que cambiaba a 92 : 8 : 0,6). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,071 g).
- NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 7,28-7,36 (2H, m), 7,22-7,27 (3H, m), 6,37-6,50 (1H, d), 5,14-5,23 (1H, m), 4,51 (2H, s), 4,34-4,46 (1H, m), 3,60-3,68 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,27-3,33 (2H, m), 2,98-3,10 (2H, m), 2,57-2,64 (2H, m), 2,34-2,52 (5H, m), 2,18-2,27 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 1,91-2,00 (2H, m), 1,40-1,60 (4H, m) ppm.
- LRMS (electrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 548, $[\text{M}-\text{H}]^+$ 546.
- Hallado C, 59,99; H, 6,69; N, 12,49. $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$. 0,75 moles H_2O requiere C, 59,93; H, 6,74; N, 12,48%.

Ejemplo 27

- (1S)-3-[3-endo-(5-acetil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilcarbamato de metilo



Se añadió cloroformiato de metilo (0,027 ml, 0,35 mmoles) a una solución de (1*S*)-3-[3-*endo*-(5-acetil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilamina (Preparación 28) (0,125 g, 0,30 mmoles) y trietilamina (0,06 ml, 0,43 mmoles) disueltos en diclorometano (5 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (94 : 6 : 0,6, en volumen, que cambiaba a 92 : 8 : 0,6). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,125 g).

NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,19-7,34 (5H, m), 7,10-7,18 (1H, m), 4,82-4,92 (1H, m), 4,63 (2H, s), 4,40-4,53 (1H, m), 3,57-3,68 (5H, m), 3,37-3,44 (1H, m), 3,24-3,35 (1H, m), 2,57-2,68 (2H, m), 2,44-2,56 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,17-2,25 (2H, m), 1,92-2,16 (7H, m), 1,43-1,66 (4H, m) ppm.

LRMS (electrospray): m/z [M+H]⁺ 480.

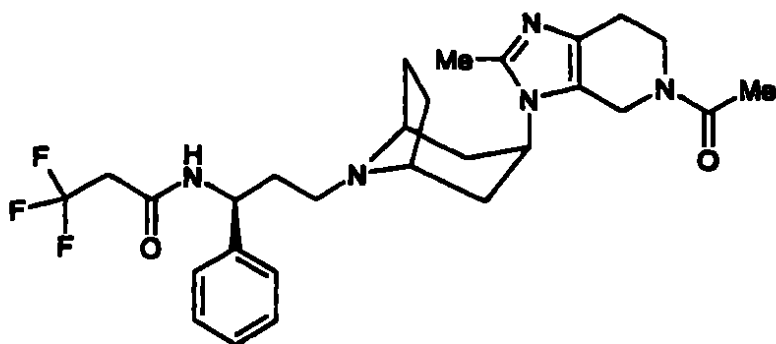
Hallado C, 66,26; H, 7,87; N, 14,30. C₂₇H₃₇N₅O₃. 0,5 moles H₂O requiere C, 66,37; H, 7,84; N, 14,33%.

20

Ejemplo 28

N-(1*S*)-3-[3-*endo*-(5-acetil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil)-3,3,3-trifluoropropanamida

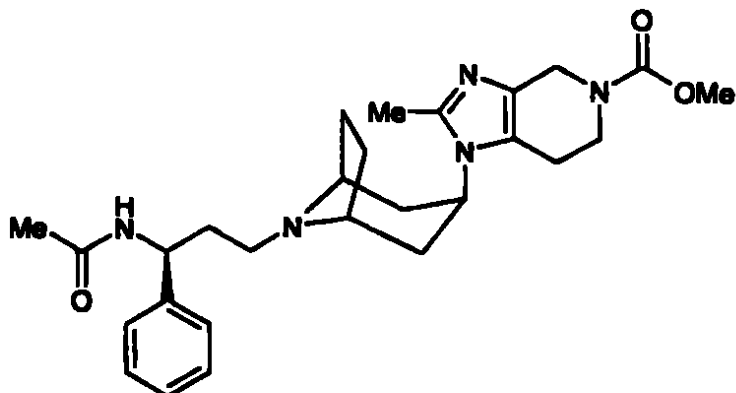
132



- Se añadió hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,077 g, 0,4 mmoles) a una solución de ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (0,03 ml, 0,34 mmoles), (1S)-3-[3-endo-(5-acetil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilamina (Preparación 28) (0,125 g, 0,3 mmoles), trietilamina (0,07 ml, 0,5 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (0,081 g, 0,40 mmoles) disueltos en diclorometano (5 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante tres horas. Se separó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílica eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (94 : 6 : 0,6, en volumen, que cambiaba a 92 : 8 : 0,6 luego a 90 : 10 : 0,6). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,14 g) que era una mezcla de rotámeros.
- 15 NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 7,32-7,40 (2H, m), 7,27-7,31 (3H, m), 6,50-6,58 (0,85H, d), 6,27-6,32 (0,15H, d), 5,31-5,58 (0,15H, m), 5,17-5,24 (0,85H, q), 4,64, (2H, s), 4,38-4,60 (1H, m), 3,75-3,87 (0,3H, m), 3,63-3,71 (1,7H, t), 3,30-3,39 (2H, m), 3,01-3,13 (2H, m), 2,60-2,64 (0,3H, m), 2,64-2,70 (1,7H, t), 2,37-2,52 (5H, m), 2,20-2,30 (2H, t), 2,17 (3H, s), 2,01-2,13 (2H, m), 1,92-2,01 (2H, m), 1,45-1,65 (4H, m) ppm.
- 20 LRMS (electrospray): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 554, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 532, $[\text{M}-\text{H}]^+$ 530.
Hallado C, 62,24; H, 6,90; N, 13,12, $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$. 0,5 moles H_2O requiere C, 62,21; H, 6,90; N, 12,95%.

Ejemplo 29

- 25 1-endo-(8-[(3S)-3-(acetamido)-3-fenilpropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo

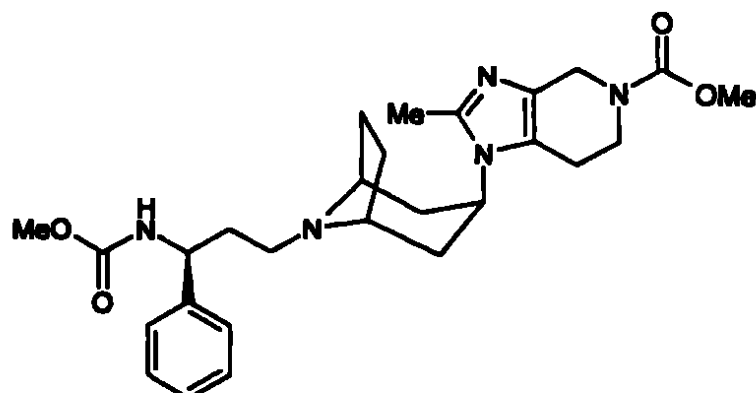


- Se añadió cloruro de acetilo (0,02 g, 0,25 mmoles) a una solución de trihidrocloruro de 1-*endo*-(8-((3*S*)-3-amino-3-fenilpropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-carboxilato de metilo (Preparación 36) (0,125 g, 0,23 mmoles) y *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina (0,103 g, 0,8 mmoles) disueltos en diclorometano (4 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas. Se añadió diclorometano (5 ml) y se lavó la solución con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) y salmuera (10 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (98 : 2 : 0,2, en volumen, que cambiaba a 97 : 3 : 0,3). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,09 g).
- NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,40-7,25 (5H, m), 6,30-6,20 (1H, d), 5,20-5,10 (1H, q), 4,50-4,35 (3H, m), 3,80-3,60 (5H, m), 3,35 (2H, m), 2,80-2,60 (2H, m), 2,50-2,40 (5H, m), 2,30-1,90 (7H, m), 1,70-1,45 (6H, m) ppm.
- LRMS (electrospray): m/z [M+H]⁺ 480, [M-H]⁺ 478.

20

Ejemplo 30

1-*endo*-(8-((3*S*)-3-((metoxycarbonil)amino)-3-fenilpropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-carboxilato de metilo



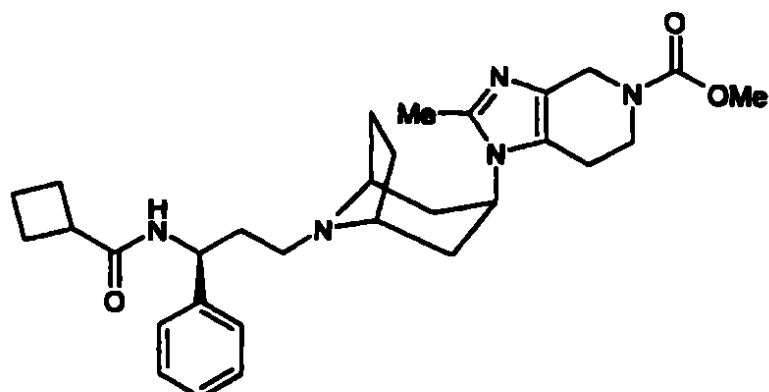
- Se añadió cloroformiato de metilo (0,024 g, 0,25 mmoles) a una solución de trihidrocloruro de 1-*endo*-(8-[(3*S*)-3-amino-3-fenilpropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-carboxilato de metilo (Preparación 36) (0,125 g, 0,23 mmoles) y *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina (0,118 g, 0,91 mmoles) disueltos en diclorometano (4 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas. Se añadió diclorometano (5 ml) y se lavó la solución con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) y salmuera (10 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (99 : 1 : 0,1, en volumen, que cambiaba a 98 : 2 : 0,2). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,07 g).
- NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,40-7,10 (6H, m), 5,00-4,80 (1H, m), 4,60-4,40 (3H, m), 3,80-3,60 (8H, m), 3,50-3,30 (2H, m), 2,80-2,65 (2H, m), 2,60-2,40 (5H, m), 2,30-1,95 (6H, m), 1,85-1,50 (4H, m) ppm.
- LRMS (electrospray): m/z [M+H]⁺ 496.

20

Ejemplo 31

1-*endo*-(8-[(3*S*)-3-[(ciclobutilcarbonil)amino]-3-fenilpropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-carboxilato de metilo

134
135

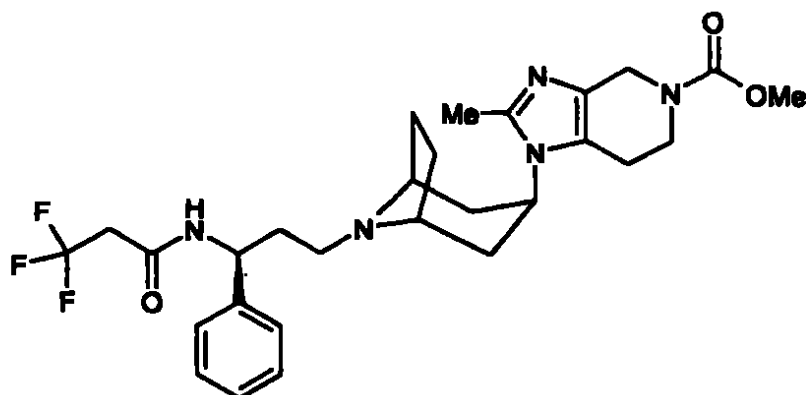


- Se añadió cloruro de ciclobutylcarbonilo (0,03 g, 0,25 mmoles) a una solución de trihidrocloruro de 1-*endo*-(8-[(3*S*)-3-amino-3-fenilpropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-carboxilato de metilo (Preparación 38) (0,125 g, 0,23 mmoles) y *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina (0,118 g, 0,91 mmoles) disueltos en diclorometano (4 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas. Se añadió diclorometano (5 ml) y se lavó la solución con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) y salmuera (10 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (99 : 1 : 0,1, en volumen, que cambiaba a 98 : 2 : 0,2). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,08 g).
- NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,40-7,20 (5H, m), 6,10-6,00 (1H, d), 5,20-5,10 (1H, q), 4,50-4,35 (3H, m), 3,80-3,60 (5H, m), 3,40-3,30 (2H, m), 3,00 (1H, qu), 2,80-2,65 (2H, m), 2,50-1,50 (21H, m) ppm.
- LRMS (electrospray): m/z [M+H]⁺ 520.

20

Ejemplo 32

2-metil-1-*endo*-(8-[(3*S*)-3-fenil-3-[(3,3,3-trifluoropropanoil)amino]propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-carboxilato de metilo



Se añadió hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,056 g, 0,3 mmoles) a una solución de ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (0,022 ml, 0,25 mmoles), trihidrocloreto de 1-endo-[8-[(3S)-3-amino-3-fenilpropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo (Preparación 36) (0,125 g, 0,23 mmoles), N-etil-N,N-diisopropilamina (0,16 ml, 0,91 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (0,042 g, 0,27 mmoles) disueltos en diclorometano (4 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió diclorometano (5 ml) y se lavó la solución con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) y salmuera (10 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (99 : 1 : 0,1, en volumen, que cambiaba a 98 : 2 : 0,2). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,077 g).

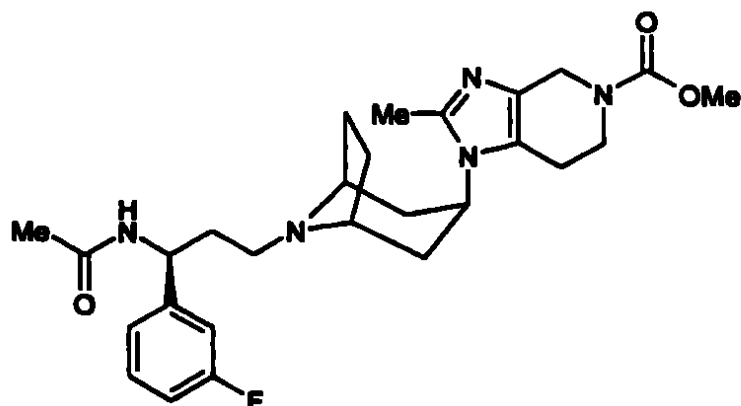
NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,40-7,25 (5H, m), 6,60 (1H, d), 5,20 (1H, q), 4,50-4,35 (3H, m), 3,80-3,70 (5H, m), 3,35 (2H, m), 3,15-3,00 (2H, q), 2,80-2,60 (2H, m), 2,50-2,40 (5H, m), 2,30-1,90 (6H, m), 1,65-1,50 (4H, m) ppm.

LRMS (electrospray): m/z [M+Na]⁺ 570, [M+H]⁺ 548, [M-H]⁺ 546.

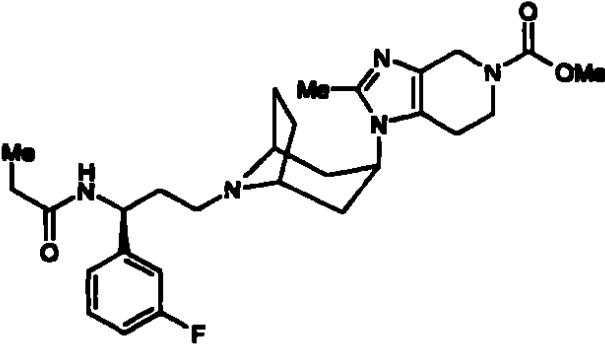
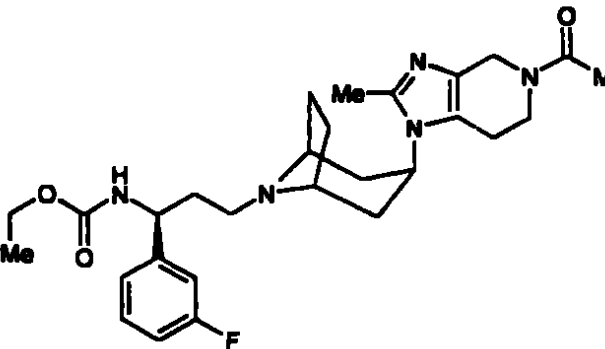
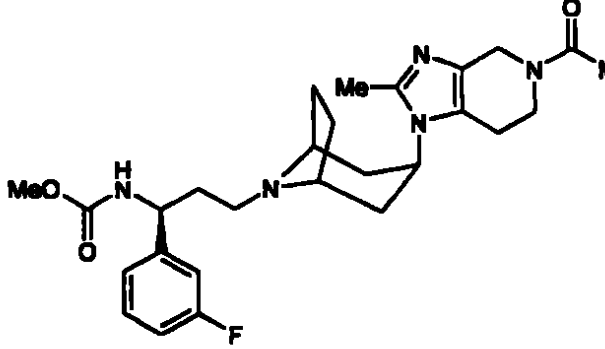
Ejemplo 33

1-endo-[8-[(3S)-3-(acetilamino)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo

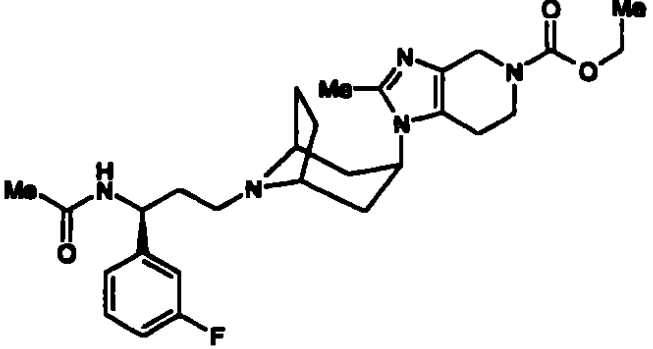
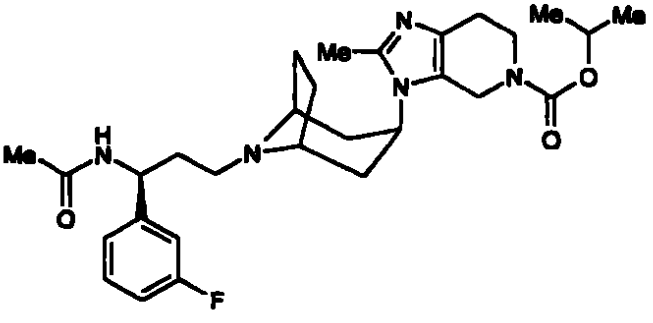
236
137



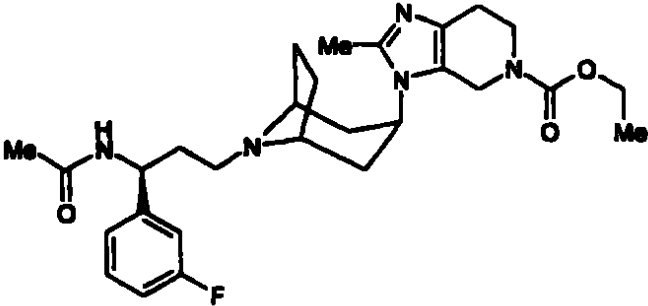
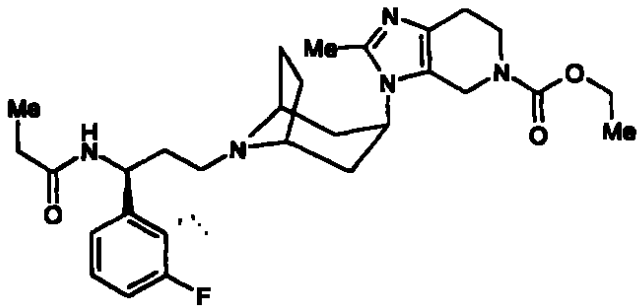
- Se añadió cloruro de acetilo (0,062 g, 0,79 mmoles) a una solución de trihidrocloruro de 1-*endo*-{8-[(3*S*)-3-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-*il*}-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-carboxilato de metilo (Preparación 40) (0,409 g, 0,72 mmoles) y trietilamina (0,33 g, 3,25 mmoles) disueltos en diclorometano (10 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante dos horas. Se lavó entonces la solución con agua (10 ml), una solución de hidróxido sódico 1 N (10 ml) y salmuera (10 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄) y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (99 : 1 : 0,1, en volumen, que cambiaba a 97 : 3 : 0,3). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,24 g).
- 15 NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,30-7,25 (1H, m), 7,10-6,90 (3H, m), 6,80-6,50 (1H, m), 5,20-5,10 (1H, q), 4,65-4,38 (3H, m), 3,80-3,60 (5H, m), 3,50-3,30 (2H, m), 2,80-1,90 (16H, m), 1,70-1,40 (4H, m) ppm.
LRMS (electrospray): m/z [M+H]⁺ 498.
- 20 Los ejemplos 34-43 se prepararon mediante métodos análogos a los anteriormente descritos. El LRMS se obtuvo por electro-spray.

Ejemplo	Datos	M _r
Ejemplo 34 	7,30-7,25 (1H, m), 7,10-6,90 (3H, m), 6,60-6,40 (1H, m), 5,20-5,10 (1H, q), 4,65-4,38 (3H, m), 3,80-3,60 (5H, m), 3,50-3,30 (2H, m), 2,80-1,90 (15H, m), 1,70-1,50 (4H, m), 1,2 (3H, t)	512 [M+H]⁺
Ejemplo 35 	7,40-7,25 (1H, m), 7,10-6,90 (4H, m), 5,00-4,80 (1H, m), 4,65-4,40 (3H, m), 4,20-3,65 (4H, m), 3,55-3,30 (2H, m), 2,85-1,50 (20H, m), 1,40-1,00 (3H, m)	512 [M+H]⁺
Ejemplo 36 	7,35-7,25 (1H, m), 7,10-6,90 (3H, m), 5,00-4,80 (1H, m), 4,65-4,40 (3H, m), 3,95-3,85 (2H, t), 3,75-3,62 (5H, m), 3,55-3,30 (2H, m), 2,85-1,55 (20H, m)	498 [M+H]⁺

138
139

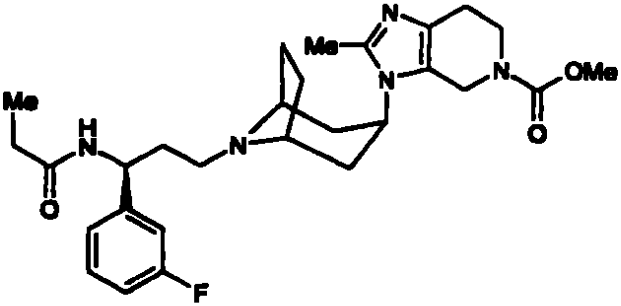
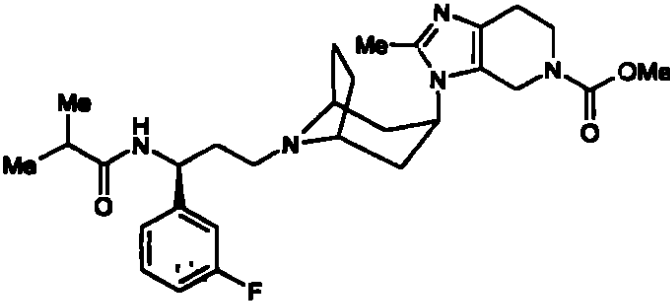
Ejemplo	NMR (CDCl ₃)	M ⁺
Ejemplo 37 	7,40-7,30 (1H, m), 7,10-6,90 (3H, m), 6,65-6,45 (1H, m), 4,65-4,40 (3H, m), 4,17 (2H, q), 3,80-3,70 (2H, m), 3,45-3,35 (2H, m), 2,80-1,90 (16H, m), 1,70-1,55 (4H, m), 1,25 (3H, t)	513 [M+H]⁺
Ejemplo 38 	7,40-7,30 (1H, m) 7,05 (1 H, d), 7,05-6,90 (2H, m), 6,70-6,50 (1H, m), 5,20-5,05 (1H, m), 4,95 (1 H, m), 4,65-4,30 (3H, m), 3,80-3,60 (2H, m), 3,45-3,25 (2H, m), 2,75-2,60 (2H, m), 2,60-2,35 (5H, m), 2,35-2,20 (2H, m), 2,20-2,00 (5H, m), 2,00-1,85 (2H, m), 1,75-1,45 (4H, m), 1,25 (6H, d)	526 [M+H]⁺

139
140

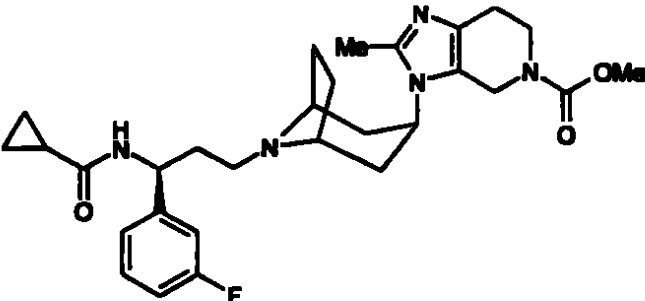
Ejemplo	NMR (400 MHz, CDCl ₃)	M ⁺ (m/z)
Ejemplo 39 	7,40-7,30 (1H, m), 7,05 (1H, d), 7,05-6,90 (2H, m), 6,75-6,50 (1H, m), 5,20-5,05 (1H, m), 4,65-4,40 (3H, m), 4,20 (2H, q), 3,80-3,60 (2H, m), 3,50-3,30 (2H, m), 2,75-2,60 (2H, m), 2,60-2,45 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,35-2,20 (2H, m), 2,20-1,85 (7H, m), 1,75-1,45 (4H, m), 1,25 (3H, t)	512 [M+H]⁺
Ejemplo 40 	7,40-7,30 (1H, m), 7,05 (1 H, d), 7,05-6,90 (2H, m), 6,65-6,40 (1H, br s), 5,15-5,05 (1H, m), 4,65-4,35 (3H, m), 4,16 (2H, q), 3,80-3,60 (2H, m), 3,50-3,30 (2H, m), 2,75-1,80 (15H, m), 1,80-1,40 (4H, m), 1,25 (3H, t), 1,15 (3H, t)	526 [M+H]⁺

140

141

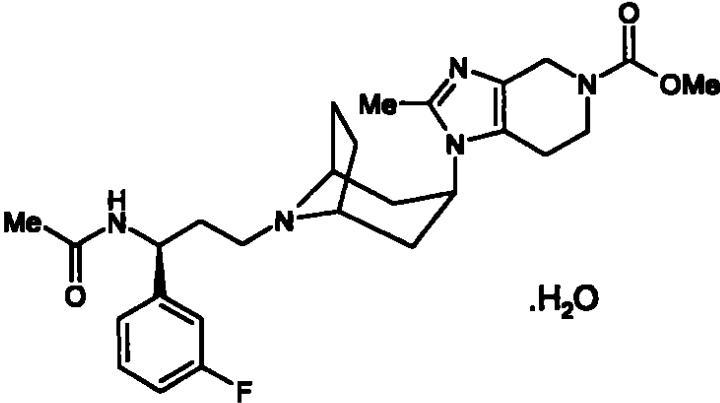
Ejemplo 41	NMR (CDCl ₃)	HRMS
Ejemplo 41 	7,40-7,30 (1H, m), 7,05 (1H, d), 7,00-6,90 (2H, m), 6,60-6,40 (1H, br s), 5,15-5,05 (1H, m), 4,65-4,40 (3H, m), 3,80-3,60 (5H, m), 3,50-3,30 (2H, m), 2,75-2,60 (2H, m), 2,60-2,40 (2H, m), 2,40-2,20 (4H, m), 2,20-2,05 (2H, m), 2,05-1,90 (2H, m), 1,80-1,50 (4H, m), 1,20 (3H, t)	512 [M+H]⁺
Ejemplo 42 	7,35-7,30 (1H, m), 7,05 (1H, d), 7,00-6,90 (2H, m), 6,55-6,35 (1H, br s), 5,15-5,05 (1H, m), 4,60-4,35 (3H, m), 3,80-3,60 (5H, m), 3,45-3,30 (2H, m), 2,75-2,60 (2H, m), 2,60-2,20 (8H, m), 2,20-2,05 (2H, m), 2,05-1,85 (2H, m), 1,75-1,45 (4H, m), 1,25-1,10 (6H, m)	526 [M+H]⁺

142

Ejemplo 43		524 [M+H] ⁺
	7,35-7,30 (1H, m), 7,05 (1H, d), 7,05-6,90 (2H, m), 6,90-6,60 (1H, br s), 5,20-5,10 (1H, m), 4,60-4,35 (3H, m), 3,80-3,60 (5H, m), 3,50-3,30 (2H, m), 2,75-2,60 (2H, m), 2,60-2,20 (7H, m), 2,20-1,90 (4H, m), 1,75-1,50 (4H, m), 1,45-1,30 (1H, m), 1,05-0,90 (2H, m), 0,85-0,70 (2H, m)	

EJEMPLO 44

5 Monohidrato de 1-endo-[8-[(3S)-3-(acetamido)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo



Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (11,0 g, 51,9 mmoles) en varias
10 porciones a una solución de N-[(1S)-1-(3-fluorofenil)-3-oxopropil]acetamida

142
143

(Preparación 43) (11,32 g, 54,1 mmoles) y 1-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo (Preparación 48) (13,73 g, 45,1 mmoles) en diclorometano (150 ml) y se agitó la mezcla durante una hora a temperatura ambiente. Se lavó entonces la solución con agua (100 ml), salmuera (50 ml) y se secó (MgSO₄). Se evaporó el disolvente a presión reducida y se disolvió el sólido blanco resultante en acetato de etilo (100 ml). Un ligero enfriamiento indujo la cristalización que se dejó que se completara a temperatura ambiente durante toda la noche. Se separó el sólido blanco resultante mediante filtración y se recristalizó de acetona (4 ml/g) para dar el compuesto del título como un sólido blanco cristalino (15 g).

Hallado C, 62,80; H, 7,48; N, 13,55% ; C₂₇H₃₇FN₅O₃·H₂O requiere C, 62,89; H, 7,43; N, 13,58%

NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,30-7,25 (1H, m), 7,10-6,90 (3H, m), 6,80-6,50 (1H, m), 5,20-5,10 (1H, q), 4,65-4,38 (3H, m), 3,80-3,60 (5H, m), 3,50-3,30 (2H, m), 2,80-1,90 (16H, m), 1,70-1,40 (4H, m) ppm.

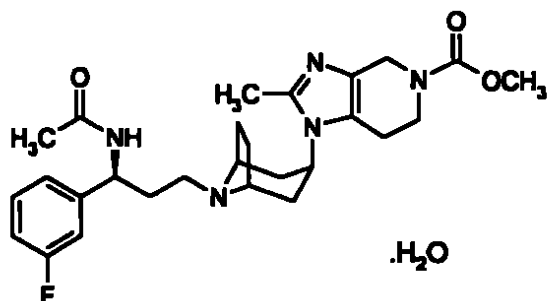
LRMS (electrospray): m/z [M+H]⁺ 498.

El compuesto del Ejemplo 44 exhibe una pérdida de peso del 3,58% entre 33°C y 172°C al someterlo a Análisis Termogravimétrico (TGA). El Análisis de Gases Desprendidos (EGA) reveló que esta pérdida de peso habla de atribuirse al desprendimiento de agua. Este agua se retiene al secar a 30°C/0%HR utilizando la Absorción Dinámica de Vapor (DVS). Así, el compuesto del Ejemplo 44 existe como un monohidrato (1,03 moles de H₂O). El TGA se determinó utilizando un Q50 de TA Instruments desde la temperatura del ambiente a 300°C a una velocidad de calentamiento de 20°C/min con helio como gas de purga. El EGA se llevó a cabo mediante espectroscopía de masas utilizando un Thermostar GSD 300T de Pfeiffer con helio como gas portador. La DVS se llevó a cabo utilizando un DVS-1 de SMS Ltd.

EJEMPLO 45

Monohidrato de 1-(endo-8-[(3S)-3-(acetamido)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo

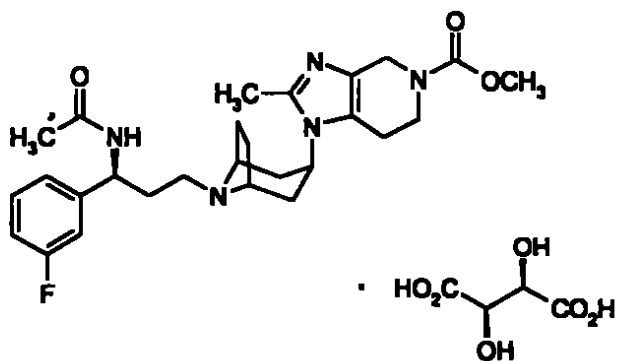
143
144



- Se formó una suspensión con el compuesto del título de la Preparación 54 (184,8 g, 0,406 moles) en acetato de etilo (930 ml), una solución saturada de carbonato sódico (930 ml) y agua (930 ml). A la solución resultante con dos fases se le
- 5 añadió cloruro de acetilo (35 ml, 0,490 moles) a lo largo de 30 minutos, dando como resultado una exoterma de 9°C. Se tomó una muestra y el análisis mediante HPLC mostró que la reacción se había completado. Se añadió diclorometano (1,5 l) y se separó la solución de dos fases. Se lavó la capa orgánica con agua (560 ml). Se evaporó la capa orgánica a presión reducida hasta obtener un volumen de acetato de
- 10 etilo de 370 ml. A la solución resultante se le añadió acetato de etilo saturado con agua (530 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se formó un sólido blanco que se recogió mediante filtración y se secó en un horno a presión reducida a 50°C durante toda la noche, para dar el compuesto del título como un monohidrato, 142,7 g, 59%.
- 15 LRMS (Electrospray): $m/z = 498,5$ (MH^+)

EJEMPLO 46

- (R,R)-tartrato de 1-(endo-8-[(3S)-3-(acetamido)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-
- 20 azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-
carboxilato de metilo



144
145

Se formó una suspensión con ácido L-tartárico (46,4 g, 0,31 moles) en propan-2-ol (700 ml). A la solución resultante se le añadió el compuesto del título del Ejemplo 45 (140 g, 0,28 moles) como una suspensión en propan-2-ol (700 ml) a lo largo de 1,5 horas. Se calentó la mezcla a reflujo durante 30 minutos. Se enfrió la reacción hasta

5 temperatura ambiente, luego hasta 5°C a lo largo de 1 hora. La suspensión se agitó a 5°C durante 1,5 horas. El sólido se recogió mediante filtración y se secó en un horno a presión reducida a 50°C durante toda la noche para dar el compuesto del título como un sólido blanco, 177,9 g, 98%.

LRMS (Electrospray): $m/z = 498,5$ (MH^+)

10

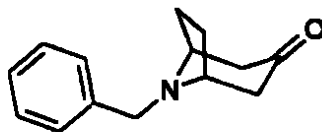
Ejemplos 47-49

Los ejemplos 47-49, respectivamente las sales (D)-tartrato, succinato y fumarato del 1-{endo-8-[(3S)-3-acetamido-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo, se

15 prepararon de la manera descrita para el Ejemplo 46, empleando el ácido correspondiente.

PREPARACIÓN 1

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



20

Se enfrió a 0°C durante 16 horas una solución de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (50 g, 378 mmoles) en ácido clorhídrico (0,025 N, 160 ml). Se añadieron hidrocloreto de bencilamina (65 g, 453 mmoles), ácido cetomalónico (55 g, 377 mmoles) y una solución acuosa de acetato sódico (300 ml, 0,69 M) y se agitó la reacción a

25 temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se calentó a 50°C durante 90 minutos adicionales, luego se enfrió en un baño de hielo y se alcalinizó hasta pH 12 con una solución de hidróxido sódico 2 N. Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a presión

30 reducida. El aceite pardo residual se destiló a presión reducida (126° / 3 mm Hg) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (37,81 g).

145
146

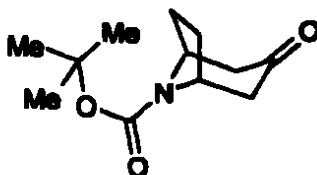
NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 1,64 (2H, m), 2,06-2,14 (2H, m), 2,18 (1H, s), 2,23 (1H, s), 2,68 (1H, m), 2,72 (1H, m), 3,48 (2H, s), 3,73 (2H, s), 7,20-7,29 (1H, m), 7,32 (2H, m), 7,42 (2H, d) ppm.

LRMS: m/z 216,3 (MH^+).

5

PREPARACIÓN 2

3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *tert*-butilo



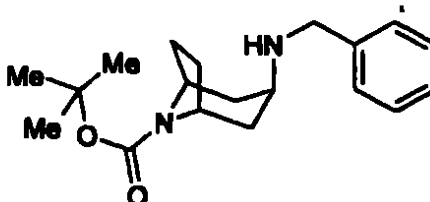
Se agitó una mezcla de 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (Preparación 1) (15,0 g, 69,7 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (18,2 g, 83,4 mmoles) e hidróxido de paladio al 20% p/p sobre carbono (3,0 g) en acetato de etilo (165 ml) durante 4 horas a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno a 269 kPa. Se filtró la mezcla a través de Arbocel® y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando un gradiente de elución de hexano : éter (de 100 : 0 a 50 : 50) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro que cristalizó al reposar (16,2 g).

NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 1,48 (9H, s), 1,60-1,68 (2H, m), 2,00-2,11 (2H, m), 2,26-2,34 (2H, m), 2,48-2,82 (2H, m), 4,35-4,58 (2H, m) ppm.

20

PREPARACIÓN 3

3-(bencilamino)-endo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *tert*-butilo



Se agitó una solución de 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *tert*-butilo (Preparación 2) (10,0 g, 44,4 mmoles), bencilamina (4,85 ml, 49,7 mmoles) y triacetoxiborohidruro sódico (14,11 g, 66,6 mmoles) durante 16 horas a temperatura ambiente en una mezcla de ácido acético glacial : diclorometano (1:9 v/v, 290 ml). Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de

25

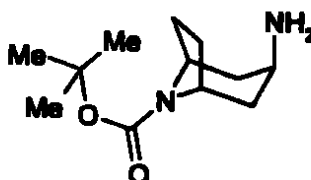
etilo (200 ml), luego se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (50 ml) y agua (50 ml). La solución orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando un eluyente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (98 : 2 : 0,25) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (7,00 g).

NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 1,42-1,48 (11H, m), 1,52-1,61 (2H, m), 1,85-2,19 (5H, m), 2,95-3,03 (1H, m), 3,74 (2H, s), 4,03-4,23 (2H, m), 7,20-7,26 (1H, m), 7,28-7,32 (4H, m) ppm.

10

PREPARACIÓN 4

3-endo-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *tert*-butilo



Se calentó a 50°C una mezcla de 3-(bencilamino)-endo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *tert*-butilo (Preparación 3) (7,00 g, 22,1 mmoles), formiato de amonio (7,00 g, 111 mmoles) e hidróxido de paladio al 20% p/p sobre carbono (0,70 g) en etanol (200 ml), hasta que cesó el desprendimiento de gases. Se filtró la mezcla enfriada a través de Arbocel® y se evaporó el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando un gradiente de elución de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (de 98 : 2 : 0,25 a 95 : 5 : 0,5) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (4,70 g).

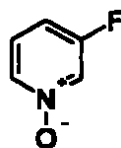
20

LRMS: m/z 227,2 (MH⁺).

25

PREPARACIÓN 5

3-fluoropiridin-N-óxido



Se disolvió 3-fluoropiridina (20 g, 0,20 moles) en ácido acético glacial (120 ml) y se calentó lentamente hasta 85°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió luego ácido

147
148

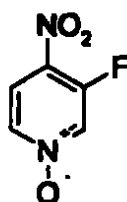
sulfúrico concentrado (1 ml), seguido de la adición en varias porciones de peróxido de hidrógeno al 30% en peso (52 ml, 0,41 moles). La mezcla se sometió a reflujo durante 1 día. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se recogió el residuo con diclorometano (400 ml). Se añadió a la solución hidrogenocarbonato de potasio (30 g) y se agitó la mezcla durante una hora. La solución se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo que solidificó al reposar (26 g).

5 NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 7,05 (1H, m), 7,22 (1H, m), 8,10 (1H, m), 8,20 (1H, m) ppm.

10

PREPARACIÓN 6

N-óxido de 3-fluoro-4-nitropiridina



Se añadió cuidadosamente H_2SO_4 concentrado (75 ml) a N-óxido de 3-fluoropiridina (Preparación 5) (50 g, 0,44 moles), que se había enfriado a temperatura ambiente utilizando una baño de agua. Se disolvió ácido nítrico fumante (55 ml) en ácido sulfúrico concentrado (75 ml) y la solución incolora se añadió gota a gota al sustrato a lo largo de 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla amarilla se calentó durante 1,5 horas a 90°C . Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura del ambiente y se vertió lentamente sobre hielo (900 g). Se extrajo la capa acuosa con diclorometano (3 x 500 ml) y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar un sólido amarillo. Éste se lavó con pentano (200 ml). El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml). Se formó un precipitado amarillo que se separó mediante filtración para dar el compuesto del título (10 g).

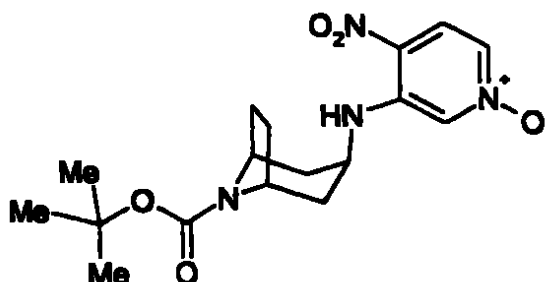
15

20

25 NMR de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ : 8,20 (2H, m), 8,90 (1H, m) ppm.

PREPARACIÓN 7

3-endo-[(4-nitro-1-óxido-3-piridinil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *tert*-butilo



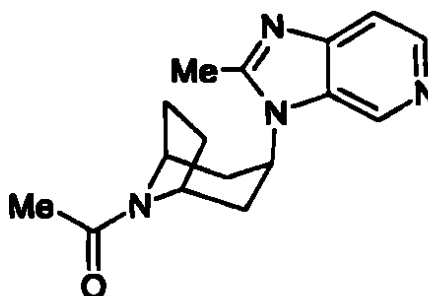
Se disolvieron en acetonitrilo (750 ml) 3-amino-*endo*-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *tert*-butilo (Preparación 4) (19 g, 0,084 moles) y *N*-óxido de 3-fluoro-4-nitropiridina (Preparación 6) (13 g, 0,084 moles). Se añadió entonces carbonato potásico anhidro (13,6 g, 0,098 moles) en una porción y la mezcla se calentó luego a reflujo y se agitó durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se recogió el residuo con acetato de etilo (750 ml), se lavó con agua (100 ml), luego con salmuera (100 ml). Se secó la capa orgánica (MgSO₄) y se separó el disolvente evaporándolo a presión reducida. Este residuo se lavó con éter dietílico (100 ml) y se filtró para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (16 g).

NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ : 1,42 (9H, s), 1,62 (3H, m), 1,8 (2H, d), 1,97 (2H, m), 2,10 (2H, m), 2,30 (2H, m), 3,80 (1H, m), 7,42 (1H, m), 7,80 (1H, m), 8,10 (1H, m), 8,60 (1H, m) ppm.

LRMS: m/z 387 (MH⁺).

PREPARACIÓN 8

3-*endo*-(8-acetil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina



Se disolvió 3-*endo*-[(4-nitro-1-óxido-3-piridinil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *tert*-butilo (Preparación 7) (15 g, 0,04 moles) en ácido acético glacial (100 ml) a temperatura ambiente. Se añadió hierro en polvo (8,0 g, 0,144 moles) y se calentó la mezcla a 130°C durante 4 horas. Se añadió anhídrido acético (100 ml) y se

calentó la mezcla a 140°C durante 3 días. Se separó el disolvente a presión reducida, y se añadió agua (200 ml). Se añadieron a la mezcla pelets de hidróxido sódico hasta pH 10. Se extrajo la mezcla con diclorometano (1000 ml) y se secó el extracto orgánico (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (7,4 g).

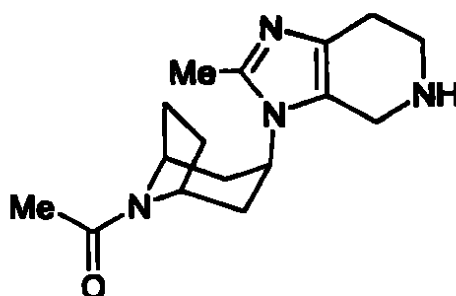
NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 1,90-2,10 (3H, m), 2,18 (3H, s), 2,20-2,30 (3H, m), 2,50-2,70 (5H, m), 4,22 (1H, m), 4,40 (1H, m), 4,90 (1H, m), 7,60 (1H, d), 8,40 (1H, d), 8,82 (1H, s) ppm.

LRMS: m/z 285 (MH⁺).

10

PREPARACIÓN 9

3-endo-(8-acetil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]piridina



15 Se disolvió 3-endo-(8-acetil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-3H-imidazo[4,5-c]piridina (Preparación 8) (2,69 g, 9,5 mmoles) en ácido acético glacial (50 ml) y se hidrógeno a 400 kPa y 60°C durante 18 horas. Se filtró la mezcla de reacción enfriada a través de un tarugo de Arbocel® y se evaporó el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo en agua (70 ml) y se evaporó el disolvente a presión reducida.

20 Se disolvió de nuevo el residuo en agua (70 ml) y se ajustó el pH de la solución a pH 10 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico 2N. Se extrajo la solución acuosa con diclorometano (4 x 100 ml), se secaron los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (90: 10 : 1, en volumen, que cambiaba a 85 : 15 : 1). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (2,6 g).

25

150
151

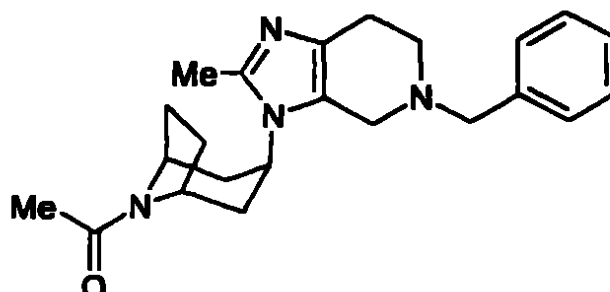
NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 4,85-4,80 (1H, m), 4,25-4,20 (1H, m), 3,95 (2H, s), 3,90-3,80 (1 H, m), 3,10 (2H, m), 2,70-2,45 (5H, m), 2,35 (3H, s), 2,20-2,00 (5H, m), 1,80-1,60 (4H, m) ppm.

LRMS (electrospray): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 311, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 289.

5

PREPARACIÓN 10

3-endo-(8-acetil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina



10 Se añadió ácido acético (0,9 ml, 15,6 mmoles) a una solución agitada de 3-
endo-(8-acetil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-
c]piridina (Preparación 9) (2,6 g, 9 mmoles) y benzaldehído (1,2 ml, 11,8 mmoles)
disueltos en diclorometano (50 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente.
Se añadió después triacetoxiborohidruro sódico (3,1 g, 14,6 mmoles) y se mantuvo la
15 reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió
entre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y
diclorometano (50 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó la fase acuosa con
diclorometano (50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4) y se
evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía
20 de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en
gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (94: 6 : 0,6, en
volumen, que cambiaba a 92 : 8 : 0,8). Las fracciones que contenían el producto se
evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,6 g).

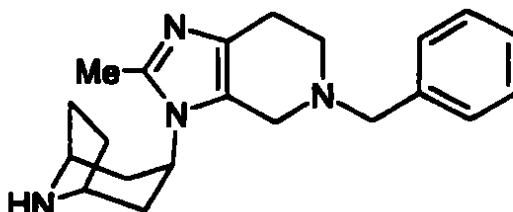
25 NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 7,40-7,25 (5H, m), 4,75 (1H, m), 4,15 (1H, m), 3,85
(1H, m), 3,70 (2H, s), 3,45 (2H, s), 2,85 (2H, m), 2,65 (2H, m), 2,50-2,35 (2H, m), 2,30
(3H, s), 2,10 (3H, s), 2,05-1,90 (2H, m), 1,80-1,35 (4H, m) ppm.

LRMS (electrospray): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 401, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379.

151
152

PREPARACIÓN 11

3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina



5 Se disolvió 3-endo-(8-acetil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina (Preparación 10) (2,6 g, 7 mmoles) en ácido clorhídrico acuoso 6 N (25 ml) y se calentó a reflujo durante 42 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (25 ml) y se lavó con éter dietílico (50 ml). Se ajustó el pH de la capa acuosa a pH 10 mediante la adición de una solución acuosa de

10 hidróxido sódico 2N y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na_2SO_4) y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título como una goma incolora (2,05 g).

NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 7,40-7,20 (5H, m), 4,25 (1H, m), 3,70 (2H, s), 3,60 (2H, m), 3,45 (2H, s), 2,85 (2H, m), 2,65 (2H, m), 2,40-2,30 (5H, m), 1,70 (2H, m),

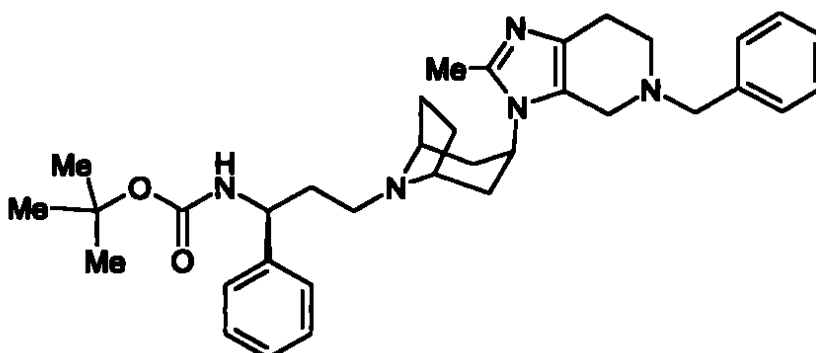
15 1,40-1,30 (4H, m) ppm.

LRMS (electrospray): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 359, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337.

PREPARACIÓN 12

(1S)-3-[3-endo-(5-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilcarbamato de tert-butilo

20



Se añadió ácido acético (0,6 ml, 10,4 mmoles) a una solución agitada de 3-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina (Preparación 11) (2,0 g, 6 mmoles) y (1S)-3-oxo-1-fenilpropilcarbamato de tert-butilo

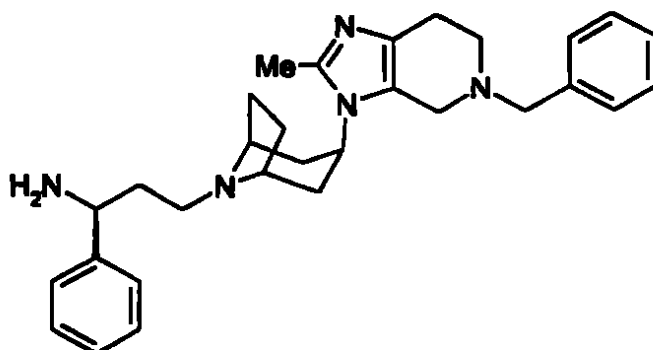
152
153

(documento WO0039125) (1,7 g, 6,8 mmoles) disueltos en diclorometano (40 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió después triacetoxiborohidruro sódico (2,0 g, 9,4 mmoles) y se mantuvo la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y diclorometano (50 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó la fase acuosa con diclorometano (50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄) y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (96 : 4 : 0,4, en volumen, que cambiaba a 94 : 6 : 0,6). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (2,53 g).

NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,40-7,20 (10H, m), 5,90 (1H, br s), 4,80 (1H, br s), 4,40 (1H, m), 3,70 (2H, s), 3,50 (2H, s), 3,30 (1H, m), 3,20 (1H, m), 2,85 (2H, m), 2,65 (2H, m), 2,45-2,30 (5H, m), 2,20 (2H, m), 2,00-1,70 (4H, m), 1,45-1,20 (13H, m) ppm.
LRMS (electrospray): m/z [M+Na]⁺ 592, [M+H]⁺ 570.

PREPARACIÓN 13

(1S)-3-[3-endo-(5-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilamina



Se agitó una solución de (1S)-3-[3-endo-(5-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilcarbamato de *tert*-butilo (Preparación 12) (2,4 g, 4,2 mmoles) en una solución de HCl 2,25 N en metanol (20 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo (100 ml) y una solución acuosa saturada de hidróxido sódico 1 N (50 ml). Se lavó la capa

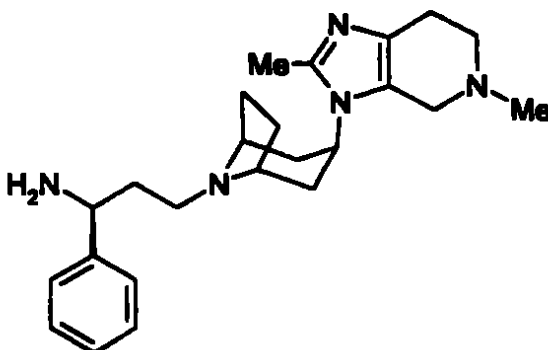
153
154

orgánica con agua (50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título como una goma incolora (1,8 g).

NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 7,40-7,20 (10H, m), 4,30 (1H, m), 4,00 (1H, m), 3,70 (2H, s), 3,50 (2H, s), 3,35 (2H, m), 2,85 (2H, m), 2,65 (2H, m), 2,40-2,30 (5H, m), 2,20 (2H, m), 1,90 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,65 (2H, br s), 1,35-1,15 (4H, m) ppm.
LRMS (electrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470.

PREPARACIÓN 14

10 (1S)-3-[3-endo-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilamina

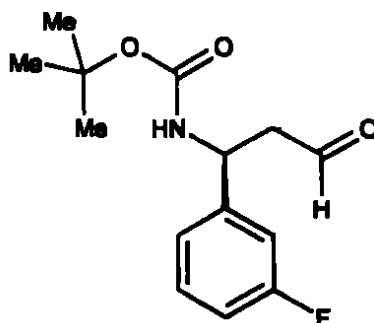


Se disolvió una solución del compuesto del título del Ejemplo 5 (0,26 g, 0,6 mmoles) en ácido clorhídrico acuoso 6 N (4 ml) y se calentó a reflujo durante 42 horas. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción enfriada a pH 10 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4) y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (90 : 10 : 0,5, en volumen, que cambiaba a 90 : 10 : 1). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una goma incolora (0,18 g).

20 NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 7,40-7,20 (5H, m), 4,25 (1H, m), 3,70 (2H, s), 3,60 (2H, m), 3,45 (2H, s), 2,85 (2H, m), 2,65 (2H, m), 2,40-2,30 (5H, m), 1,70 (2H, m), 1,40-1,30 (4H, m) ppm.
25 LRMS (electrospray): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 359, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337.

PREPARACIÓN 15

(1S)-1-(3-fluorofenil)-3-oxopropilcarbamato de *tert*-butilo



Se enfrió hasta -78°C hidruro de diisobutilaluminio (1 M en diclorometano, 39 ml, 39 mmoles) y se añadió gota a gota a una solución de (3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(3-fluorofenil)propanoato de metilo (documento WO 0039125) (5,4 g, 18,2 mmoles) en diclorometano (100 ml) a -78°C . Se agitó la reacción durante 30 minutos a -78°C , luego se añadió metanol (50 ml, preenfriado a -78°C). Se agitó la reacción durante 30 minutos, luego se añadió ácido clorhídrico 2 N (250 ml). Se dejó que la mezcla bifásica se atemperara hasta alcanzar la temperatura del ambiente, se separaron las capas, y se secó la capa orgánica (MgSO_4), se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite claro e incoloro, 4,8 g.

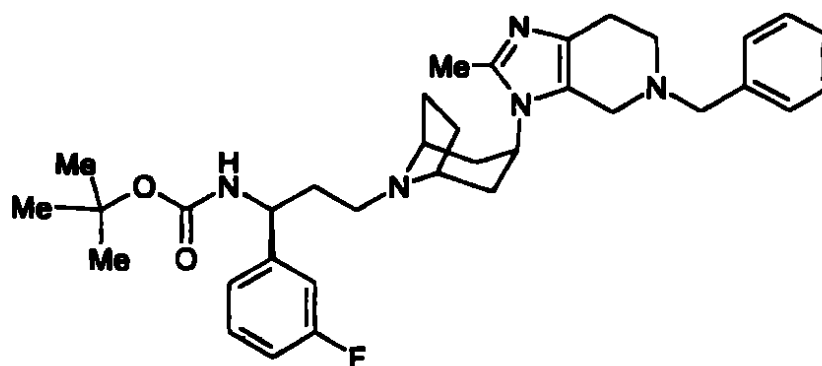
NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 1,40 (9H, bs), 2,92 (2H, m), 5,14 (2H, m), 6,90-7,02 (2H, m), 7,03 (1H, d), 7,30 (1H, m), 9,76 (1H, s) ppm.

LRMS: m/z 268,1 (MH^+).

15

PREPARACIÓN 16

(1S)-3-[3-*endo*-(5-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propilcarbamato de *tert*-butilo



Se añadió ácido acético (0,3 ml, 5,2 mmoles) a una solución agitada de 3-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]piridina

20

155
156

(Preparación 11) (1,74 g, 5,2 mmoles) y (1S)-1-(3-fluorofenil)-3-oxopropilcarbarnato de *tert*-butilo (Preparación 15) (15,2 g, 5,7 mmoles) disueltos en diclorometano (25 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió entonces triacetoxiborohidruro sódico (1,31 g, 6,2 mmoles) y se mantuvo la reacción a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y diclorometano (50 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó la fase acuosa con diclorometano (50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄) y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (100 : 0 : 0,5, en volumen, que cambiaba a 97 : 3 : 0,5). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (1,8 g).

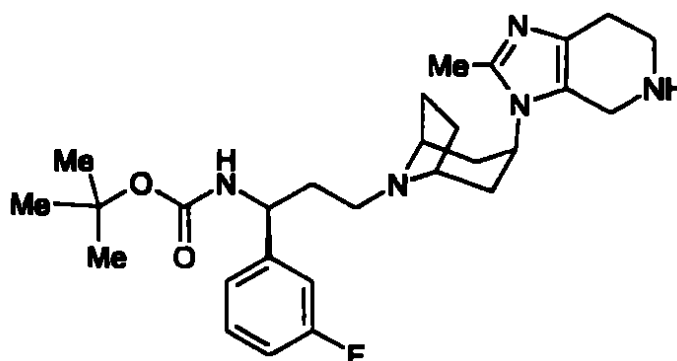
NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,40-7,20 (6H, m), 7,05-6,85 (3H, m), 6,10-5,80 (1H, br s), 4,85-4,65 (1H, m), 4,40-4,25 (1H, m), 3,70 (2H, s), 3,45 (2H, s), 3,30-3,10 (2H, m), 2,90-2,80 (2H, m), 2,70-2,60 (2H, m), 2,50-2,30 (5H, m), 2,25-2,15 (2H, m), 2,10-1,65 (5H, m), 1,80-1,10 (12H, m) ppm.

LRMS (electrospray): m/z [M+H]⁺ 588.

20

PREPARACIÓN 17

(1S)-1-(3-fluorofenil)-3-[3-*endo*-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]propilcarbarnato de *tert*-butilo



Se calentó a 60°C una mezcla de (1S)-3-[3-*endo*-(5-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propilcarbarnato de *tert*-butilo (Preparación 16) (2,00 g, 3,4 mmoles), formiato de amonio (1,07 g, 17 mmoles) y paladio al 10% p/p sobre carbono (0,15 g) en etanol (30 ml). Después de una hora se añadió formiato de amonio adicional (1,07

156
157

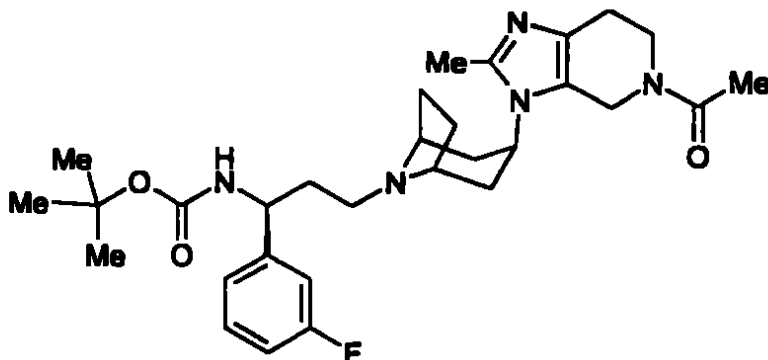
g, 17 mmoles) y se continuó calentando a 60°C. Este proceso se repitió después de una hora adicional. Una hora después de la segunda adición se eliminó el calentamiento y se filtró la mezcla de reacción enfriada a través de Arbocel® y se evaporó el filtrado a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (100 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml), se separó la fase orgánica y se lavó con agua (30 ml). Se secó la capa orgánica (MgSO₄) y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (90 : 10 : 1). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (1,45 g).

NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,30-7,20 (1H, m), 7,10-6,85 (3H, m), 5,85-5,65 (1H, m), 4,90-4,65 (1H, m), 4,50-4,35 (1H, m), 3,95 (2H, s), 3,40-3,20 (2H, m), 3,10 (2H, t), 2,65-2,20 (10H, m), 2,15-1,65 (4H, m), 1,60-1,20 (13H, m) ppm.

LRMS (electrospray): m/z [M+H]⁺ 498.

PREPARACIÓN 18

(1S)-3-[3-endo-(5-acetil-2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propilcarbamato de *tert*-butilo



20

Se añadió cloruro de acetilo (0,13 g, 1,65 mmoles) a una solución de (1S)-1-(3-fluorofenil)-3-[3-endo-(2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]propilcarbamato de *tert*-butilo (Preparación 17) (0,75 g, 1,5 mmoles) en diclorometano (5 ml) a 0°C. Después de 30 minutos se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (10 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó la fase acuosa con diclorometano (2 x 5 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados

25

187
158

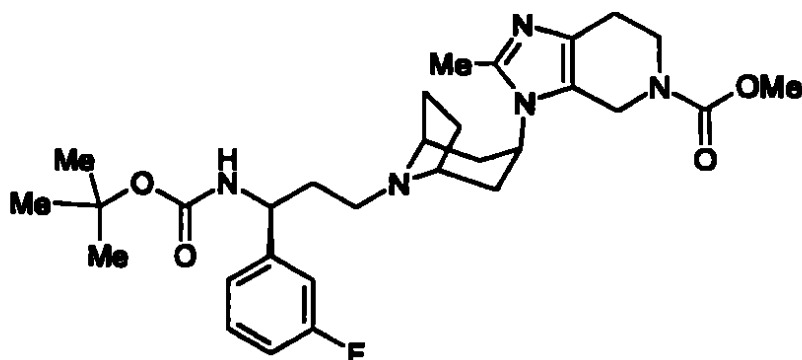
(MgSO₄) y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,8 g).

NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,30-7,20 (1H, m), 7,05-6,85 (3H, m), 5,90-5,70 (1H, m), 4,85-4,35 (4H, m), 3,65-3,60 (2H, t), 3,40-3,20 (2H, m), 2,70-1,00 (29H, m) ppm.

5 LRMS (electrospray): m/z [M+H]⁺ 540.

PREPARACIÓN 19

3-endo-[8-[(3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo



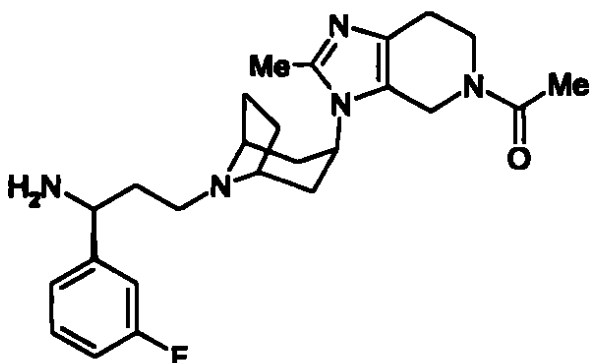
Se añadió cloroformiato de metilo (0,156 g, 1,65 mmoles) a una solución de (1S)-1-(3-fluorofenil)-3-[3-endo-(2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]propilcarbamato de *tert*-butilo (Preparación 17) (0,75 g, 1,5 mmoles) en diclorometano (5 ml) a 0°C. Después de 30 minutos se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (10 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó la fase acuosa con diclorometano (2 x 5 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄) y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,77 g).

NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,30-7,20 (1H, m), 7,05-6,85 (3H, m), 5,90-5,70 (1H, m), 4,90-4,70 (1H, m), 4,60-4,40 (3H, m), 3,75-3,60 (5H, m), 3,40-3,25 (2H, m), 2,65-2,38 (7H, m), 2,25-2,20 (2H, m), 2,15-1,20 (17H, m) ppm.

LRMS (electrospray): m/z [M+H]⁺ 556.

PREPARACIÓN 20

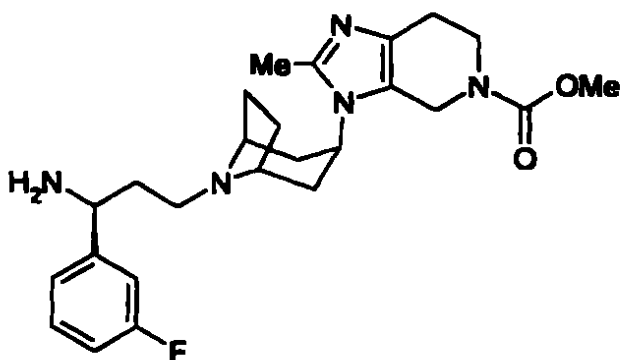
(1S)-3-[3-endo-(5-acetil-2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propilamina



- Se hizo burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso a través de una solución de (1S)-3-[3-endo-(5-acetil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propilcarbamato de *tert*-butilo (Preparación 18) (0,77 g, 1,43 mmoles) en diclorometano (10 ml) y metanol (3 ml) a 0°C hasta que se saturó la solución. Se dejó entonces que la mezcla de reacción se atemperara hasta alcanzar la temperatura del ambiente y después de 20 minutos se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (30 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 15 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄) y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,565 g).
- NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,30-7,20 (1H, m), 7,10-6,90 (3H, m), 4,60 (2H, s), 4,45-4,30 (1H, m), 4,05 (1H, t), 3,62 (2H, t), 3,40-3,25 (2H, m), 2,70-1,95 (14H, m), 1,85-1,40 (8H, m) ppm.
- LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 440.

PREPARACIÓN 21

- 3-endo-[8-[(3S)-3-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo

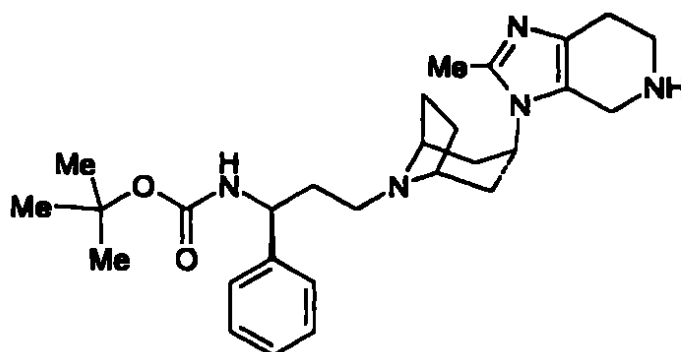


159
160

Se hizo burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso a través de una solución de 3-
endo-[8-[(3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(3-fluorofenil)propil]-8-
azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-5-
carboxilato de metilo (Preparación 19) (0,75 g, 1,35 mmoles) en diclorometano (10 ml)
5 y metanol (3 ml) a 0°C hasta que se saturó la solución. Se dejó entonces que la
mezcla de reacción se atemperara hasta alcanzar la temperatura del ambiente y
después de 20 minutos se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se
repartió entre diclorometano (30 ml) y una solución acuosa saturada de
hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la fase
10 acuosa con diclorometano (2 x 15 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados
(MgSO₄) y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título
como una espuma blanca (0,588 g).
NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,30-7,20 (1H, m), 7,10-7,00 (2H, m), 6,95-6,85 (1H,
t), 4,60-4,30 (3H, m), 4,05 (1H, t), 3,75-3,60 (5H, m), 3,40-3,25 (2H, m), 2,85-2,55 (2H,
15 m), 2,50-2,35 (5H, m), 2,30-2,15 (2H, m), 2,10-1,95 (2H, m), 1,85-1,35 (8H, m) ppm.
LRMS (electrospray): m/z [M+H]⁺ 456.

PREPARACIÓN 22

(1S)-3-[3-endo-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-
20 azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilcarbarnato de *tert*-butilo



Se calentó a 85°C una mezcla de (1S)-3-[3-endo-(5-bencil-2-metil-4,5,6,7-
tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-
fenilpropilcarbarnato de *tert*-butilo (Preparación 12) (5,85 g, 9,93 mmoles), formiato de
25 amonio (3,7 g, 58,7 mmoles) e hidróxido de paladio al 20% p/p sobre carbono (0,50 g)
en etanol (100 ml). Después de una hora se añadió formiato de amonio adicional (2,0
g, 17 mmoles) y se continuó calentando a 60°C durante una hora adicional. Se filtró
entonces la mezcla de reacción enfriada a través de Arbocel® y se evaporó el filtrado a

presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (94 : 6 : 0,6, en volumen, que cambiaba a 92 : 8 : 0,8). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (4,95 g).

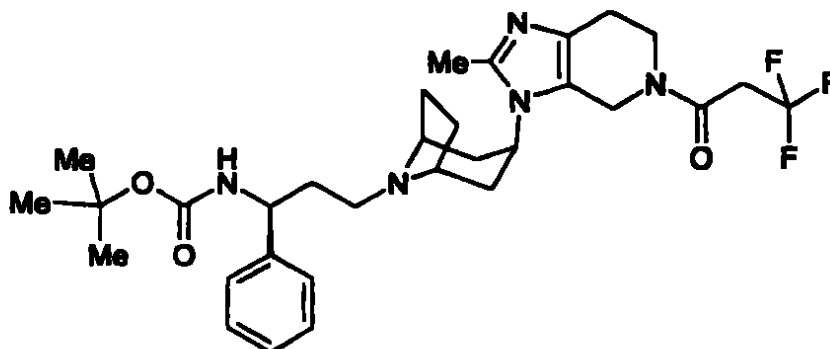
5 NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 7,35-7,20 (5H, m), 5,70 (1H, m), 4,80 (1H, m), 4,45 (1H, m), 3,90 (2H, s), 3,40-3,25 (2H, m), 3,10 (2H, t), 2,60 (2H, m), 2,55-2,40 (5H, m), 2,20 (2H, t), 2,10-1,75 (4H, m), 1,55-1,20 (14H, m) ppm.

LRMS (electrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480.

10

PREPARACIÓN 23

(1S)-3-[3-endo-(2-metil-5-(3,3,3-trifluoropropanoil)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilcarbamato de *tert*-butilo



15 Se añadió hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,54 g, 2,82 mmoles) a una solución de ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (0,29 g, 2,26 mmoles), (1S)-3-[3-endo-(2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilcarbamato de *tert*-butilo (Preparación 22) (0,96 g, 2,0 mmoles), trietilamina (0,6 ml, 4,31 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (0,43 g, 2,81

20 mmoles) disueltos en diclorometano (50 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas, y luego se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano (2 x 30 ml). Se secaron (MgSO_4) los extractos combinados de diclorometano y se separó el disolvente

25 a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con una mezcla disolvente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (94 : 6 : 0,6, en volumen). Las fracciones que

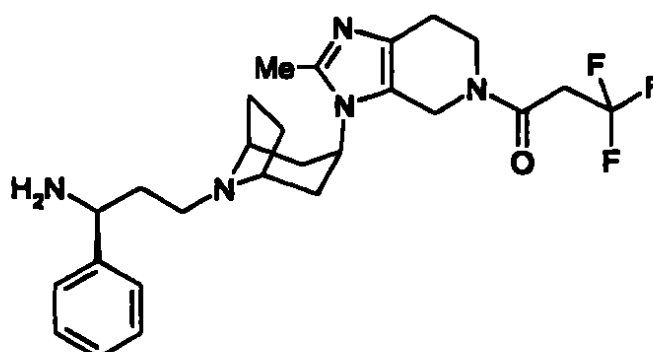
contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (1,09 g).

NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 7,35-7,20 (5H, m), 5,65 (1H, m), 4,80 (1H, m), 4,70 (2H, s), 4,60-4,45 (2H, m), 3,70 (2H, m), 3,40-3,25 (4H, m), 2,70-2,60 (2H, m), 2,55-2,40 (5H, m), 2,25 (2H, m), 2,10-1,70 (4H, m), 1,55-1,20 (12H, m) ppm.

LRMS (electrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 590.

PREPARACIÓN 24

10 (1S)-3-{3-endo-[2-metil-5-(3,3,3-trifluoropropanoil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilamina



Se hizo burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso a través de una solución de (1S)-3-{3-endo-[2-metil-5-(3,3,3-trifluoropropanoil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilcarbamato de *tert*-butilo (Preparación 23) (1,05 g, 1,78 mmoles) en diclorometano (20 ml) y metanol (3 ml) a 0°C hasta que se saturó la solución. Se dejó entonces que la mezcla de reacción se atemperara hasta alcanzar la temperatura del ambiente y después de una hora se la lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (2 x 20 ml). Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4) y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,80 g).

20 NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 7,40-7,30 (5H, m), 4,70 (2H, m), 4,40 (1H, m), 4,05 (1H, t), 3,65 (2H, m), 3,40-3,25 (4H, m), 2,70-2,60 (2H, m), 2,50-2,30 (5H, m), 2,25 (2H, m), 2,05 (2H, m), 1,85-1,40 (8H, m) ppm.

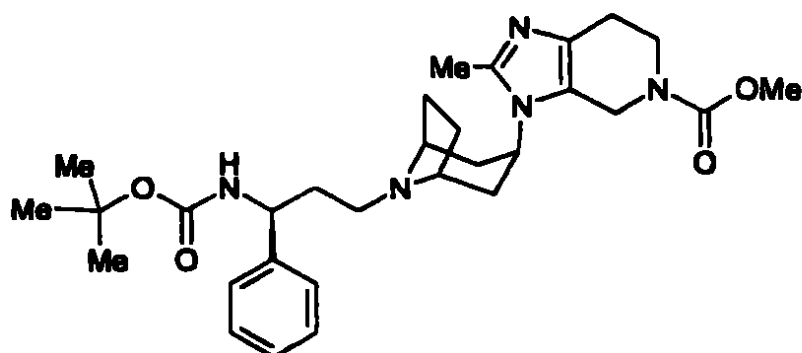
LRMS (electrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 490.

25

PREPARACIÓN 25

3-endo-(8-[(3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo

162
163



Se añadió cloroforniato de metilo (0,18 ml, 2,32 mmoles) a una solución de (1S)-3-[3-endo-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilcarbamato de *tert*-butilo (Preparación 22) (0,96 g, 2,0 mmoles) y trietilamina (0,36 ml, 2,59 mmoles) en diclorometano (20 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas y luego se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la capa acuosa con más diclorometano (2 x 20 ml). Se secaron (MgSO₄) los extractos combinados de diclorometano y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con una mezcla disolvente de acetato de etilo : dietilamina (99 : 1, en volumen, que cambiaba a 98 : 2 luego a 97 : 3). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,96 g).

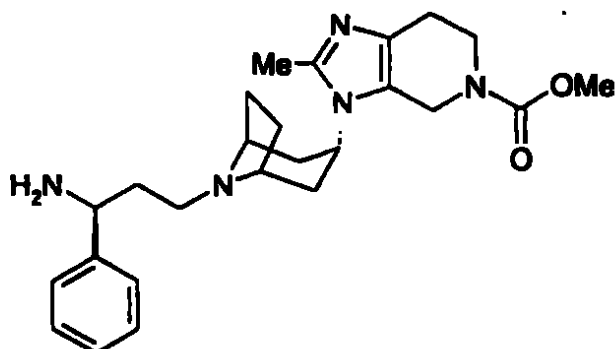
NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,40-7,25 (5H, m), 5,65 (1H, m), 4,80 (1H, m), 4,60-4,40 (3H, m), 3,75-3,65 (5H, m), 3,40-3,25 (2H, m) 2,65 (2H, m), 2,55-2,40 (5H, m), 2,25 (2H, m), 2,15-2,05 (2H, m), 2,00-1,8 (2H, m), 1,65-1,30 (13H, m) ppm.

LRMS (electrospray): m/z (M+H)⁺ 538.

20

PREPARACIÓN 26

3-endo-(8-[(3S)-3-amino-3-fenilpropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo



Se hizo burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso a través de una solución de 3-
endo-(8-((3*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-fenilpropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-
 metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-carboxilato de metilo (Preparación
 5 25) (0,95 g, 1,77 mmoles) en diclorometano (20 ml) y metanol (1 ml) a 0°C hasta que
 se saturó la solución. Se dejó entonces que la mezcla de reacción se atemperara
 hasta alcanzar la temperatura del ambiente y después de una hora se lavó con una
 solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (2 x 20 ml). Se separó la capa orgánica, se
 secó (MgSO₄) y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del
 10 título como una espuma blanca (0,75 g).

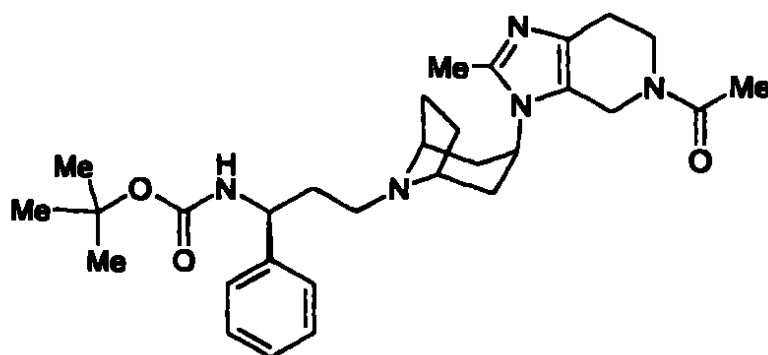
NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,40-7,30 (5H, m), 4,55 (2H, br s), 4,40 (1H, m), 4,05
 (1H, t), 3,75-3,65 (5H, m), 3,35 (2H, m), 2,60 (2H, m), 2,45 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,25
 (2H, m), 2,10 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,65-1,40 (6H, m) ppm.

LRMS (electrospray): *m/z* [M+H]⁺ 439.

15

PREPARACIÓN 27

(1*S*)-3-[3-**endo**-(5-acetil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3-il)-8-
 azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1-fenilpropilcarbamato de *tert*-butilo



20 Se añadió cloruro de acetilo (0,09 ml, 1,26 mmoles) a una solución de (1*S*)-3-
 [3-**endo**-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-
 8-il]-1-fenilpropilcarbamato de *tert*-butilo (Preparación 22) (0,5 g, 1,09 mmoles) y

164
165

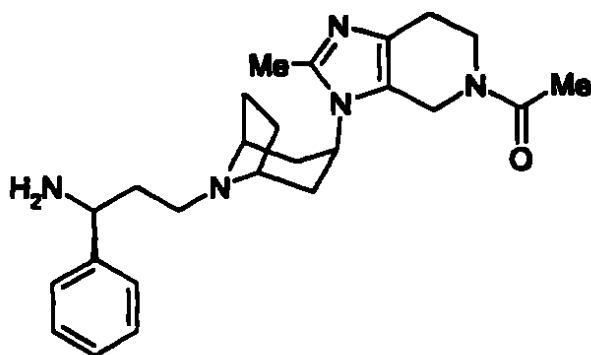
triethylamina (0,19 ml, 1,38 mmoles) en diclorometano (5 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (94 : 6 : 0,6, en volumen, que cambiaba a 92 : 8 : 0,6 luego a 90 : 10 : 0,6). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,51 g).

NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 7,40-7,20 (5H, m), 5,65 (1H, m), 4,80 (1H, m), 4,65 (2H, s), 4,55-4,40 (2H, m), 3,85 (1H, m), 3,65 (2H, m), 3,40-3,25 (2H, m), 2,70 (2H, m), 2,55-2,40 (5H, m), 2,25 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,10-2,00 (2H, m), 1,95-1,75 (2H, m), 1,65-1,30 (13H, m) ppm.

LRMS (electrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 522.

PREPARACIÓN 28

(1S)-3-[3-endo-(5-acetil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilamina



Se hizo burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso a través de una solución de (1S)-3-[3-endo-(5-acetil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilcarbamato de *tert*-butilo (Preparación 27) (0,50 g, 0,96 mmoles) en diclorometano (5 ml) y metanol (0,5 ml) a 0°C hasta que se saturó la solución. Se dejó entonces que la mezcla de reacción se atemperara hasta alcanzar la temperatura del ambiente y después de una hora se la lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (2 x 5 ml). Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4) y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,265 g).

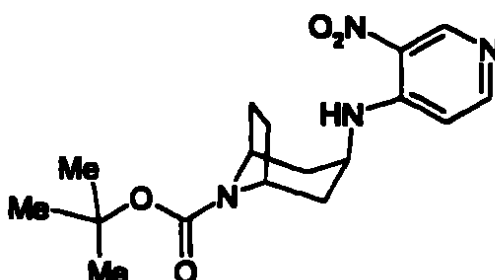
NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 7,35-7,20 (5H, m), 4,60 (2H, br s), 4,45-4,30 (1H, m), 4,00 (1H, t), 3,60 (2H, m), 3,40-3,30 (2H, m), 2,50-2,30 (2H, m), 2,30-2,15 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,10-2,00 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,70-1,40 (6H, m) ppm.

LRMS (electrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.

5

PREPARACIÓN 29

3-endo-[(3-nitro-4-piridinil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *tert*-butilo



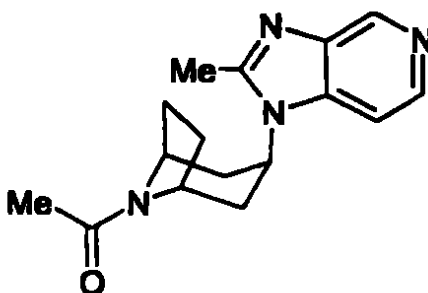
Se disolvieron en 1-metil-2-pirrolidinona (5 ml) 3-amino-endo-8-
10 azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *tert*-butilo (Preparación 4) (3,0 g, 13,2 mmoles),
hidrocloruro de 4-etoxi-3-nitropiridina (2,7 g, 13,2 mmoles) y *N*-etil-*N,N*-
diisopropilamina (1,89 g, 14,6 mmoles) y se calentaron a 120°C durante 18 horas. Se
diluyó la mezcla de reacción enfriada con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua
15 (3 x 50 ml), una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y
salmuera (30 ml). Se secó la capa orgánica (MgSO_4) y se separó el disolvente
mediante evaporación a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico y se
filtró para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,5 g).

NMR de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ : 1,40-2,50 (17H, m), 3,90-4,05 (1H, q), 4,15-4,50 (2H, m), 6,60 (1H, d), 8,35 (1H, d), 8,75-9,00 (1H, d), 9,25 (1H, s) ppm.

20 LRMS: m/z 349 (MH^+).

PREPARACIÓN 30

1-endo-(8-acetil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina

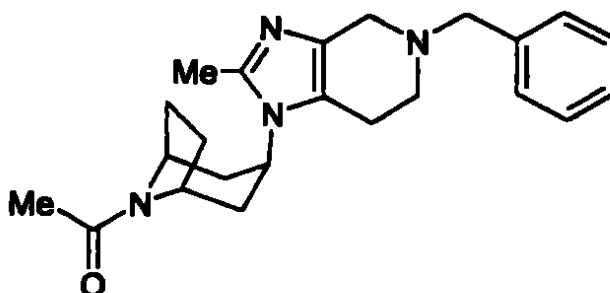


166
167

Se disolvieron 3-*endo*-[(3-nitro-4-piridinil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *tert*-butilo (Preparación 29) (4,40 g, 12,6 moles) y hierro en polvo (2,11 g, 37,8 mmoles) en ácido acético glacial (50 ml) y se calentó la mezcla a 60°C durante dos horas. Se añadió anhídrido acético (8 ml) y se calentó la mezcla a 140°C durante 5 18 horas. Se filtró la mezcla de reacción enfriada a través de un tarugo de Arbocel® y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (200 ml) y agua (200 ml) y se ajustó el pH de la mezcla a pH 9 con una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N. Se filtró la mezcla de nuevo a través de un tarugo de Arbocel® y se separó la fase orgánica. Se extrajo la capa acuosa con diclorometano 10 (100 ml) y se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄). El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con acetato de etilo, se filtró y se secó (MgSO₄) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (3,27 g).
NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 1,80-2,35 (9H, m), 2,45-2,70 (5H, m), 4,10-4,25 (1H, m), 4,35 (1H, t), 4,90 (1H, t), 7,22 (1H, d), 8,35 (1H, d), 8,95 (1H, s) ppm.
15 LRMS: m/z 285 (MH⁺).

PREPARACIÓN 31

1-*endo*-(8-acetil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina



20

Se añadió bromuro de bencilo (1,78 g, 10,4 mmoles) a una solución de 1-*endo*-(8-acetil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (Preparación 30) (2,47 g, 8,7 mmoles) en etanol (20 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. Se enfrió entonces la mezcla de reacción a -70°C y se añadió 25 borohidruro sódico (0,33 g, 8,7 mmoles) en porciones a lo largo de diez minutos. Después de una hora a -70°C se dejó que la mezcla de reacción se atemperara hasta -40°C y luego se reenfrió hasta -70°C y se añadió borohidruro sódico adicional (0,33 g, 8,7 mmoles). Después de una hora adicional a -70°C se añadió agua (10 ml) y se dejó que la mezcla de reacción se atemperara hasta alcanzar la temperatura del

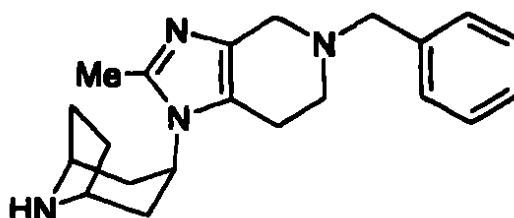
ambiente. Se evaporó el etanol a presión reducida y se extrajo el residuo acuoso con diclorometano (3 x 25 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄) y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un
5 disolvente en gradiente de acetato de etilo : metanol : dietilamina (100 : 0 : 2, en volumen, que cambiaba a 98 : 2 : 2 luego a 95 : 5 : 2). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (2,23 g).

NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 1,60-1,85 (4H, m), 1,95-2,20 (5H, m), 2,30 (3H, s),
10 2,35-2,75 (6H, m), 3,45 (2H, s), 3,65 (2H, s), 3,90 (1H, m), 4,20 (1H, t), 4,80 (1H, t), 7,15-7,35 (5H, m) ppm.

LRMS: m/z 379 (MH⁺).

PREPARACIÓN 32

15 1-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina



Se disolvieron 1-endo-(8-acetil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina (Preparación 31) (2,23 g, 5,89 mmoles) en
20 ácido clorhídrico acuoso 6 N (30 ml) y se calentó a reflujo durante 18 horas. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción enfriada a pH 10 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄) y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en
25 columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : dietilamina (100 : 0 : 0,5, en volumen, que cambiaba a 93 : 7 : 1). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (1,47 g).

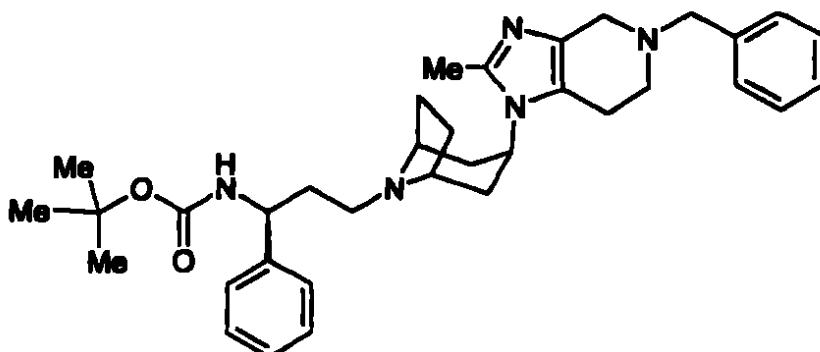
NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 1,40-1,85 (7H, m), 2,30-2,40 (5H, m), 2,60-2,75 (4H, m),
30 3,45 (2H, s), 3,60-3,70 (4H, m), 4,30 (1H, m), 7,20-7,35 (5H, m) ppm.

168
169

LRMS (electrospray): m/z $[M+H]^+$ 337.

PREPARACIÓN 33

(1S)-3-[3-endo-5-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilcarbamato de *tert*-butilo



Se añadió ácido acético (0,14 g, 2,37 mmoles) a una solución agitada de 1-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina (Preparación 32) (0,8 g, 2,37 mmoles) y (1S)-3-oxo-1-fenilpropilcarbamato de *tert*-butilo (documento WO0039125) (0,711 g, 2,85 mmoles) disueltos en diclorometano (12 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió luego triacetoxiborohidruro sódico (0,80 g, 2,85 mmoles) y se mantuvo la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y diclorometano (50 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó la fase acuosa con diclorometano (50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas ($MgSO_4$) y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (99 : 1 : 0,1, en volumen, que cambiaba a 90 : 10 : 1). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (1,17 g).

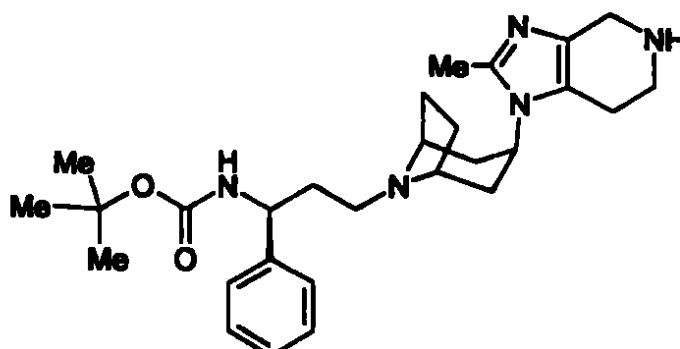
NMR de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ : 7,40-7,20 (10H, m), 5,80 (1H, m), 4,80 (1H, m), 4,40 (1H, m), 3,65 (2H, s), 3,50 (2H, m), 3,40-3,20 (2H, m), 2,70-2,60 (4H, m), 2,55-2,35 (5H, m), 2,20 (2H, t), 2,10-1,10 (17H, m) ppm.

LRMS (electrospray): m/z $[M+H]^+$ 570.

169
170

PREPARACIÓN 34

(1S)-3-[3-endo-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilcarbamato de *tert*-butilo



- 5 Se calentó a 60°C una mezcla de (1S)-3-[3-endo-5-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilcarbamato de *tert*-butilo (Preparación 33) (1,15 g, 2,02 mmoles), formiato de amonio (0,63 g, 10,1 mmoles) e hidróxido de paladio al 20% p/p sobre carbono (0,15 g) en etanol (25 ml). Después de una hora se añadió formiato de amonio adicional
- 10 (0,63 g, 10,1 mmoles) y se continuó calentando a 60°C durante una hora adicional. Este proceso se repitió tres veces. Se filtró entonces la mezcla de reacción enfriada a través de Arbocel® y se evaporó el filtrado a presión reducida. Se repartió el residuo entre diclorometano (100 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml), se separó la fase orgánica y se lavó con agua (30 ml). Se secó la
- 15 capa orgánica (MgSO₄) y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (99 : 1 : 0,1 que cambiaba a 93 : 7 : 1). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una
- 20 espuma blanca (0,85 g).

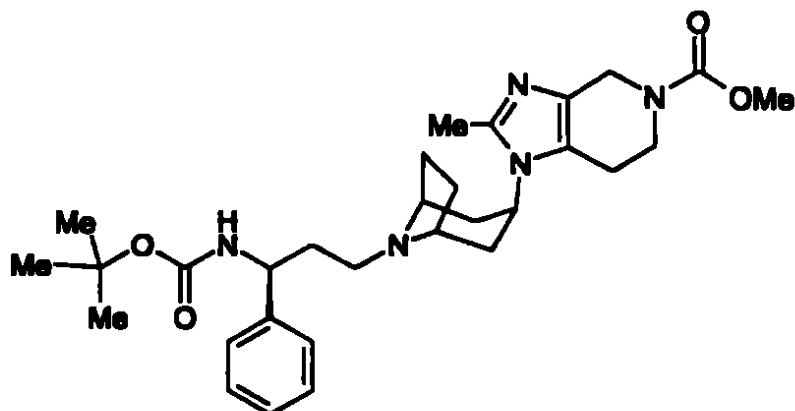
NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,35-7,15 (5H, m), 5,75 (1H, m), 4,90-4,70 (1H, m), 4,45 (1H, m), 3,80 (2H, s), 3,40-3,20 (2H, m), 3,15-3,00 (2H, m), 2,70-2,60 (2H, m), 2,50-2,35 (5H, m), 2,30-1,70 (7H, m), 1,65-1,10 (13H, m) ppm.

LRMS (electrospray): m/z [M+H]⁺ 480.

25

PREPARACIÓN 35

1-endo-(8-[(3S)-3[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo



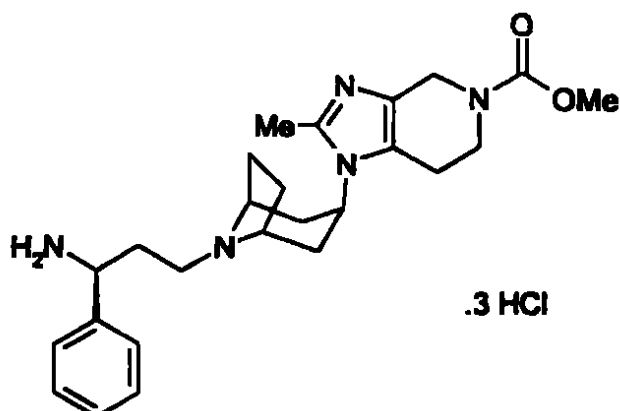
- Se añadió cloroformiato de metilo (0,078 ml, 1,02 mmoles) a una solución de (1S)-3-[3-*endo*-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropilcarbarnato de *tert*-butilo (Preparación 34) (0,44 g, 0,92 mmoles) en diclorometano (4 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas y luego se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la capa acuosa con más diclorometano (2 x 10 ml). Se secaron los extractos combinados de diclorometano (MgSO₄) y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con una mezcla disolvente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (99 : 1 : 0,1, que cambiaba a 93 : 7 : 1). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,51 g).
- NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,30-7,20 (5H, m), 5,65 (1 H, m), 4,90-4,70 (1H, m), 4,50-4,30 (3H, m), 3,80-3,60 (5H, m), 3,40-3,20 (2H, m), 2,65 (2H, m), 2,50-2,35 (5H, m), 2,25 (2H, m), 2,15-1,10 (17H, m) ppm.
- LRMS (electrospray): m/z [M+H]⁺ 538.

20

PREPARACIÓN 36

Trihidrocloruro de 1-*endo*-(8-[(3S)-3-amino-3-fenilpropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo

12A
192



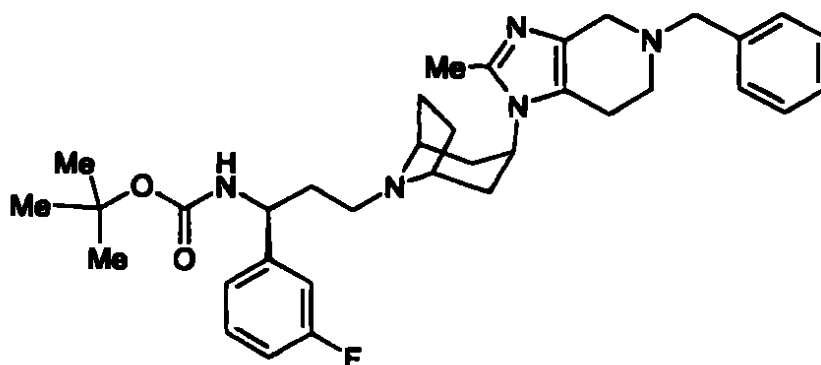
Se hizo burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso a través de una solución de 1-*endo*-(8-((3*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-fenilpropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-carboxilato de metilo (Preparación 35) (0,5 g, 0,93 mmoles) en diclorometano (10 ml) y metanol (1 ml) a 0°C hasta que se saturó la solución. Se dejó entonces que la mezcla de reacción se atemperara hasta alcanzar la temperatura del ambiente y se agitó durante una hora. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se suspendió el residuo en el diclorometano (10 ml). Este proceso se repitió tres veces para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,512 g).

NMR de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ: 11,30-11,10 (1H, br s), 8,90-8,60 (3H, br s), 7,60 (2H, m), 7,50-7,35 (3H, m), 5,80-5,60 (1H, m), 4,50-4,35 (3H, m), 4,20-4,00 (2H, m), 3,80-3,30 (9H, m), 3,25-3,10 (1H, m), 3,00-1,90 (13H, m) ppm.

LRMS (electrospray): m/z [M+H]⁺ 438.

PREPARACIÓN 37

(1*S*)-3-[3-*endo*-(5-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorofenil)propilcarbarnato de *tert*-butilo

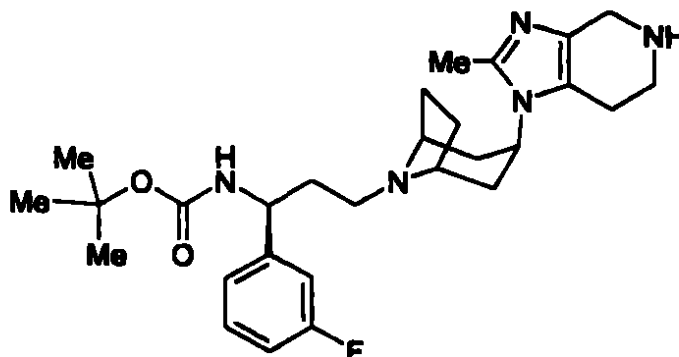


172
193

- Se añadió ácido acético (0,39 g, 6,4 mmoles) a una solución agitada de 1-*endo*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (Preparación 32) (2,16 g, 6,4 mmoles) y (1*S*)-1-(3-fluorofenil)-3-oxopropilcarbarnato de *tert*-butilo (Preparación 15) (2,06 g, 7,7 mmoles) disueltos en diclorometano (25 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió luego triacetoxiborohidruro sódico (1,63 g, 7,7 mmoles) y se mantuvo la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y diclorometano (50 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó la fase acuosa con diclorometano (50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄) y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (99 : 1 : 0,1, en volumen, que cambiaba a 96 : 4 : 0,4). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (2,56 g).
- NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,40-7,20 (6H, m), 7,10-6,90 (3H, m), 6,20-5,95 (1H, m), 5,00-4,70 (1H, m), 4,55-4,40 (1H, m), 3,70 (2H, s), 3,60-3,47 (2H, m), 3,45-3,25 (2H, m), 2,85-2,67 (4H, m), 2,65-2,40 (5H, m), 2,38-2,20 (2H, t), 2,18-1,20 (17H, m) ppm.
- LRMS (electrospray): m/z [M+H]⁺ 588.

PREPARACIÓN 38

(1*S*)-3-[3-*endo*-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propilcarbarnato de *tert*-butilo



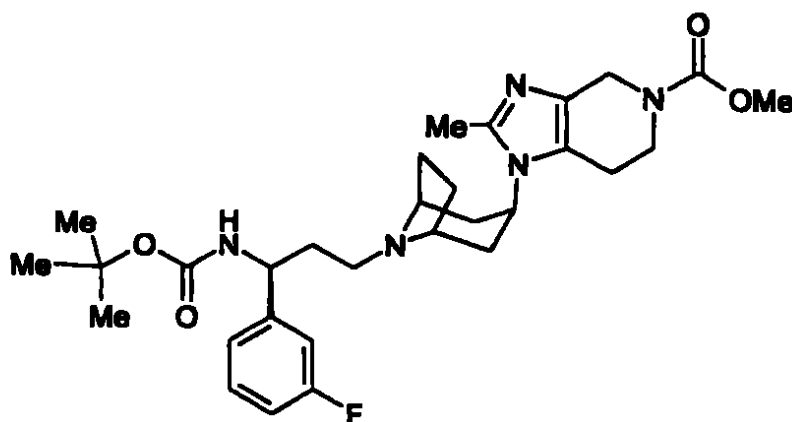
25

Se calentó a 80°C una mezcla de (1*S*)-3-[3-*endo*-(5-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propilcarbarnato de *tert*-butilo (Preparación 37) (2,55 g, 4,34 mmoles), formiato de amonio (2,73 g, 43,4 mmoles) e hidróxido de paladio al 20% p/p sobre

- carbono (0,25 g) en etanol (35 ml). Después de una hora se añadió formiato de amonio adicional (0,63 g, 10,1 mmoles) y se continuó calentando a 60°C durante dos horas adicionales. Se filtró entonces la mezcla de reacción enfriada a través de Arbocel® y se evaporó el filtrado a presión reducida. Se repartió el residuo entre
- 5 diclorometano (100 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml), se separó la fase orgánica y se lavó con agua (30 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con un disolvente en gradiente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado
- 10 (99 : 1 : 0,1 que cambiaba a 93 : 7 : 1). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (1,50 g).
- NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,35-7,25 (1H, m), 7,10-6,90 (3H, m), 6,20-5,80 (1H, m), 4,95-4,65 (1H, m), 4,60-4,40 (1H, m), 3,85 (2H, s), 3,45-3,30 (2H, m), 3,20-3,10 (2H, m), 2,75-2,65 (2H, m), 2,60-2,40 (5H, m), 2,35-1,20 (20H, m) ppm.
- 15 LRMS (electrospray): m/z [M+H]⁺ 498.

PREPARACIÓN 39

- 1-endo-(8-((3S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-fluorofenil)propil)-8-
azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-
 20 carboxilato de metilo



- Se añadió cloroformiato de metilo (0,167 g, 1,76 mmoles) a una solución de (1S)-3-[3-endo-(2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-8-
- 25 azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propilcarbamato de *tert*-butilo (Preparación 38) (0,80 g, 1,60 mmoles) en diclorometano (10 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas y luego se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10

179
195

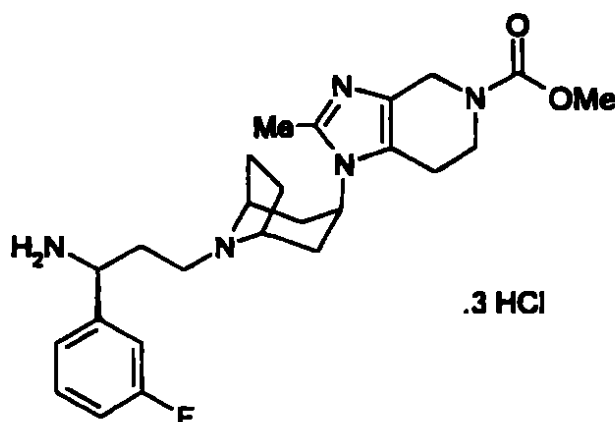
ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la capa acuosa con más diclorometano (2 x 10 ml). Se secaron los extractos combinados de diclorometano (MgSO₄) y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice eluyendo con una mezcla disolvente de diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (99 : 1 : 0,1, que cambiaba a 93 : 7 : 1). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,84 g).

NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,35-7,25 (1H, m), 7,10-6,90 (3H, m), 6,10-5,80 (1H, m), 4,95-4,75 (1H, m), 4,60-4,35 (3H, m), 3,85-3,60 (5H, m), 3,45-3,25 (2H, m), 2,75-2,65 (2H, m), 2,60-1,05 (24H, m) ppm.

LRMS (electrospray): m/z [M+H]⁺ 556.

PREPARACIÓN 40

Trihidrocloruro de 1-endo-(8-[(3S)-3-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo



Se hizo burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso a través de una solución de 1-endo-(8-[(3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo (Preparación 39) (0,83 g, 1,50 mmoles) en diclorometano (15 ml) a 0°C hasta que se saturó la solución. Se dejó entonces que la mezcla de reacción se atemperara hasta alcanzar la temperatura del ambiente y se agitó durante una hora. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se suspendió el residuo en diclorometano (10 ml). Este proceso se repitió tres veces para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,82 g).

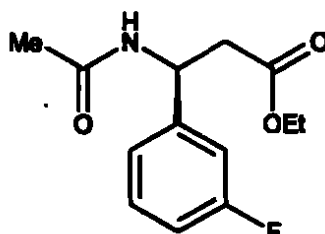
NMR de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ : 11,30-11,10 (1H, br s), 9,10-8,80 (3H, br s), 7,55-7,40 (3H, m), 7,25-7,20 (1H, t), 5,80-5,60 (1H, m), 4,55-4,40 (3H, m), 4,20-4,00 (2H; m), 3,80-3,05 (10H, m), 3,00-1,90 (13H, m) ppm.

LRMS (electrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456.

5

PREPARACIÓN 41

(3S)-3-(acetamido)-3-(3-fluorofenil)propanoato de etilo

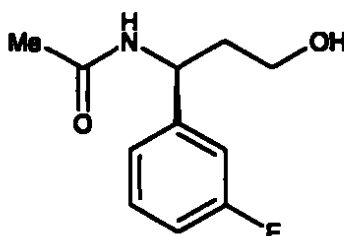


Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (7,9 ml, 111 mmoles) en diclorometano
10 (50 ml) a una solución fría (0°C) de (3S)-3-(amino)-3-(3-fluorofenil)propanoato de etilo
(documento WO99/31099, Esquema 3 página 97) (25,2 g, 102 mmoles) en
diclorometano (200 ml). Se agitó la reacción durante 2 horas a 0°C, luego se añadió
agua (100 ml). Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a pH 1 con ácido clorhídrico 2
N y se separó la capa orgánica. Se lavó la capa de diclorometano con una solución
15 saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml), agua (50 ml) y luego se secó
(MgSO_4). El disolvente se evaporó a presión reducida para dar lugar a un aceite
espeso que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo
con éter dietílico) para dar el compuesto del título como un aceite claro e incoloro, 25,1
g.

20 LRMS: m/z 254 (MH+).

PREPARACIÓN 42

N-[(1S)-1-(3-fluorofenil)-3-hidroxipropil]acetamida

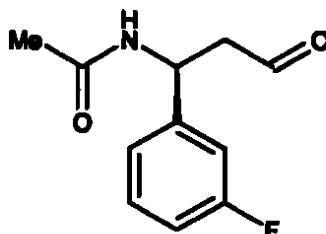


176
197

- Se calentó a 50°C una suspensión agitada de (3S)-3-(acetilamino)-3-(3-fluorofenil)propanoato de etilo (2,5 g, 9,9 mmoles) y borohidruro sódico (0,76 g, 20 mmoles) en THF (20 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió luego metanol (1,8 ml) gota a gota cuidadosamente y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante una hora. Se dejó que la reacción se enfriara hasta alcanzar la temperatura del ambiente y se añadió entonces agua (10 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico (1,5 g de NaOH en 4 ml de agua) gota a gota cuidadosamente. Se extrajo la solución con acetato de etilo (3 x 30 ml) y se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄) y evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2,08 g).
- LRMS (electrospray): m/z [M+H]⁺ 212.

PREPARACIÓN 43

N-[(1S)-1-(3-fluorofenil)-3-oxopropil]acetamida

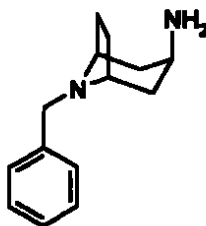


- Se añadió en varias porciones un complejo de trióxido de azufre y piridina (37,7 g, 237 mmoles) a lo largo de 20 minutos a una solución fría (0°C) agitada de N-[(1S)-1-(3-fluorofenil)-3-hidroxipropil]acetamida (25 g, 118 mmoles), DMSO (16,5 ml, 233 mmoles) y trietilamina (33 ml, 237 mmoles) en diclorometano (240 ml). Después de dos horas agitando a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a presión reducida y se aplicó el residuo directamente a una columna de gel de sílice. Eluir con un sistema en gradiente comenzando con acetato de etilo : diclorometano (50:50 en volumen) luego acetato de etilo : diclorometano (80:20 en volumen) y finalmente acetato de etilo dio lugar al compuesto del título como un aceite incoloro que solidificó al reposar (13,9 g).
- NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 9,75 (1H, s), 7,30 (1H, m), 7,10-6,90 (3H, m), 6,40 (1H, br s), 5,50 (1H, m), 3,05 (1H, dd), 2,90 (1H, dd), 2,00 (3H, s) ppm.
- LRMS (electrospray): m/z [M+H]⁺ 210.

177
178

PREPARACIÓN 44

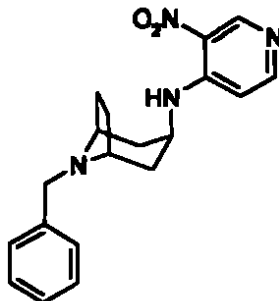
Endo-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilamina



Se disolvió hemihidrato de dihidrocloruro de *endo*-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilamina (100 g, 0,34 moles) en agua (300 ml) y acetato de etilo (500 ml). Se ajustó el pH de la capa acuosa a pH 10 mediante la adición de hidróxido sódico 10 M (70 ml), dando como resultado una exoterma de 5°C. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos y se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (500 ml). Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con agua (300 ml), y se concentraron a presión reducida hasta dar un aceite amarillo pálido que contenía trazas de acetato de etilo, 64,9 g, rendimiento del 90%.
LRMS (Electrospray): $m/z = 217,2$ (MH^+)

PREPARACIÓN 45

15 Endo-8-bencil-N-(3-nitro-4-piridil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilamina



Se formó una suspensión con la sal del 4-etoxi-3-nitropiridina.hidrocloruro (135,3 g, 0,661 moles) en alcohol *tert*-amílico (390 ml) a temperatura ambiente bajo una cobertura de nitrógeno. Se añadió a la mezcla de reacción 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (192,1 g, 1,26 moles), seguido de una solución del compuesto del título de la preparación 44 (130 g, 0,601 moles) en alcohol *tert*-amílico (260 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante 4,5 horas. Se enfrió la solución hasta temperatura ambiente y se agitó la espesa suspensión amarilla resultante a temperatura ambiente durante 12 horas y adicionalmente a 5°C durante 2 horas. Se separó el sólido mediante filtración y se secó en un horno a presión reducida

278
179

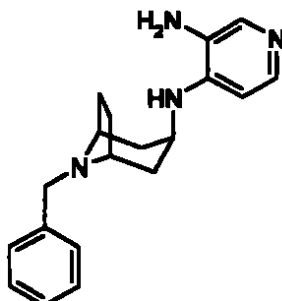
a 50°C durante toda la noche, para dar el compuesto del título, 132,8 g, rendimiento del 91%.

LRMS (Electrospray): $m/z = 339,3$ (MH^+)

5

PREPARACIÓN 46

N4-(endo-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)piridin-3,4-diamina



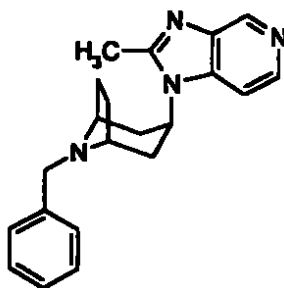
Se formó una suspensión con el compuesto del título de la Preparación 45 (150,0 g, 0,123 moles) en metanol (750 ml). Se añadió un 10% en peso de paladio al 5% sobre carbono (15,0 g). Se agitó la mezcla en atmósfera de hidrógeno a 3,5 kg/cm², 25°C durante 2,5 horas. Se tomó una muestra y el análisis mediante tlc mostró que la reacción se había completado. Se filtró la reacción a través de ArbocelTM (ayuda para la filtración) y el tarugo de filtro se lavó con metanol (750 ml). Se evaporó el metanol a presión reducida y se reemplazó con acetato de etilo (1,5 l) para dejar un volumen total de acetato de etilo de 300 ml. Se granuló la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y adicionalmente a 0°C durante 1 hora. Se separó el sólido por filtración y se lavó con acetato de etilo (75 ml) y se secó en un horno a presión reducida, a 50°C durante toda la noche, para dar el compuesto del título como un sólido blanco, 105,6 g, 78%.

20 LRMS (Electrospray): $m/z = 309,3$ (MH^+)

PREPARACIÓN 47

1-(endo-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina

179
180



Se formó una suspensión con el compuesto del título de la Preparación 48 (32,0 g, 0,103 moles) en tolueno (96 ml) a temperatura ambiente bajo una cobertura de nitrógeno. Se añadieron anhídrido acético (64 ml) y ácido acético (160 ml) dando como resultando una exoterma de 10°C. Se calentó la mezcla a reflujo durante toda la noche. Se tomó una muestra para el análisis por tlc, que mostró que la reacción se había completado. Se dejó que la solución de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente. Se separaron el ácido acético y el tolueno a presión reducida para dar un aceite pardo. Se disolvió el aceite en diclorometano (320 ml) y agua (160 ml) para dar una solución con dos fases. Se ajustó el pH de la capa acuosa a pH 10 mediante la adición de hidróxido sódico 10 M. Se separaron las capas y se lavó la capa acuosa con diclorometano (160 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua (240 ml) y se concentraron a presión reducida, reemplazando con acetato de etilo (320 ml) para dejar aproximadamente 96 ml de acetato de etilo. La suspensión resultante se granuló a 0°C durante 15 minutos. Se añadió heptano (96 ml), y se granuló la muestra a 0°C durante 2 horas. Se recogió por filtración el sólido beis, se lavó con acetato de etilo/heptano 1:1 (32 ml) y se secó en un horno a presión reducida, a 50°C durante toda la noche, para dar el compuesto del título, 30 g, 88%.

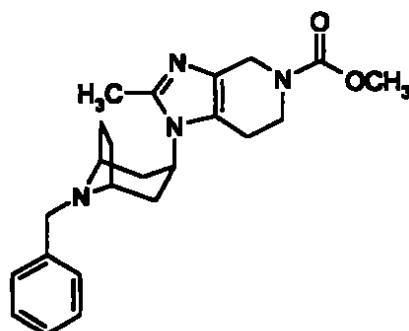
LRMS (Electrospray): $m/z = 333,3$ (MH^+)

20

PREPARACIÓN 48

1-(endo-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo

180
181

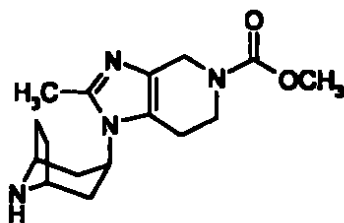


Se formó una suspensión con el compuesto del título de la Preparación 47 (59,0 g, 0,177 moles) en etanol (280 ml) y agua (15 ml) a temperatura ambiente bajo una cobertura de nitrógeno. Se enfrió la mezcla a -70°C . Se añadió cloroforniato de metilo (16,5 ml, 0,213 moles) a lo largo de 10 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -50°C . Se enfrió la reacción a -70°C y se agitó durante 45 minutos. Se añadió borohidruro de litio como una solución 2 M en tetrahidrofurano (107 ml, 0,213 moles) a lo largo de 15 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de -40°C . Se tomó una muestra para el análisis por tlc, que mostró que la reacción se había completado. Se dejó que la mezcla se atemperara hasta -20°C . Durante este tiempo se observó el desprendimiento de gases. Se añadió agua (295 ml) dejando que la mezcla se atemperara hasta alcanzar la temperatura del ambiente y se agitó durante 15 minutos. Se añadió diclorometano (590 ml) y se separó la solución resultante con dos fases. La capa acuosa se reextrajo con diclorometano (295 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico (148 ml). Se separó el diclorometano a presión reducida, reemplazándolo con acetato de etilo (590 ml) para dejar un volumen total de acetato de etilo de 118 ml. Se granuló la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 1,5 horas, luego adicionalmente a 0°C durante 1 hora. Se recogió por filtración el sólido, se lavó con acetato de etilo (30 ml) y se secó en un horno a presión reducida a 50°C durante toda la noche, para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino, 61,6 g, 89%. LRMS (Electrospray): $m/z = 393,4$ (MH^+)

PREPARACIÓN 49

1-(endo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo

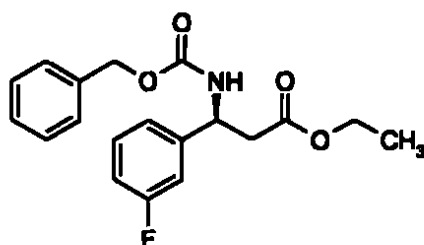
181
182



Se formó una suspensión con el compuesto del título de la Preparación 48 (161,7 g, 0,412 moles) en metanol (1,62 l) a temperatura ambiente. Se añadió un 10% en peso de paladio al 5% sobre carbono (16,2 g). Se agitó la mezcla en atmósfera de hidrógeno a 3,5 kg/cm², 50°C, durante toda la noche. Se tomó una muestra para el análisis por tlc, que mostró que la reacción se había completado. Se filtró la mezcla de reacción a través de ArbocelTM (ayuda para la filtración) y se lavó el tarugo de filtro con metanol (1,0 l). Se separó el metanol a presión reducida, reemplazándolo con acetato de etilo (1,62 l) y luego se concentró hasta sequedad, para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido, 118,6 g, 95%.
LRMS (Electrospray): m/z = 305,3 (MH⁺)

PREPARACIÓN 50

(S)-3-(benciloxycarbonil)amino-3-(3-fluorofenil)propanoato de etilo



15

Se formó una suspensión con hidrocloreuro de (S)-3-amino-3-(3-fluorofenil)propanoato de etilo (1,0 kg, 4,04 moles) en acetato de etilo (5,0 l) a temperatura ambiente. Se añadieron una solución saturada de carbonato sódico (5,0 l) y agua (5,0 l). Se enfrió la solución con dos fases resultante a 10°C. Se añadió a la mezcla cloroformato de bencilo (605 ml, 1,05 moles) manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Se agitó la mezcla a 20°C durante 20 minutos. Se tomó una muestra y se analizó por HPLC, lo que mostró que la reacción se había completado. Se ajustó el pH de la capa acuosa a pH 9 mediante la adición de carbonato sódico saturado. Se separaron las fases. Se extrajo la capa acuosa adicionalmente con acetato de etilo (5,0 l). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con agua (5,0 l). Se separó el

25

182
183

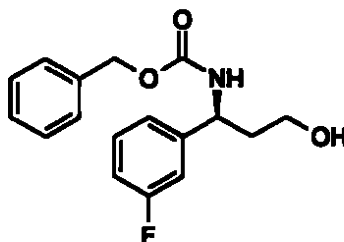
acetato de etilo a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco ceroso, 1,39 kg, 100%.

LRMS (Electrospray): $m/z = 346,3$ (MH^+)

5

PREPARACIÓN 51

(S)-1-(3-fluorofenil)-3-hidroxiopropilcarbamato de bencilo



Se disolvió el compuesto del título de la Preparación 50 (13,95 g, 0,404 moles) en tetrahidrofurano (98 ml) a temperatura ambiente bajo una cobertura de nitrógeno.

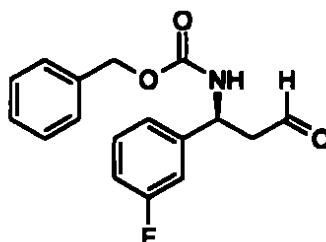
- 10 Se añadió borohidruro sódico, dando como resultado una exoterma de 10°C. Se calentó la reacción hasta 50°C y se añadió metanol (3,3 ml, 0,0808 moles) a lo largo de 5 minutos manteniendo la temperatura a 50°C. Se observó algo de desprendimiento de gas y formación de espuma. La reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Se tomó una muestra y se analizó por HPLC, lo que mostró que la
- 15 reacción se había completado. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió hidróxido sódico 2 M (98 ml) y se agitó la solución resultante con dos fases durante 15 minutos. Se separaron las fases. Se extrajo la capa acuosa adicionalmente con tetrahidrofurano (50 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico (70 ml). Se separó el tetrahidrofurano a presión
- 20 reducida y se reemplazó con acetato de etilo (70 ml). Se concentró la solución de acetato de etilo hasta sequedad a presión reducida para separar azeotrópicamente cualquier resto de agua. El compuesto del título se aisló como un sólido blanco ceroso. LRMS (Electrospray): $m/z = 304,2$ (MH^+)

25

PREPARACIÓN 52

(S)-1-(3-fluorofenil)-3-hidroxiopropilcarbamato de bencilo

183
184

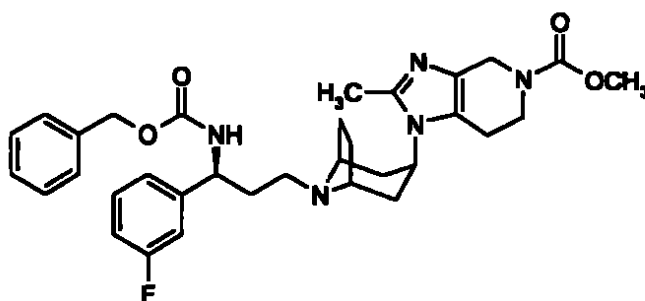


Se disolvió el compuesto del título de la Preparación 51 (165,0 g, 0,72 moles) en acetato de etilo (1,65 l) a temperatura ambiente bajo una cobertura de nitrógeno. Se añadieron agua (803 ml), bicarbonato sódico (175 g, 2,10 moles), TEMPO (1,13 g, 0,0072 moles) y bromuro sódico (76,1 g, 0,74 moles). Se enfrió la mezcla a 5°C. Se añadió una solución de hipoclorito sódico (1,62 M, 469 ml, 0,76 moles) a lo largo de una hora manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se agitó la mezcla con dos fases durante 20 minutos. Se tomó una muestra para el análisis por tlc, que mostró que la reacción se había completado. Se separaron las fases. Se extrajo la capa acuosa adicionalmente con acetato de etilo (401 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con una solución de hidrogenosulfato de potasio al 10% en peso (803 ml), seguida de una solución de tiosulfato sódico al 10% en peso (401 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (401 ml). Durante el lavado con hidrogenosulfato de potasio se observó formación de espuma y desprendimiento de gas. El acetato de etilo se separó a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo, 139,3 g, 89%.

LRMS (Electrospray): $m/z = 302,2$ (MH^+)

PREPARACIÓN 53

20 1-(endo-8-((3S)-3-[benciloxicarbonil]amino)-3-(3-fluorofenil)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo



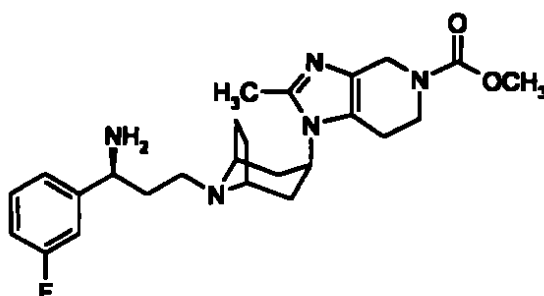
Se formó una suspensión con el compuesto del título de la Preparación 49 (3,20 g, 0,0105 moles) y triacetoxiborohidruro sódico (3,35 g, 0,0158 moles) en acetato

184
185

- de etilo (35 ml) a temperatura ambiente bajo una cobertura de nitrógeno. Se añadió el compuesto del título de la Preparación 52 (3,48 g, 0,0116 moles) como una solución en tetrahidrofurano (7 ml) a lo largo de 15 minutos. La mezcla se agitó durante toda la noche. Se tomó una muestra para el análisis por tlc, que mostró que la reacción se había completado. Se añadió hidróxido sódico 2 M (14 ml) a lo largo de 5 minutos. Se ajustó el pH de la capa acuosa de la solución resultante con dos fases a pH 10, mediante la adición de hidróxido sódico 10 M (7,5 ml). Se separaron las fases. Se lavó la capa orgánica con agua (17, 5ml). El acetato de etilo se separó a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo, 5,3 g, 77%.
- 10 LRMS (Electrospray): $m/z = 590,5$ (MH^+)

PREPARACIÓN 54

1-(endo-8-[(3S)-3-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo



- 15 Se disolvió el compuesto del título de la Preparación 53 en metanol (26,5 ml). Se añadió hidróxido de paladio al 10% en peso (0,53 g). Se agitó la mezcla en atmósfera de hidrógeno a $3,5 \text{ kg/cm}^2$, a temperatura ambiente durante 4 horas. Se tomó una muestra y el análisis por tlc mostró que la reacción se había completado. Se filtró la mezcla de reacción a través de ArboceTM (ayuda para la filtración) y se lavó el tarugo de filtro con metanol (26,5 ml). El metanol se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo, 3,81 g, 93%.
- 20 LRMS (Electrospray): $m/z = 456,4$ (MH^+)

25 Actividad biológica

Se determinó la capacidad de los compuestos de la fórmula (I) para inhibir la unión de la proteína de la envuelta del HIV (gp120) a los receptores CCR5 mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 del documento EP-1.118.858-A2. Los

185
186

compuestos de la fórmula (I) exhibieron en este ensayo una potente actividad (valores de Cl_{50} nanomolares (nM)).

En particular, los compuestos de los Ejemplos 9 y 30 tuvieron ambos en este ensayo una Cl_{50} de 7 nM; el compuesto del Ejemplo 17 tuvo una Cl_{50} de 15 nM; el compuesto del Ejemplo 33 tuvo una Cl_{50} de 23 nM; y el compuesto del Ejemplo 44 tuvo una Cl_{50} de 14 nM.

Datos de Difracción de Rayos X por Polvo (PXRD)

10 Monohidrato de 1-(endo-8-[(3S)-3-acetamido-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo

Se obtuvo el patrón de PXRD del compuesto del título, preparado de la misma manera que el compuesto del Ejemplo 44, utilizando un difractómetro Siemens D5000 ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) a lo largo de un intervalo angular de 2θ de $2-55^\circ$ con un tamaño de paso de $0,02^\circ$. En cada paso se recogieron los datos durante 5 segundos. Las posiciones de los picos se determinaron mediante el uso de polvo de silicio (15% en peso) como estándar interno de referencia (Tabla 1).

20 Tabla 1. Datos de picos de PXRD del compuesto del título

2-Theta °	Intensidad %	2-Theta °	Intensidad %	2-Theta °	Intensidad %	2-Theta °	Intensidad %
7,141	3,0	19,096	40,9	27,937	7,4	38,454	6,4
9,087	11,3	19,589	10,2	28,397	11,4	39,117	12,5
11,666	5,2	20,624	100,0	28,737	15,0	41,619	10,4
12,719	25,4	21,516	47,6	29,179	24,3	41,857	11,3
13,027	23,4	22,208	21,6	30,007	21,1	43,324	8,0
14,107	11,9	23,210	36,1	30,947	5,4	44,002	8,8
14,475	29,4	23,419	27,5	31,941	11,0	45,309	10,8
15,530	15,4	24,310	12,3	32,631	17,7	47,667	7,1
15,935	20,7	24,968	13,6	33,402	5,6	49,618	8,4
17,191	7,7	26,241	25,7	34,808	9,0	51,032	7,0
17,522	11,6	26,674	13,9	36,010	8,3	52,670	7,2
17,923	41,2	26,959	12,9	36,910	10,6		
18,137	21,9	27,505	5,4	37,746	9,6		

186
187

Los patrones de PXRD de los compuestos de los Ejemplos 44 y 45 fueron ambos consistentes con los datos de PXRD anteriores.

Ejemplos 48-49

- 5 Se calcularon simulaciones de patrones de PXRD que implicaban ángulos 2-theta e intensidades relativas a partir de estructuras monocristalinas utilizando el Módulo del Cristal de Difracción de Cerio². Los parámetros de simulación fueron:

Longitud de onda = 1,54178 Å

Factor de polarización = 0,5

- 10 Tamaño del microcristal = 500 x 500 x 500 Å

Forma de pico lorentziana

Los picos principales (en grados de 2-theta) de los patrones simulados de PXRD aparecen listados en las tablas (2-5).

- 15 Tabla 2. Datos de los picos de PXRD simulada del compuesto del Ejemplo 48

2-Theta °	Intensidad %	2-Theta °	Intensidad %	2-Theta °	Intensidad %	2-Theta °	Intensidad %
6,768	78,1	20,070	98,8	28,976	18,9	35,551	8,4
10,076	21,7	20,799	39,1	27,494	7,3	37,152	5,8
10,671	38,9	21,100	21,9	27,941	16,5	37,380	5,9
11,054	17,3	21,581	58,5	28,641	20,3	38,287	9,4
13,079	8,7	22,527	23,0	28,944	7,8	38,457	8,2
13,801	6,4	22,894	30,2	29,302	8,3	38,937	12,3
15,807	5,6	23,341	45,6	29,950	6,7	39,495	7,0
16,552	21,4	23,740	6,0	30,480	17,5	39,929	5,7
16,975	80,7	24,723	8,2	31,088	9,6	40,793	5,0
17,331	25,5	25,225	18,4	31,695	5,6	42,526	5,2
17,848	38,9	25,498	17,2	32,905	8,1	42,986	7,5
18,422	55,2	25,966	22,2	33,362	10,1	44,638	5,2
18,880	100,0	26,312	8,6	33,520	9,7	47,791	6,5
19,424	24,7	26,782	13,3	35,040	9,1		

187
188

Tabla 3. Datos de los picos de PXRD simulada del compuesto del Ejemplo 47

2-Theta °	Intensidad %	2-Theta °	Intensidad %	2-Theta °	Intensidad %	2-Theta °	Intensidad %
8,859	22,5	18,377	11,3	24,906	12,7	32,685	7,8
8,823	8,9	18,881	34,0	25,259	5,1	33,583	8,4
10,277	16,1	19,342	100,0	25,602	4,0	33,792	6,7
10,516	14,9	19,860	16,4	27,245	4,7	34,511	6,6
11,541	22,6	20,644	19,4	28,000	4,8	36,022	6,5
12,802	8,5	21,281	23,6	28,431	23,0	36,456	7,1
13,851	4,3	21,586	14,9	28,913	12,3	39,229	5,7
14,260	7,8	21,860	5,7	29,552	13,4	45,114	5,2
16,418	27,4	22,672	29,7	31,333	8,5	51,277	4,2
16,950	74,0	23,179	5,4	32,057	4,3		
17,688	6,5	23,522	16,1	32,221	4,4		

Tabla 4. Datos de los picos de PXRD simulada del compuesto del Ejemplo 48

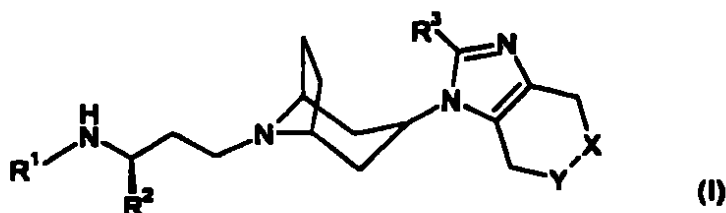
2-Theta °	Intensidad %	2-Theta °	Intensidad %	2-Theta °	Intensidad %	2-Theta °	Intensidad %
6,870	33,0	18,893	100,0	25,720	4,0	31,551	7,2
8,908	6,4	19,591	26,1	26,301	7,1	32,016	6,8
10,463	14,8	20,103	31,3	26,571	8,6	32,824	4,4
10,761	9,0	20,790	18,3	27,922	4,7	33,478	6,4
11,656	5,3	21,570	32,3	28,174	6,2	34,280	4,7
12,966	4,1	22,094	4,3	28,612	6,1	34,483	7,2
14,787	5,9	22,823	15,3	29,016	6,6	34,750	5,6
16,422	6,5	23,207	23,7	29,494	6,9	37,504	6,1
16,720	21,0	23,849	6,9	30,387	13,3	39,705	5,2
17,026	60,7	24,909	12,4	30,642	9,6	42,797	5,2
18,400	6,9	25,531	5,1	31,231	4,4	43,416	4,5

Tabla 5. Datos de los picos de PXRD simulada del compuesto del Ejemplo 48

2-Theta °	Intensidad %	2-Theta °	Intensidad %	2-Theta °	Intensidad %	2-Theta °	Intensidad %
6,842	41,9	20,053	87,5	27,171	16,9	35,373	5,7
10,061	32,0	20,736	38,1	27,442	6,3	35,603	10,1
10,637	41,0	21,016	20,3	28,073	13,4	37,352	7,1
11,082	23,9	21,233	19,4	28,661	27,1	38,531	5,9
13,212	9,4	21,616	47,3	29,231	10,5	38,843	8,6
13,772	10,3	22,707	24,8	29,941	7,2	39,387	5,1
15,818	11,1	23,300	29,6	30,155	5,8	39,766	7,4
16,640	14,3	23,500	20,9	30,568	11,8	39,971	7,3
17,233	74,4	23,920	9,3	30,740	7,3	40,734	5,5
17,583	44,5	24,060	12,5	31,177	7,6	43,118	7,1
17,812	42,4	24,680	10,6	31,761	7,1	45,533	5,3
18,426	42,3	25,651	16,6	33,104	6,3	46,554	6,6
18,824	100,0	25,990	17,8	33,450	9,7	51,453	5,3
19,352	15,7	26,613	8,9	33,894	6,7		
19,648	24,3	27,052	19,3	35,038	5,6		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



- 5 o una de sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables en el que:

X e Y se seleccionan entre CH₂ y NR⁴ de forma que de X e Y uno de ellos es CH₂ y el otro es NR⁴

- 10 R¹ y R⁴ son independientemente R⁵; COR⁵; CO₂R⁵; CONR⁶R⁷; SO₂R⁵; o (alquilen de C₁₋₆)fenilo, en el que el fenilo está sustituido con de 0 a 3 átomos o grupos seleccionados entre alquilo de C₁₋₆, alquil de C₁₋₆-carbonilo, alcoxi de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, halógeno, CF₃, OH, CN, NR⁶R⁷, CO₂R⁷ o CONR⁶R⁷;

R² es un fenilo sustituido con de 0 a 3 átomos o grupos seleccionados entre alquilo de C₁₋₆, alquil de C₁₋₆-carbonilo, alcoxi de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, halógeno, CF₃, OH, CN, NR⁶R⁷, CO₂R⁷ o CONR⁶R⁷;

- 15 R³ es un alquilo de C₁₋₄ sustituido con de 0 a 3 átomos de flúor;

- 20 R⁵ es un alquilo de C₁₋₆; alquenilo de C₂₋₆; alquinilo de C₂₋₆; cicloalquilo de C₃₋₇; un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros; o un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros; en el que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo están sustituidos con de 0 a 3 átomos o grupos seleccionados entre oxo, halógeno, CF₃, OR⁷, CN, NR⁶R⁷, COR⁷, CO₂R⁷ o CONR⁶R⁷; en el que dichos heterociclos contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados entre N, O o S; y en el que dichos heterociclos están sustituidos con de 0 a 3 átomos o grupos seleccionados entre alquilo de C₁₋₆, alquil de C₁₋₆-carbonilo, alcoxi de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, halógeno, CF₃, OH, CN, NR⁶R⁷, COR⁷, CO₂R⁷ o CONR⁶R⁷;

- 25 R⁶ es H o R⁵;

R⁷ es H o un alquilo de C₁₋₆;

- 30 o, cuando R⁶ y R⁷ están ambos unidos al mismo átomo de N, NR⁶R⁷ puede representar también un heterociclo de 5 a 7 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático, que contiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N o S.

196
191

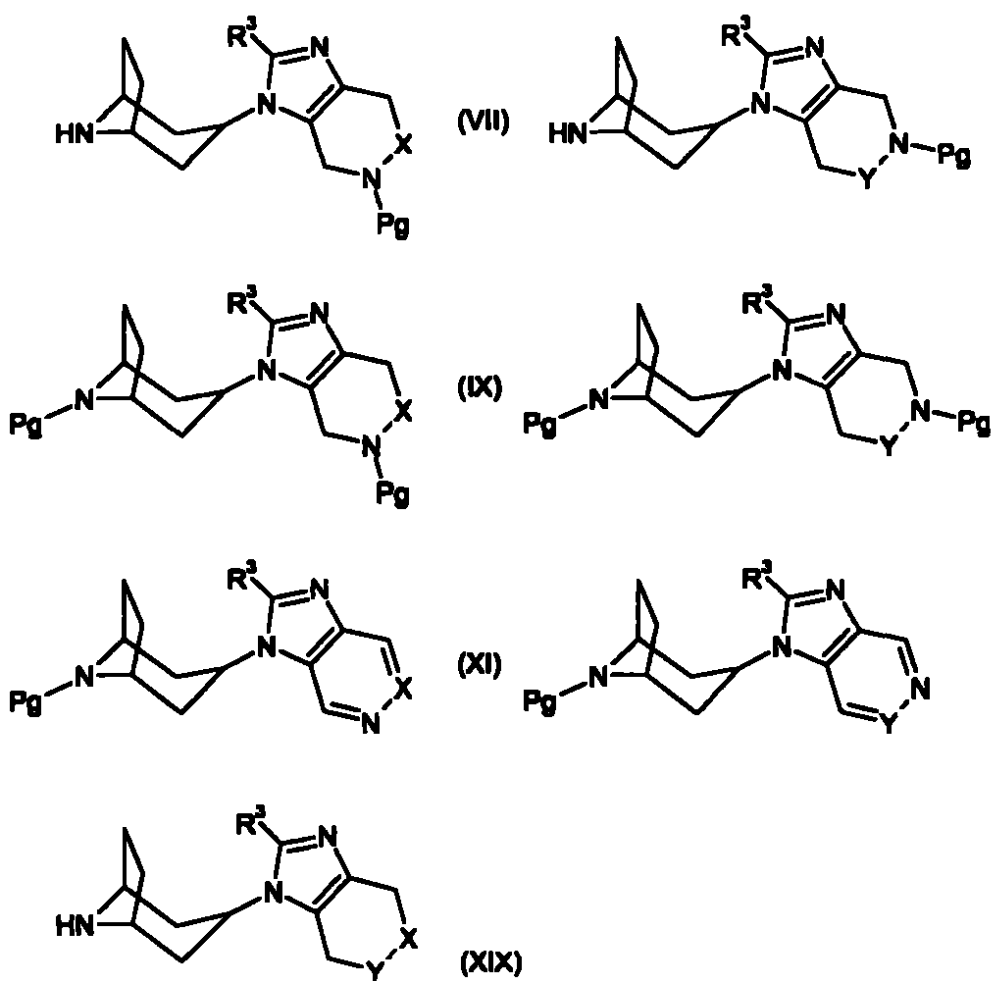
2. Un compuesto como el definido en la reivindicación 1, en el que X es CH₂, NH, N-alquilo de C₁₋₄, NCH₂fenilo, NCO-alquilo de C₁₋₄ sustituido con de 0 a 3 átomos de flúor, NCO₂-alquilo de C₁₋₄ o NSO₂-alquilo de C₁₋₂.
- 5
3. Un compuesto como el definido en la reivindicación 1, en el que X es CH₂, NCO-alquilo de C₁₋₂ sustituido con de 0 a 3 átomos de flúor o NCO₂-alquilo de C₁₋₄.
4. Un compuesto como los definidos en cualquier reivindicación precedente, en el que X es CH₂, NCO-alquilo de C₁₋₂ o NCO₂-alquilo de C₁₋₂.
- 10
5. Un compuesto como los definidos en cualquier reivindicación precedente, en el que Y es CH₂, NH, N-alquilo de C₁₋₆, N(alquilen de C₁₋₆)fenilo, NCO-alquilo de C₁₋₆ sustituido con de 0 a 3 átomos de flúor, NCO₂-alquilo de C₁₋₆ o NSO₂-alquilo de C₁₋₆.
- 15
6. Un compuesto como los definidos en cualquier reivindicación precedente, en el que Y es CH₂, NH, N-alquilo de C₁₋₄, N(alquilen de C₁₋₄)fenilo, NCO-alquilo de C₁₋₄ sustituido con de 0 a 3 átomos de flúor, NCO₂-alquilo de C₁₋₄ o NSO₂-alquilo de C₁₋₄.
- 20
7. Un compuesto como los definidos en cualquier reivindicación precedente, en el que Y es CH₂, NH, N-alquilo de C₁₋₄, NCH₂fenilo, NCO-alquilo de C₁₋₄ sustituido con 0 ó 3 átomos de flúor, NCO₂-alquilo de C₁₋₄ o NSO₂-alquilo de C₁₋₂.
8. Un compuesto como los definidos en cualquier reivindicación precedente, en el que Y es CH₂, NCO-alquilo de C₁₋₂, o NCO₂-alquilo de C₁₋₂.
- 25
9. Un compuesto como los definidos en cualquier reivindicación precedente, en el que R¹ es COR⁵ o CO₂R⁵ y R⁵ es un alquilo de C₁₋₆ sustituido con de 0 a 3 átomos de flúor, cicloalquilo de C₃₋₇ sustituido con de 0 a 3 átomos de flúor, alcoxi de C₁₋₆ sustituido con de 0 a 3 átomos de flúor, o un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S.
- 30
10. Un compuesto como los definidos en cualquier reivindicación precedente, en el que R¹ es COR⁵ o CO₂R⁵, en el que R⁵ es un alquilo de C₁₋₄ sustituido con de 0 a 3

191
192

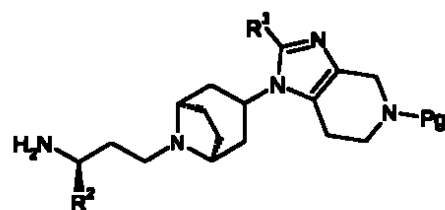
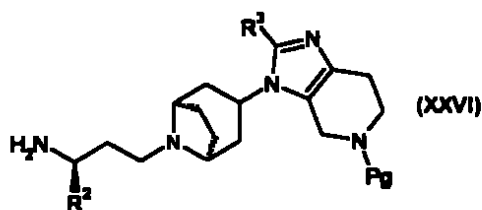
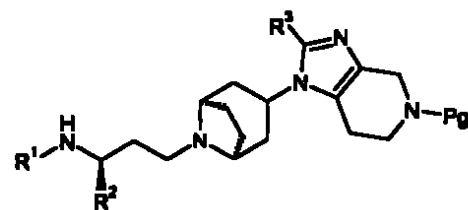
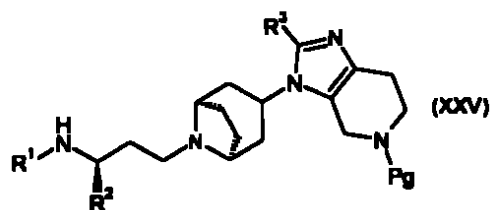
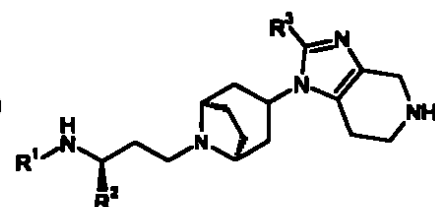
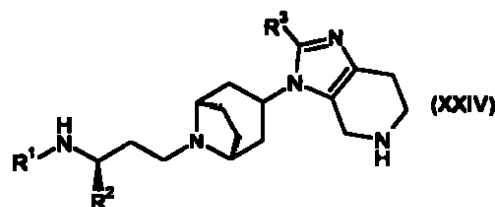
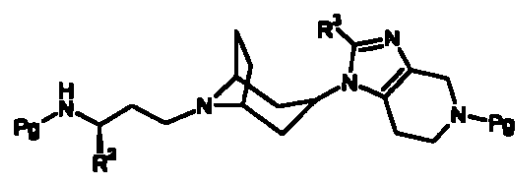
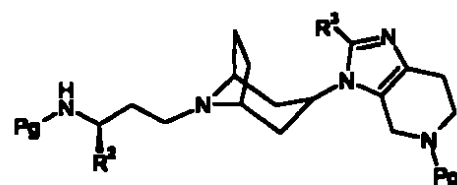
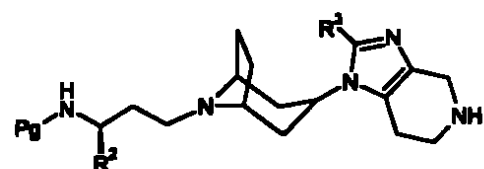
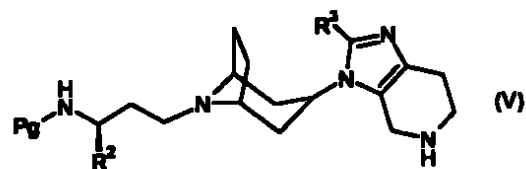
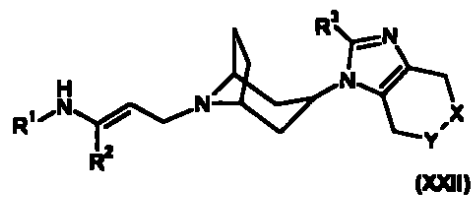
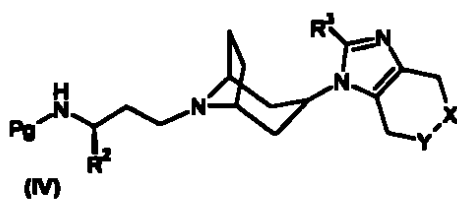
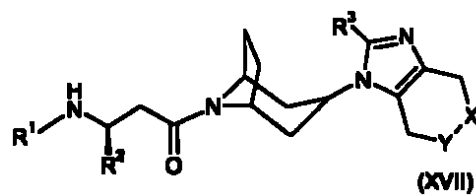
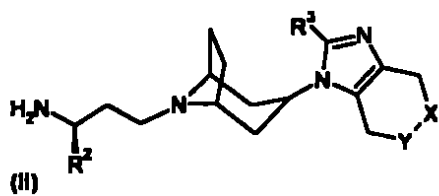
átomos de flúor, cicloalquilo de C₃₋₆ sustituido con de 0 a 3 átomos de flúor, o un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros, que contiene N, O, o S.

11. Un compuesto como los definidos en cualquier reivindicación precedente, en el
5 que R¹ es COR⁶ o CO₂R⁶ y R⁵ es un alquilo de C₁₋₃ sustituido con 0 ó 3 átomos de flúor, cicloalquilo de C₃₋₄, o un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros, que contiene O.
12. Un compuesto como los definidos en cualquier reivindicación precedente, en el
10 que R¹ es un un CO-alquilo de C₁₋₂ o un CO₂-alquilo de C₁₋₂.
13. Un compuesto como los definidos en cualquier reivindicación precedente, en el que R² es un fenilo sustituido con 0 ó 3 átomos de flúor.
14. Un compuesto como los definidos en cualquier reivindicación precedente, en el
15 que R² es un fenilo sustituido con 0 ó 1 átomos de flúor.
15. Un compuesto como los definidos en cualquier reivindicación precedente, en el
20 que R² es un fenilo mono-fluoro-sustituido.
16. Un compuesto como los definidos en cualquier reivindicación precedente, en el
que R³ es un alquilo de C₁₋₄.
17. Un compuesto como los definidos en cualquier reivindicación precedente, en el
25 que R³ es un metilo.
18. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, junto con uno o más excipientes, diluyentes o
30 vehículos farmacéuticamente aceptables.
19. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, que incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales.

20. Un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para su uso como un medicamento.
- 5 21. El uso de un compuesto de la fórmula (I) o de una de sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una alteración en la que la está implicada la modulación de los receptores CCR5.
- 10 22. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la alteración es una infección por el HIV, una infección por un retrovirus genéticamente relacionado con el HIV, SIDA, o una enfermedad inflamatoria.
- 15 23. Un método para el tratamiento de un mamífero que padece una alteración en la que está implicada la modulación de los receptores CCR5, que comprende tratar dicho mamífero con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.
- 20 24. Un método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 23, en el que la alteración es una infección por el HIV, una infección por un retrovirus genéticamente relacionado con el HIV, SIDA, o una enfermedad inflamatoria.
- 25 25. Un compuesto de la fórmula (VII), (IX), (XI) o (XIX) en el que X, Y y R³ son como los definidos en la reivindicación 1 para un compuesto de la fórmula (I), y Pg es un grupo protector de un amino.



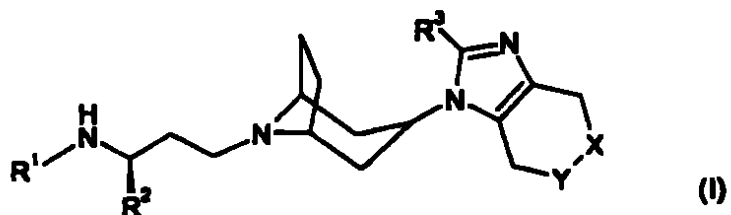
26. Un compuesto de la fórmula (II), (IV), (V), (VI), (XVII), (XXII), (XXIV), (XXV) o
5 (XXVI), en el que X, Y, R¹, R² y R³ son como los definidos en la reivindicación 1 para un compuesto de la fórmula (I), y Pg es un grupo protector de un amino.



195
196

RESUMEN

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I)



5 en la que X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definió anteriormente en la presente memoria.

Los compuestos de la presente invención son moduladores, especialmente antagonistas, de la actividad de los receptores CCR5 de quimioquinas. Los moduladores del receptor CCR5 pueden ser útiles para el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias y situaciones con inflamaciones, y para el tratamiento de la infección por el HIV-1 y retrovirus genéticamente relacionados.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

196
197

Applicant's or agent's file reference PC22053A		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)	
International application No. PCT/IB 03/01220	International filing date (day/month/year) 31.03.2003	Priority date (day/month/year) 08.04.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D451/04, A61K31/46, A61P29/00			
Applicant PFIZER LIMITED et al.			
1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet. ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of 2 sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 09.05.2003		Date of completion of this report 27.07.2004	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized Officer Herz, C Telephone No. +49 89 2399-8275 	

197
1018

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB 03/01220**

I. Basis of the report

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

Description, Pages

1-113 as originally filed

Claims, Numbers

9 (part), 10-26 as originally filed

1-8, 9 (part) received on 24.05.2004 with letter of 24.05.2004

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

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

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

6. Additional observations, if necessary:

198
199

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/B 03/01220**

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-26
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-26
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-26
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB 03/01220

Due to the invariable presence of a piperidino-condensed imidazole substituent at the 3-position of the tropane moiety the claimed compounds are considered to be novel vis-à-vis the state of the art as represented by the documents cited in the Search Report.

With regard to this state of the art an inventive step can be acknowledged since, for the compounds claimed, the condensation of an imidazole moiety to a piperidine ring constitutes a substantial structural difference not being obvious to a person skilled in the art.

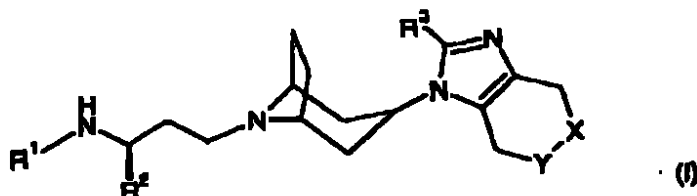
PCS22053A

201

Claims

1. A compound of formula (I)

5



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivatives thereof wherein:

- 10 X and Y are selected from CH₂ and NR⁴ such that one of X and Y is CH₂ and the other is NR⁴;

R¹ and R⁴ are independently R⁵; COR⁵; CO₂R⁵; CONR⁶R⁷; SO₂R⁵; or (C₁₋₆ alkylene)phenyl, wherein phenyl is substituted by 0 to 3 atoms or groups selected from C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylcarbonyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxy carbonyl, halogen, CF₃, OH, CN, NR⁶R⁷, COR⁷, CO₂R⁷ or CONR⁶R⁷;

- 15 R² is phenyl substituted by 0 to 3 atoms or groups selected from C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylcarbonyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxy carbonyl, halogen, CF₃, OH, CN, NR⁶R⁷, CO₂R⁷ or CONR⁶R⁷;

R³ is C₁₋₄ alkyl substituted by 0 to 3 fluorine atoms;

- 20 R⁵ is C₁₋₆ alkyl; C₂₋₆ alkenyl; C₂₋₆ alkynyl; C₃₋₇ cycloalkyl; a 5 or 6-membered aromatic heterocycle; or a 4 to 7-membered saturated heterocycle; wherein said alkyl, alkenyl, alkynyl and cycloalkyl are substituted by 0 to 3 atoms or groups selected from oxo, halogen, CF₃, OR⁷, CN, NR⁶R⁷, COR⁷, CO₂R⁷ or CONR⁶R⁷; wherein said heterocycles contain one to three heteroatoms selected from N, O or S; and wherein said heterocycles are substituted by 0 to 3 atoms or groups selected from C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylcarbonyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxy carbonyl, halogen, CF₃, OH, CN, NR⁶R⁷, COR⁷, CO₂R⁷ or CONR⁶R⁷;

- 25 R⁶ is H; C₁₋₆ alkyl; C₂₋₆ alkenyl; C₂₋₆ alkynyl; C₃₋₇ cycloalkyl; a 5 or 6-membered aromatic heterocycle; or a 4 to 7-membered saturated heterocycle; wherein said alkyl, alkenyl, alkynyl and cycloalkyl are substituted by 0 to 3 atoms or groups selected from oxo, halogen, CF₃, OR⁷, CN, COR⁷ or CO₂R⁷; wherein said heterocycles contain one to three heteroatoms selected from N, O or S; and wherein said heterocycles are substituted by 0

PCS22053A

to 3 atoms or groups selected from C₁₋₈ alkyl, C₁₋₈ alkylcarbonyl, C₁₋₈ alkoxy, C₁₋₈ alkoxy carbonyl, halogen, CF₃, OH, CN, COR⁷ or CO₂R⁷;

R⁷ is H or C₁₋₈ alkyl;

or, when R⁶ and R⁷ are both attached to the same N atom, NR⁶R⁷ may also represent a 5 to 7 membered, saturated, partially unsaturated or aromatic, heterocycle containing from 0 to 2 additional heteroatoms selected from O, N or S.

2. A compound as defined in claim 1 wherein X is CH₂, NC₁₋₄ alkyl, NCH₂phenyl, NCOC₁₋₄ alkyl substituted by 0 to 3 fluorine atoms, NCO₂C₁₋₄ alkyl or NSO₂C₁₋₂ alkyl.

3. A compound as defined in claim 1 wherein X is CH₂, NCOC₁₋₂ alkyl substituted by 0 or 3 fluorine atoms or NCO₂C₁₋₄ alkyl.

4. A compound as defined in any preceding claim wherein X is CH₂, NCOC₁₋₂ alkyl or NCO₂C₁₋₂ alkyl.

5. A compound as defined in claim 1 wherein Y is CH₂, NC₁₋₈ alkyl, N(C₁₋₈ alkylene)phenyl, NCOC₁₋₈ alkyl substituted by 0 to 3 fluorine atoms, NCO₂C₁₋₈ alkyl or NSO₂C₁₋₈ alkyl.

6. A compound as defined in claim 1 wherein Y is CH₂, NC₁₋₄ alkyl, N(C₁₋₄ alkylene)phenyl, NCOC₁₋₄ alkyl substituted by 0 to 3 fluorine atoms, NCO₂C₁₋₄ alkyl or NSO₂C₁₋₄ alkyl.

7. A compound as defined in claim 1 wherein Y is CH₂, NC₁₋₄ alkyl, NCH₂phenyl, NCOC₁₋₄ alkyl substituted by 0 or 3 fluorine atoms, NCO₂C₁₋₄ alkyl or NSO₂C₁₋₂ alkyl.

8. A compound as defined in claim 1 wherein Y is CH₂, NCOC₁₋₂ alkyl, or NCO₂C₁₋₂ alkyl.

9. A compound as defined in any preceding claim wherein R¹ is COR⁶ or CO₂R⁶ and R⁵ is, C₁₋₈ alkyl substituted by 0 to 3 fluorine atoms, C₃₋₇ cycloalkyl substituted by 0 to 3 fluorine atoms, C₁₋₈ alkoxy substituted by 0 to 3 fluorine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. application No.

PCT/IB 03/01220

202
203

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D451/04 A61K31/46 A61P29/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base used, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00 38680 A (PFIZER LIMITED) 6 July 2000 (2000-07-06) claims 1-28	1-26
Y	WO 01 90106 A (PFIZER LIMITED) 29 November 2001 (2001-11-29) claims 1-37	1-26



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 August 2003

Date of mailing of the international search report

04/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 861 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Herz, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internet application No
 PCT/IB 03/01220

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0038680	A	06-07-2000	AU 1290400 A	31-07-2000
			AU 763644 B2	31-07-2003
			AU 1675100 A	31-07-2000
			BG 105709 A	28-02-2002
			BG 105721 A	28-02-2002
			BR 9905977 A	14-01-2003
			BR 9916585 A	16-10-2001
			BR 9917007 A	30-10-2001
			CA 2350073 A1	06-07-2000
			CA 2350573 A1	06-07-2000
			CN 1331691 T	16-01-2002
			CN 1331591 T	16-01-2002
			EE 200100344 A	15-10-2002
			EE 200100345 A	16-12-2002
			EP 1013276 A1	28-06-2000
			EP 1140920 A1	10-10-2001
			EP 1140085 A1	10-10-2001
			HR 20010468 A1	28-02-2003
			HR 20010478 A1	30-06-2002
			HU 0104795 A2	29-04-2002
			HU 0104910 A2	28-10-2002
			WO 0039125 A1	06-07-2000
			WO 0038680 A1	06-07-2000
			JP 2000212159 A	02-08-2000
			JP 2002533393 T	08-10-2002
			JP 2002533461 T	08-10-2002
			NO 20013149 A	23-08-2001
			NO 20013183 A	08-08-2001
			PL 349091 A1	01-07-2002
			PL 349495 A1	29-07-2002
			SK 8752001 A3	04-02-2003
			SK 8762001 A3	04-02-2003
			TR 200101793 T2	21-12-2001
			TR 200101867 T2	21-11-2001
			TR 200200938 T2	21-05-2002
			US 6586430 B1	01-07-2003
WO 0190106	A	29-11-2001	AU 5248201 A	03-12-2001
			BG 107140 A	30-05-2003
			BR 0110955 A	03-06-2003
			CA 2408909 A1	29-11-2001
			CN 1437599 T	20-08-2003
			EP 1284974 A2	26-02-2003
			WO 0190106 A2	29-11-2001
			NO 20025227 A	31-10-2002
			US 2002013337 A1	31-01-2002

203204

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04096139 00000000 Folios: 282
Fecha (MD): 2004-09-20 11 17 30
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NUCT 411 PRESENTAC
Dependencia : 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADIADOR
PATENTE DE INVENCION		
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Descripción de la invención	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		
DISEÑO INDUSTRIAL		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		
ESQUEMA DE TRAZADO		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		

Firma Responsable Claudia de Neiva

Fecha

204
205

2020
Bogotá D C

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

Oficio N° **63339**

ASUNTO:

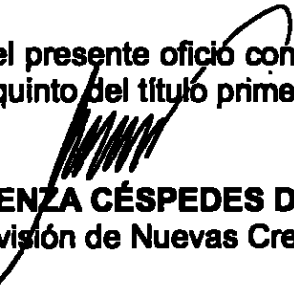
Radicación N°	04-96139
Solicitud internacional	PCT/IB03/01220
Fecha inicio fase nacional	08/11/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional. (Art. 36.2.b) del tratado PCT). Folios 200 y 201.
- El solicitante debe presentar un nuevo título, que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente (Regla 4.3 PCT, Art. 27, 27 Decisión 486, Circular Única 5.2.9).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
08 OCT 2004

202044