



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No.

04-129059

TITULO NUEVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA

CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 451/06

SOLICITANTE PFIZER PRODUCTS INC

DOMICILIO Eastern Point Road, Gton, Connecticut, 06340
E.U.A

APODERADO CARLOS R. OLARTE

BOGOTA, D.C., 28 DE DICIEMBRE DE 2004

207099

EXA. QP
45

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 PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 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: Wold 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: LAURA COOK BLUMBERG, MATTHEW FRANK BROWN, MATTHEW
MERRILL HAYWARD, CHRISTOPHER STANLEY POSS.

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos
de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/IB2003/003155

Fecha

Julio 7, 2003

Publicación Internacional No.

WO 2004/009588

Fecha

Enero 29, 2004

4

Título (54) NUEVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA.

Clasificación Internacional (51) C07D 451/06

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Julio 18, 2002

(31) Número de Solicitud

60/397,263

5

Comprobante de pago No. 96,712

Fecha

Diciembre 15, 2004

0

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.

☒

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

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:

2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: [Signature]
C.C. 79.782.747 Bt8 T.P. 74.295

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

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 96,712
FECHA : DICIEMBRE 15 DE 2004

Radicación : 04129059
Fecha (MD): 2004-12-20 18:43:06
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	33693622	14/12/2004	13,951,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER PRODUCTS 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 ejercía funciones de Vicepresidente de la Compañía Pfizer Products Inc., con sede en Groton, Connecticut, Estados Unidos.
Firma del notario

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

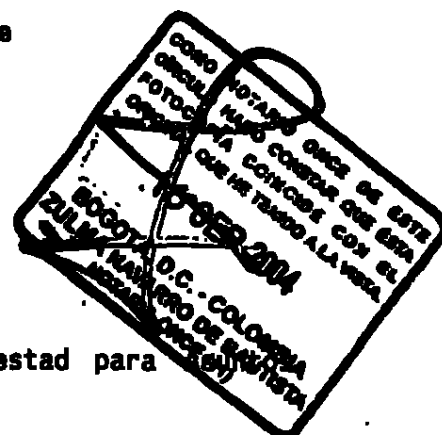
1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 0. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210435
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 archivado 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

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck 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

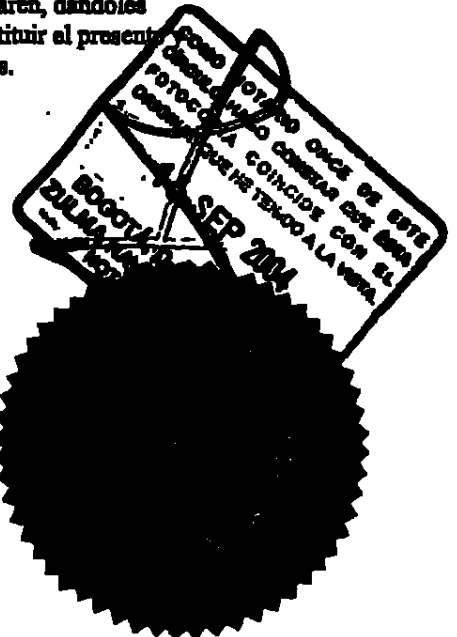
El suscrito,

Pfizer Products Inc.

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck 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
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.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 Vice President
of Pfizer Products Inc.

3. That Pfizer Products Inc.,
having its principal place of business located in
Groton, Connecticut, 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
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

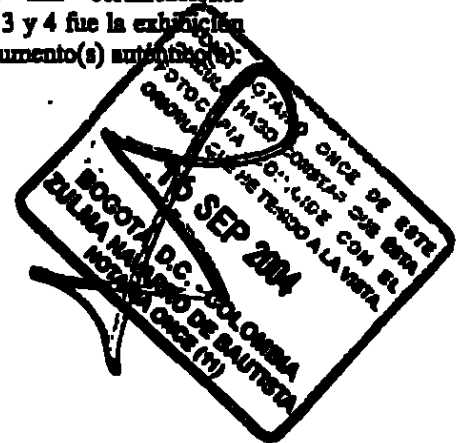
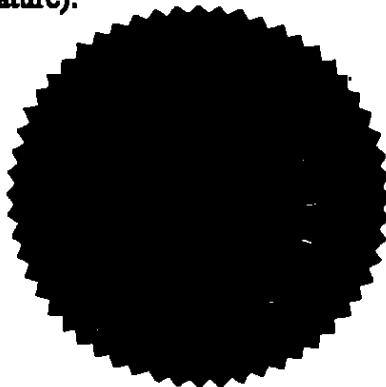
5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

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

This 14 Day Of July 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HOMER ENGALL 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/à 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/ous No **G210435**

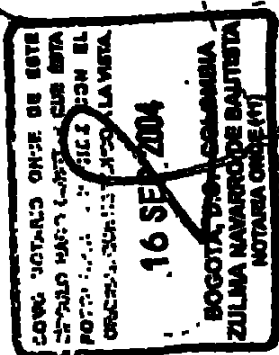
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: R. Bawden



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

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



CESION

Por contraprestación onerosa recibida por nosotros de **PFIZER PRODUCTS INC**, sociedad organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, cuya dirección completa de correo es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y cedemos a la mencionada **PFIZER PRODUCTS INC**, todo nuestro derecho, título e interés en nuestro invento para una nueva y útil mejora en "**NUEVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA**", 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 PRODUCTS INC**, de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual firmamos este documento de nuestro puño y letra.

(Fdo.) Laura Cook BLUMBERG 17 de noviembre de 2004, Groton, Connecticut, Estados Unidos de América.

(Fdo.) Matthew Frank BROWN 17 de noviembre de 2004, Groton, Connecticut, Estados Unidos de América.

(Fdo.) Matthew Merrill HAYWARD 17 de noviembre de 2004,
Groton, Connecticut, Estados Unidos de América.

(Fdo.) Christopher Stanley POSS 17 de noviembre de 2004,
Groton, Connecticut, Estados Unidos de América.

Por el presente certifico que este es el documento original.

SAMI SWADER 11.23.04

Suscrito y jurado ante mí, el 23 de noviembre de 2004,

Notario Público de Washington DC

ALBERT L. THEMES

cuyo cargo vence el 14 de junio de 2009.

(Sello)

ALBERT L. THEMES

NOTARIO PUBLICO DISTRITO DE COLUMBIA

Mi cargo vence el 14 de junio de 2009.

APOSTILLA

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

1. Distrito de Columbia
Estados Unidos de América
2. El presente documento público
Fue firmado por: ALBERT L. THEMES
3. Que actuó en su calidad de Notario Público del
Distrito de Columbia
4. Lleva el sello del mencionado Notario Público ALBERT
L. THEMES, Notario Publico, D.C.

SE CERTIFICÓ

5. En Washington D.C.
6. El 23 de noviembre de 2004
7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.
8. Bajo el Número 134413
9. Aparece el sello del Distrito de Columbia
10. Firmado por Sherryl H. Newman,



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America

ALBERT L. THEMES

2. This public document has been signed by _____

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA

ALBERT L. THEMES, PUBLIC IN AND FOR THE

4. bears the seal/stamp of DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.

23

NOVEMBER

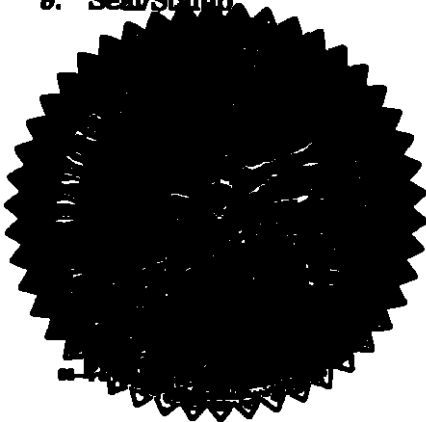
2004

6. the _____ day of _____

7. by Secretary of the District of Columbia

8. No. 134413

9. Seal/Stamp



10. Signature

Albert L. Themes

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **NOVEL PIPERIDINE DERIVATIVES** 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 PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

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

Laura Cook Blumberg 17 November 2004
Place, date and signature - Laura Cook BLUMBERG

Matthew Frank Brown 17 November 2004
Place, date and signature - Matthew Frank BROWN

Matthew Merrill Hayward 17 November 2004
Place, date and signature - Matthew Merrill HAYWARD

Christopher Stanley POSS 17 November 2004
Place, date and signature - Christopher Stanley POSS

Signed at Groton, Connecticut, USA

Subscribed and sworn to before me on this 23 day of Nov, 2008, a Notary Public
in and for the State of Maryland DC
Albert L. Thomas
Notary Public
My commission expires 6/14, 2009

ALBERT L. THOMAS
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
Commission Expires June 14, 2009

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT
SAMI A. SWANEK
11.23.04

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



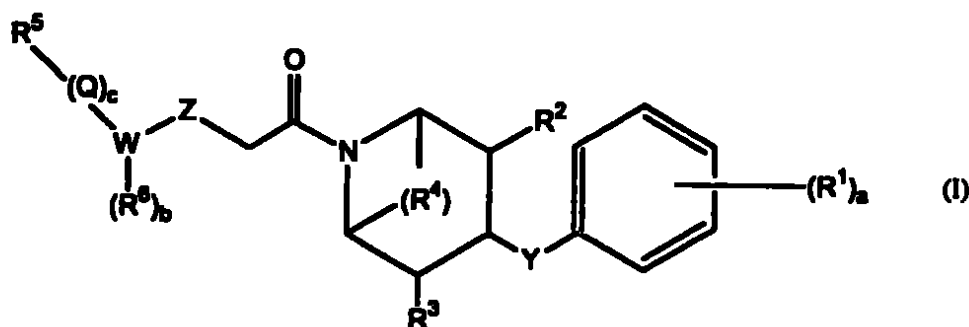
(43) International Publication Date
29 January 2004 (29.01.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/009588 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 451/06, 451/14, A61K 31/46, A61P 37/02
- (74) Agent: LUMB, J., Trevor; Pfizer Inc., 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).
- (21) International Application Number: PCT/IB2003/003155
- (22) International Filing Date: 7 July 2003 (07.07.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/397,263 18 July 2002 (18.07.2002) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventor/Applicants (for US only): BLUMBERG, Laura, Cook [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). BROWN, Matthew, Frank [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). HAYWARD, Matthew, Merrill [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). POSS, Christopher, Stanley [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (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).
- 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: BICYCLIC PIPERIDINE DERIVATIVES AS ANTAGONISTS OF THE CCR1 CHEMOKINE RECEPTOR



(57) Abstract: A compound of the formula (I) wherein a, b, c, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Q, W, Y, and Z are defined as above, useful as potent and selective inhibitors of MIP-1 α (CCL3) binding to its receptor CCR1 found on inflammatory and immunomodulatory cells (preferably leukocytes and lymphocytes).

WO 2004/009588 A1

BICYCLIC PIPERIDINE DERIVATIVES AS ANTAGONISTS OF THE CCR1 CHEMOKINE RECEPTOR

This application claims the benefit of priority of United States provisional Patent Application Serial No. 60/397,263 filed July 18, 2002, which is incorporated herein in its entirety for all purposes.

5

Background of the Invention

The present invention relates to novel piperidine derivatives, methods of use and pharmaceutical compositions containing them.

The compounds of the invention are potent and selective inhibitors of MIP-1 α (CCL3) binding to its receptor CCR1 found on inflammatory and immunomodulatory cells (preferably leukocytes and lymphocytes). The CCR1 receptor is also sometimes referred to as the CC-CKR1 receptor. These compounds also inhibit MIP-1 α (and the related chemokines shown to interact with CCR1 (e.g., RANTES (CCL5), MCP-2 (CCL8), MCP-3 (CCL7), HCC-1 (CCL14) and HCC-2 (CCL15))) induced chemotaxis of THP-1 cells and human leukocytes and are potentially useful for the treatment or prevention of autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, Takayasu arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, thyroiditis and vasculitis); fibrosis (e.g. pulmonary fibrosis (i.e. idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial pulmonary fibrosis), fibrosis associated with end-stage renal disease, fibrosis caused by radiation, tubulointerstitial fibrosis, subepithelial fibrosis, scleroderma (progressive systemic sclerosis), hepatic fibrosis (including that caused by alcoholic or viral hepatitis), primary and secondary biliary cirrhosis); allergic conditions (such as asthma, contact dermatitis and atopic dermatitis); acute and chronic lung inflammation (such as chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of Infancy, immune complex alveolitis); atherosclerosis; vascular inflammation resulting from tissue transplant or during restenosis (including, but not limited to restenosis following angioplasty and/or stent insertion); other acute and chronic inflammatory conditions (such as synovial inflammation caused by arthroscopy, hyperuremia, or trauma, osteoarthritis, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, nasal polyposis, enteritis, Behcet's disease, preeclampsia, oral lichen planus, Guillian-Barre syndrome); acute and/or chronic transplant rejection (including xeno-transplantation); HIV infectivity (co-receptor usage); granulomatous diseases (including sarcoidosis,

leprosy and tuberculosis); conditions associated with leptin production (such as obesity, cachexia, anorexia, type II diabetes, hyperlipidemia and hypergonadism); Alzheimer's disease; and sequelae associated with certain cancers such as multiple myeloma. Compounds of this invention are also potentially useful for the treatment or prevention of cancer metastasis, including but not limited to breast cancer. Compounds of this invention may also inhibit the production of metalloproteinases and cytokines at inflammatory sites (including but not limited to MMP9, TNF, IL-1, and IL-6) either directly or indirectly (as a consequence of decreasing cell infiltration) thus providing benefit for diseases or conditions linked to these cytokines (such as joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, hepatic failure, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, septic shock, congestive heart failure, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith). Compounds of this invention may also prevent tissue damage caused by inflammation induced by infectious agents (such as viral induced encephalomyelitis or demyelination, viral inflammation of the lung or liver (e.g. caused by Influenza or hepatitis), gastrointestinal inflammation (for example, resulting from *H. pylori* infection), inflammation resulting from: bacterial meningitis, HIV-1, HIV-2, HIV-3, cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (Herpes zoster and Herpes simplex) fungal meningitis, lyme disease, malaria).

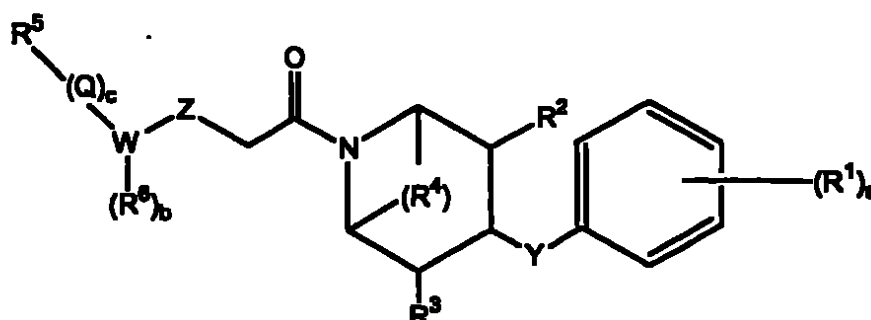
MIP-1 α and RANTES are soluble chemotactic peptides (chemokines) which are produced by inflammatory cells, in particular CD8⁺ lymphocytes, polymorphonuclear leukocytes (PMNs) and macrophages, J. Biol. Chem., **270** (30) 29671-29675 (1995). These chemokines act by inducing the migration and activation of key inflammatory and immunomodulatory cells. Elevated levels of chemokines have been found in the synovial fluid of rheumatoid arthritis patients, chronic and acute rejecting tissue from transplant patients and in the nasal secretions of allergic rhinitis patients following allergen exposure (Teran, *et al.*, J. Immunol., 1806-1812 (1996), and Kuna *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol. 321 (1994)). Antibodies which interfere with the chemokine/receptor interaction by neutralizing MIP1 α or gene disruption have provided direct evidence for the role of MIP-1 α and RANTES in disease by limiting the recruitment of monocytes and CD8⁺ lymphocytes (Smith *et al.*, J. Immunol. **153**, 4704 (1994) and Cook *et al.*, Science, **269**, 1583 (1995)). Together this data demonstrates that CCR1 receptor antagonists would potentially be an

effective treatment of several immune based diseases. The compounds described within are potent and selective antagonists of the CCR1 receptor.

Summary of the Invention

The present invention relates to a compound of the formula

5



or pharmaceutically acceptable salts, tautomers, and pro-drugs thereof; wherein

- a is 1, 2, 3, 4 or 5;
- 10 b is 0, 1, 2, 3, or 4;
- c is 0 or 1;
- Q is (C₁-C₆)alkyl;
- W is (C₆-C₁₀)aryl or (C₂-C₆)heteroaryl;
- Y is oxygen, or NR⁸ wherein R⁸ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;
- 15 Z is oxygen or NR⁹, where R⁹ is hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, or acetyl;
- each R¹ is independently selected from the group consisting of: hydrogen, halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C₁-C₆)alkyl, hydroxy or (C₁-C₆)alkylcarbonyloxy, (C₁-C₆)alkoxy;
- R² and R³ are each independently hydrogen or (C₁-C₆)alkyl optionally
- 20 substituted with 1 to 3 halo groups;
- R⁴ is (C₁-C₆)alkylene or -(CH₂)_x-O-(CH₂)_y, wherein x and y are each independently 1 or 2;
- R⁵ is selected from a list consisting of hydrogen, halo, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with 1 to 3 halo groups, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl,
- 25 amino(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, cyano, nitro, (C₁-C₆)alkoxy, aminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂aminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylaminocarbonyl, ureido, aminosulfonyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂aminosulfonyl,

(C₁-C₈)alkylaminosulfonyl, [(C₁-C₈)alkyl]₂aminocarbonyl(C₁-C₈)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₈)alkylaminocarbonyl(C₁-C₈)alkylaminocarbonyl, aminocarbonyl(C₁-C₈)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₈)alkylsulfonylamino, hydroxy(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, ureido(C₁-C₈)alkylaminocarbonyl, [(C₁-C₈)alkyl]₂ureido(C₁-C₈)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₈)alkylureido(C₁-C₈)alkylaminocarbonyl, (C₂-C₉)heteroarylaminocarbonyl, carboxy, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)alkyl(C₂-C₉)heterocyclecarbonyl, (C₂-C₉)heterocyclecarbonyl, hydroxy(C₂-C₉)heterocyclecarbonyl, aminocarbonyl(C₂-C₉)heterocyclecarbonyl, carboxy(C₂-C₉)heterocyclecarbonyl, amino(C₂-C₉)heteroaryl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylamino(C₂-C₉)heteroaryl(C₁-C₈)alkyl, [(C₁-C₈)alkyl]₂amino(C₂-C₉)heteroaryl(C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₉)heteroarylamino(C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₉)heteroarylaminocarbonyl(C₁-C₈)alkoxy, (C₁-C₈)alkylsulfonylamino(C₁-C₈)alkoxy, aminocarbonyl(C₁-C₈)alkoxy, carboxy(C₁-C₈)alkoxy, carboxy(C₁-C₈)alkylcarbonylthiol, hydroxysulfonyl(C₁-C₈)alkylthiol, aminosulfonyl, (C₁-C₈)alkylcarbonylaminosulfonyl, hydroxy(C₁-C₈)alkylcarbonylaminosulfonyl, (C₁-C₈)alkoxycarbonylaminosulfonyl, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)alkylcarbonylaminosulfonyl, hydroxysulfonyl, hydroxy, hydroxy(C₁-C₈)alkylaminocarbonyl, carboxy(C₂-C₉)heterocycloxy or [carboxy][amino](C₁-C₈)alkoxy, aminocarbonyl(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, (C₁-C₈)alkylaminocarbonyl(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂aminocarbonyl(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, amino(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, (C₁-C₈)alkylamino(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂amino(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, ureido(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, (C₁-C₈)alkylureido(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂ureido(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, amino(C₁-C₈)alkylsulfonylamino, amino(C₁-C₈)alkylcarbonylaminosulfonyl, (C₁-C₈)alkylamino(C₁-C₈)alkylcarbonylaminosulfonyl, [(C₁-C₈)alkyl]₂amino(C₁-C₈)alkylcarbonylaminosulfonyl, aminosulfonylamino, (C₁-C₈)alkylaminosulfonylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂aminosulfonylamino, (C₂-C₉)heterocycloxy, (C₂-C₉)heteroaryloxy, (C₂-C₉)heterocycleamino, (C₂-C₉)heteroarylamino, amino, (C₁-C₈)alkylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂amino, amino(C₁-C₈)alkoxy, (C₁-C₈)alkylamino(C₁-C₈)alkoxy, [(C₁-C₈)alkyl]₂amino(C₁-C₈)alkoxy, amino(C₁-C₈)alkylamino, (C₁-C₈)alkylcarbonylamino(C₁-C₈)alkylamino, ureido(C₁-C₈)alkylamino, hydroxy(C₁-C₈)alkylamino, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)alkylamino, and (C₁-C₈)alkylsulfonylamino(C₁-C₈)alkylamino.

each R⁶ is independently selected from a list consisting of: hydrogen, halo, (C₁-C₈)alkyl optionally substituted with 1 to 3 halo groups; cyano, (C₁-C₈)alkoxy,

aminocarbonyl, 'carboxy, (C₁-C₆)alkylcarbonyl, nitro, or (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted by 1 to 3 halo groups.

Preferred compounds of the formula I include those wherein R¹ is halo, and a is 1 or 2.

5 Preferred compounds of the formula I include those wherein Y is oxygen.

Preferred compounds of the formula I include those wherein Z is oxygen.

Preferred compounds of the formula I include those wherein Z is NH.

Preferred compounds of the formula I include those wherein R⁴ is a -CH₂-CH₂- diradical.

10 Preferred compounds of the formula I include those wherein R⁴ is 'cis' to the Y group and R² and R³ are each hydrogen.

Preferred compounds of the formula I include those wherein W is phenyl.

Preferred compounds of the formula I include those wherein W is pyridyl.

Preferred compounds of the formula I include those wherein c is 0, and R⁵ is
 15 selected from the group consisting of aminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, aminocarbonyl(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, hydroxy(C₁-C₆)alkylcarbonylamino, aminocarbonylamino, carboxy(C₂-C₆)heterocycloalkoxy, amino(C₂-C₆)heteroaryl, (C₂-C₆)heteroarylamino, carboxy(C₂-C₆)heteroarylcarbonyl, ureido(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, [(C₁-
 20 C₆)alkyl]₂amino(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkoxy, aminocarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, or carboxy(C₁-C₆)alkoxy.

Preferred compounds of the formula I include those wherein c is 1, and R⁵ is selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkoxy, (C₂-C₆)heteroarylamino(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-
 25 C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkoxy, aminocarbonyl, or carboxy.

Preferred compounds of the formula I include those wherein b is 0, 1 or 2, and R⁶ is selected from the group consisting of halo, (C₁-C₆)alkyl, cyano, or (C₁-C₆)alkylcarbonyl.

Preferred compounds of the formula I include those wherein R¹ is halo; a is 1
 30 or 2; Y is oxygen; Z is oxygen; R⁴ is a -CH₂-CH₂- diradical; R⁴ is 'cis' to the Y group and R² and R³ are each hydrogen; W is phenyl; b is 0, 1 or 2; c is 0; R⁵ is selected from the group consisting of aminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, aminocarbonyl(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, hydroxy(C₁-C₆)alkylcarbonylamino, aminocarbonylamino,

carboxy(C₂-C₉)heterocycloalkoxy, amino(C₂-C₉)heteroaryl, (C₂-C₉)heteroarylamino, carboxy(C₂-C₉)heteroarylcarbonyl, ureido(C₁-C₈)alkylaminocarbonyl, [(C₁-C₈)alkyl]₂amino(C₁-C₈)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₈)alkylsulfonylaminocarbonyl(C₁-C₈)alkoxy, aminocarbonyl(C₁-C₈)alkoxy, or carboxy(C₁-C₈)alkoxy; and R⁸ is selected from the group consisting of halo, (C₁-C₈)alkyl, cyano, or (C₁-C₈)alkylcarbonyl.

Preferred compounds of the formula I include those wherein R¹ is halo; a is 1 or 2; Y is oxygen; Z is oxygen or NH; R⁴ is a -CH₂-CH₂ diradical; R⁴ is 'cis' to the Y group and R² and R³ are each hydrogen; W is pyridyl; b is 0, 1 or 2; c is 0; R⁵ is selected from the group consisting of: aminocarbonyl, (C₁-C₈)alkylsulfonylamino, (C₁-C₈)alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, aminocarbonyl(C₁-C₈)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₈)alkylaminocarbonyl, hydroxy(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, aminocarbonylamino, carboxy(C₂-C₉)heterocycloalkoxy, amino(C₂-C₉)heteroaryl, (C₂-C₉)heteroarylamino, carboxy(C₂-C₉)heteroarylcarbonyl, ureido(C₁-C₈)alkylaminocarbonyl, [(C₁-C₈)alkyl]₂amino(C₁-C₈)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₈)alkylsulfonylaminocarbonyl(C₁-C₈)alkoxy, aminocarbonyl(C₁-C₈)alkoxy, or carboxy(C₁-C₈)alkoxy; and R⁸ is selected from the group consisting of halo, (C₁-C₈)alkyl, cyano, or (C₁-C₈)alkylcarbonyl.

Preferred compounds of the formula I include those wherein R¹ is halo; a is 1 or 2; Y is oxygen; Z is oxygen; R⁴ is a -CH₂-CH₂ diradical; R⁴ is 'cis' to the Y group and R² and R³ are each hydrogen; W is phenyl; b is 0, 1 or 2; c is 1; R⁵ is selected from the group consisting of (C₁-C₈)alkylsulfonylaminocarbonyl(C₁-C₈)alkoxy, (C₂-C₉)heteroarylamino(C₁-C₈)alkoxy, (C₁-C₈)alkylsulfonylaminocarbonyl, aminocarbonyl, or carboxy; and R⁸ is selected from the group consisting of halo, (C₁-C₈)alkyl, cyano, or (C₁-C₈)alkylcarbonyl.

Preferred compounds of the formula I include those wherein R¹ is halo; a is 1 or 2; Y is oxygen; Z is oxygen or NH; R⁴ is a -CH₂-CH₂ diradical; R⁴ is 'cis' to the Y group and R² and R³ are each hydrogen; W is pyridyl; b is 0, 1 or 2; c is 1; R⁵ is selected from the group consisting of (C₁-C₈)alkylsulfonylaminocarbonyl(C₁-C₈)alkoxy, (C₂-C₉)heteroarylamino(C₁-C₈)alkoxy, (C₁-C₈)alkylsulfonylaminocarbonyl, aminocarbonyl, or carboxy; and R⁸ is selected from the group consisting of halo, (C₁-C₈)alkyl, cyano, or (C₁-C₈)alkylcarbonyl.

The most preferred compounds of the formula I include those selected from the group consisting of:

5-Chloro-2-{2-[(*trans*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzamide;

5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzamide;

2-{2-[(*cis*)-3-(4-Fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-4-methoxy-benzamide;

5 5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzenesulfonamide;

N-Carbamoylmethyl-5-chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzamide;

10 (5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoylamino)-acetic acid;

N-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-methanesulfonamide;

N-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-3-hydroxy-3-methyl-butylamide;

15 (5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-urea;

(5-Chloro-2-{2-[(*trans*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-urea;

20 5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-N-(2-ureido-ethyl)-benzamide;

5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-N-(2H-tetrazol-5-yl)-benzamide;

5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoic acid;

25 5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-N-pyridin-2-yl-benzamide;

2-[4-Chloro-2-((2*R*)-2-methoxymethyl-pyrrolidine-1-carbonyl)-phenoxy]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

30 2-[4-Chloro-2-(morpholine-4-carbonyl)-phenoxy]-1-(*cis*)-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

N-(2-{2-[3-(4-Fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-5-trifluoromethyl-phenyl)-methanesulfonamide;

5-Chloro-N-(2-dimethylamino-ethyl)-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzamide;

- 2-[4-Chloro-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-phenoxy]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;
- 2-[4-Chloro-2-((2S)-2-methoxymethyl-pyrrolidine-1-carbonyl)-phenoxy]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;
- 5 2-[4-Chloro-2-((3R)-3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-phenoxy]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;
- 1-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoyl)-(4R)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2S)-2-carboxylic acid;
- N-(2-Amino-ethyl)-5-chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzamide;
- 10 1-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoyl)-(4S)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2S)-2-carboxylic acid amide;
- 1-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoyl)-(4S)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2S)-2-carboxylic acid;
- 15 1-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoyl)-(4R)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2S)-2-carboxylic acid amide;
- 1-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoyl)-(4R)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2R)-2-carboxylic acid amide;
- 1-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoyl)-(4R)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2R)-2-carboxylic acid;
- 20 2-(5-Chloro-quinolin-8-yloxy)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;
- (5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-acetic acid;
- 25 5-Chloro-2-{2-[(*trans*)-7-(4-fluoro-phenoxy)-3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-9-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzamide;
- 2-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-acetamide;
- N-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoyl)-methanesulfonamide;
- 30 N-[(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-acetyl]-methanesulfonamide;
- 2-[2-(5-Amino-tetrazol-1-ylmethyl)-4-chloro-phenoxy]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

- 2-[2-(5-Amino-tetrazol-2-ylmethyl)-4-chloro-phenoxy]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;
- 5-Chloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-N-pyrimidin-4-yl-benzamide;
- 5 2-[4-Chloro-2-(1H-tetrazol-5-yl)-phenoxy]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;
- 2-[4-Chloro-2-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-phenoxy]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;
- (5-Chloro-2-[2-[(*trans*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-acetic acid;
- 10 N-[(5-Chloro-2-[2-[(*trans*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-acetyl]-methanesulfonamide;
- 2-(5-Chloro-2-[2-[(*trans*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-acetamide;
- 15 2-[4-Chloro-2-[(1H-tetrazol-5-ylamino)-methyl]-phenoxy]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;
- (5-Chloro-2-[2-[(*trans*)-7-(4-fluoro-phenoxy)-3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-9-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-acetic acid;
- 2-[4-Chloro-2-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenoxy]-1-(*cis*)-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;
- 20 N-[(5-Chloro-2-[2-[(*trans*)-7-(4-fluoro-phenoxy)-3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-9-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-acetyl]-methanesulfonamide;
- (5-Chloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzyloxy)-acetic acid;
- 25 2-(5-Chloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzyloxy)-N-(1H-tetrazol-5-yl)-acetamide;
- N-[(5-Chloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzyloxy)-acetyl]-methanesulfonamide;
- 2-(5-Chloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzyloxy)-acetamide;
- 30 (5-Bromo-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]phenyl)-acetic acid;
- 2-(5-Bromo-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-acetamide;

- N-[(5-Bromo-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-acetyl]-methanesulfonamide;
(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-methanesulfonamide;
- 5 N-Acetyl-C-(5-chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-methanesulfonamide;
(5-Bromo-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-methanesulfonamide;
- 10 N-Acetyl-C-(5-bromo-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-methanesulfonamide;
C-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-N-(2-hydroxy-2-methyl-propionyl)-methanesulfonamide;
C-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-N-hydroxyacetyl-methanesulfonamide;
- 15 C-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-N-(methoxycarbonyl)-methanesulfonamide;
3-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-propionic acid;
C-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-N-(1-hydroxy-cyclopropanecarbonyl)-methanesulfonamide;
- 20 N-[3-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-propionyl]-methanesulfonamide;
C-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-N-methoxyacetyl-methanesulfonamide;
- 25 4-{2-[(*cis*)-3-(4-Fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoic acid;
1-[(*cis*)-3-(4-Fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-phenoxy-ethanone;
- 30 2-(4-Bromo-phenoxy)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;
1-[(*cis*)-3-(4-Fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-ethanone;
1-[(*cis*)-3-(4-Fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-p-tolyloxy-ethanone ;

2-(4-Chloro-phenoxy)-1-(*cis*)-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

(5-Chloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-methanesulfonic acid;

5 2-(2-Acetyl-4-chloro-phenoxy)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

5-Chloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-*N*-methyl-benzamide;

10 5-Bromo-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzamide;

2-(4-Chloro-2-hydroxymethyl-phenoxy)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

2-(4-Bromo-2-hydroxymethyl-phenoxy)-1-(*cis*)-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

15 2-(4-Chloro-2-hydroxy-phenoxy)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

(5-Chloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenoxy)-acetic acid;

20 2-(4-Bromo-2-hydroxy-phenoxy)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

5-Chloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-*N*-(2-hydroxy-ethyl)-benzamide;

5-Chloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-*N*-(3-hydroxy-propyl)-benzamide;

25 4-(5-Chloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenoxy)-pymolidine-(2*S*)-2-carboxylic acid;

(2*S*)-2-Amino-4-(5-chloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenoxy)-butyric acid;

30 (*cis*)-5-Chloro-2-[2-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino]-nicotinic acid;

5-Chloro-2-[2-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino]-nicotinamide;

(*cis*)-5-Chloro-*N*-(2-dimethylamino-ethyl)-2-[2-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino]-nicotinamide;

(*cis*)-N-(2-Amino-ethyl)-5-chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-nicotinamide;

[(*cis*)-(5-Chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-pyridine-3-carbonyl)-amino]-acetic acid;

5 2-[5-Chloro-3-(morpholine-4-carbonyl)-pyridin-2-ylamino]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

2-[5-Chloro-3-((3*S*)-3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-pyridin-2-ylamino]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

10 2-[5-Chloro-3-((3*R*)-3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-pyridin-2-ylamino]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

2-[5-Chloro-3-((2*S*)-2-methoxymethyl-pyrrolidine-1-carbonyl)-pyridin-2-ylamino]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

2-[5-Chloro-3-((2*R*)-2-methoxymethyl-pyrrolidine-1-carbonyl)-pyridin-2-ylamino]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

15 (*cis*)-N-Carbamoylmethyl-5-chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-nicotinamide;

1-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-pyridine-3-carbonyl)-(4*R*)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2*S*)-2-carboxylic acid amide;

20 1-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-pyridine-3-carbonyl)-(4*S*)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2*S*)-2-carboxylic acid amide;

1-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-pyridine-3-carbonyl)-(4*R*)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2*R*)-2-carboxylic acid amide;

25 1-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-pyridine-3-carbonyl)-(4*R*)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2*S*)-2-carboxylic acid;

1-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-pyridine-3-carbonyl)-(4*S*)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2*S*)-2-carboxylic acid;

1-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-pyridine-3-carbonyl)-(4*R*)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2*R*)-2-carboxylic acid;

5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-N-pyrimidin-4-yl-nicotinamide;

N-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-pyridine-3-carbonyl)-methanesulfonamide;

5 5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-N-pyridin-2-yl-nicotinamide;

5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-nicotinamide;

10 2-(3-Amino-5-chloro-pyridin-2-yloxy)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)-urea;

2-Amino-N-(5-chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)-acetamide;

15 N-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)-succinamic acid; and

N-Acetyl-5-chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-nicotinamide.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition for
20 treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, Takayasu arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, thyroiditis and vasculitis); fibrosis (e.g. pulmonary fibrosis (i.e. idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial pulmonary fibrosis), fibrosis associated with end-stage renal disease, fibrosis caused by radiation, tubulointerstitial fibrosis, subepithelial fibrosis, scleroderma (progressive systemic sclerosis), hepatic fibrosis (including that caused by alcoholic or viral hepatitis), primary and secondary biliary cirrhosis);
25 allergic conditions (such as asthma, contact dermatitis and atopic dermatitis); acute and chronic lung inflammation (such as chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of Infancy, immune complex alveolitis); atherosclerosis; vascular inflammation resulting from tissue transplant or during restenosis (including, but not limited to restenosis following angioplasty and/or stent insertion); other acute and
30

28

chronic inflammatory conditions (such as synovial inflammation caused by arthroscopy, hyperuremia, or trauma, osteoarthritis, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, nasal polyosis, enteritis, Behcet's disease, preeclampsia, oral lichen planus, Guillian-Barre syndrome); acute and/or chronic transplant rejection (including xeno-transplantation); HIV infectivity (co-receptor usage); granulomatous diseases (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis); conditions associated with leptin production (such as obesity, cachexia, anorexia, type II diabetes, hyperlipidemia and hypergonadism); Alzheimer's disease; and sequelae associated with certain cancers such as multiple myeloma. Pharmaceutical compositions of this invention are also potentially useful for the treatment or prevention of cancer metastasis, including but not limited to breast cancer. Pharmaceutical compositions of this invention may also inhibit the production of metalloproteinases and cytokines at inflammatory sites (including but not limited to MMP9, TNF, IL-1, and IL-6) either directly or indirectly (as a consequence of decreasing cell infiltration) thus providing benefit for diseases or conditions linked to these cytokines (such as joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, hepatic failure, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, septic shock, congestive heart failure, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith). Pharmaceutical compositions of this invention may also prevent tissue damage caused by inflammation induced by infectious agents (such as viral induced encephalomyelitis or demyelination, viral inflammation of the lung or liver (e.g. caused by influenza or hepatitis), gastrointestinal inflammation (for example, resulting from H. pylori infection), inflammation resulting from: bacterial meningitis, HIV-1, HIV-2, HIV-3, cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (Herpes zoster and Herpes simplex) fungal meningitis, Lyme disease, malaria) in a mammal, preferably a human, comprising an amount of a compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof effective in treating or preventing such a disorder or condition and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition that can be treated or prevented by inhibiting chemokine binding to the receptor CCR1 in a mammal, preferably a human, comprising an amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, effective in treating or preventing such disorder or condition

and a pharmaceutically acceptable carrier. Examples of such disorders and conditions are those enumerated in the preceding paragraph.

The present invention also relates to a method for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, Takayasu arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, thyroiditis and vasculitis); fibrosis (e.g. pulmonary fibrosis (i.e. idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial pulmonary fibrosis), fibrosis associated with end-stage renal disease, fibrosis caused by radiation, tubulointerstitial fibrosis, subepithelial fibrosis, scleroderma (progressive systemic sclerosis), hepatic fibrosis (including that caused by alcoholic or viral hepatitis), primary and secondary biliary cirrhosis); allergic conditions (such as asthma, contact dermatitis and atopic dermatitis); acute and chronic lung inflammation (such as chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, immune complex alveolitis); atherosclerosis; vascular inflammation resulting from tissue transplant or during restenosis (including, but not limited to restenosis following angioplasty and/or stent insertion); other acute and chronic inflammatory conditions (such as synovial inflammation caused by arthroscopy, hyperuremia, or trauma, osteoarthritis, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, nasal polyposis, enteritis, Behcet's disease, preeclampsia, oral lichen planus, Guillain-Barre syndrome); acute and/or chronic transplant rejection (including xeno-transplantation); HIV infectivity (co-receptor usage); granulomatous diseases (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis); conditions associated with leptin production (such as obesity, cachexia, anorexia, type II diabetes, hyperlipidemia and hypergonadism); Alzheimer's disease; sequelae associated with certain cancers such as multiple myeloma; cancer metastasis, including but not limited to breast cancer, the production of metalloproteinases and cytokines at inflammatory sites (including but not limited to MMP9, TNF, IL-1, and IL-6) either directly or indirectly (as a consequence of decreasing cell infiltration) thus providing benefit for diseases or conditions linked to these cytokines (such as joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, hepatic failure, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, septic shock, congestive heart failure, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith); tissue damage caused by

inflammation induced by infectious agents (such as viral induced encephalomyelitis or demyelination, viral inflammation of the lung or liver (e.g. caused by Influenza or hepatitis), gastrointestinal inflammation (for example, resulting from H. pylori infection), inflammation resulting from: bacterial meningitis, HIV-1, HIV-2, HIV-3, cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (Herpes zoster and Herpes simplex) fungal meningitis, Lyme disease, malaria) in a mammal, preferably a human, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating or preventing such disorder or condition.

The present invention also relates to a method for treating or preventing a disorder or condition that can be treated or prevented by antagonizing the CCR1 receptor in a mammal, preferably a human, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating or preventing such disorder or condition.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, Takayasu arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, thyroiditis and vasculitis); fibrosis (e.g. pulmonary fibrosis (i.e. idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial pulmonary fibrosis), fibrosis associated with end-stage renal disease, fibrosis caused by radiation, tubulointerstitial fibrosis, subepithelial fibrosis, scleroderma (progressive systemic sclerosis), hepatic fibrosis (including that caused by alcoholic or viral hepatitis), primary and secondary biliary cirrhosis); allergic conditions (such as asthma, contact dermatitis and atopic dermatitis); acute and chronic lung inflammation (such as chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, immune complex alveolitis); atherosclerosis; vascular inflammation resulting from tissue transplant or during restenosis (including, but not limited to restenosis following angioplasty and/or stent insertion); other acute and chronic inflammatory conditions (such as synovial inflammation caused by arthroscopy, hyperuremia, or trauma, osteoarthritis, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, nasal polyosis, enteritis, Behcet's disease, preeclampsia, oral

lichen planus, Guillian-Barre syndrome); acute and/or chronic transplant rejection (including xeno-transplantation); HIV infectivity (co-receptor usage); granulomatous diseases (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis); conditions associated with leptin production (such as obesity, cachexia, anorexia, type II diabetes, hyperlipidemia and hypergonadism); Alzheimer's disease; and sequelae associated with certain cancers such as multiple myeloma. Pharmaceutical compositions of this invention are also potentially useful for the treatment or prevention of cancer metastasis, including but not limited to breast cancer. Pharmaceutical compositions of this invention may also inhibit the production of metalloproteinases and cytokines at inflammatory sites (including but not limited to MMP9, TNF, IL-1, and IL-6) either directly or indirectly (as a consequence of decreasing cell infiltration) thus providing benefit for diseases or conditions linked to these cytokines (such as joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, hepatic failure, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, septic shock, congestive heart failure, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith). Pharmaceutical compositions of this invention may also prevent tissue damage caused by inflammation induced by infectious agents (such as viral induced encephalomyelitis or demyelination, viral inflammation of the lung or liver (e.g. caused by influenza or hepatitis), gastrointestinal inflammation (for example, resulting from H. pylori infection), inflammation resulting from: bacterial meningitis, HIV-1, HIV-2, HIV-3, cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (Herpes zoster and Herpes simplex) fungal meningitis, lyme disease, malaria) in a mammal, preferably a human, comprising a CCR1 receptor antagonizing effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition that can be treated or prevented by antagonizing the CCR1 receptor in a mammal, preferably a human, comprising a CCR1 receptor antagonizing effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also relates to a method for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, Takayasu arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease, Chrohn's disease, optic neuritis,

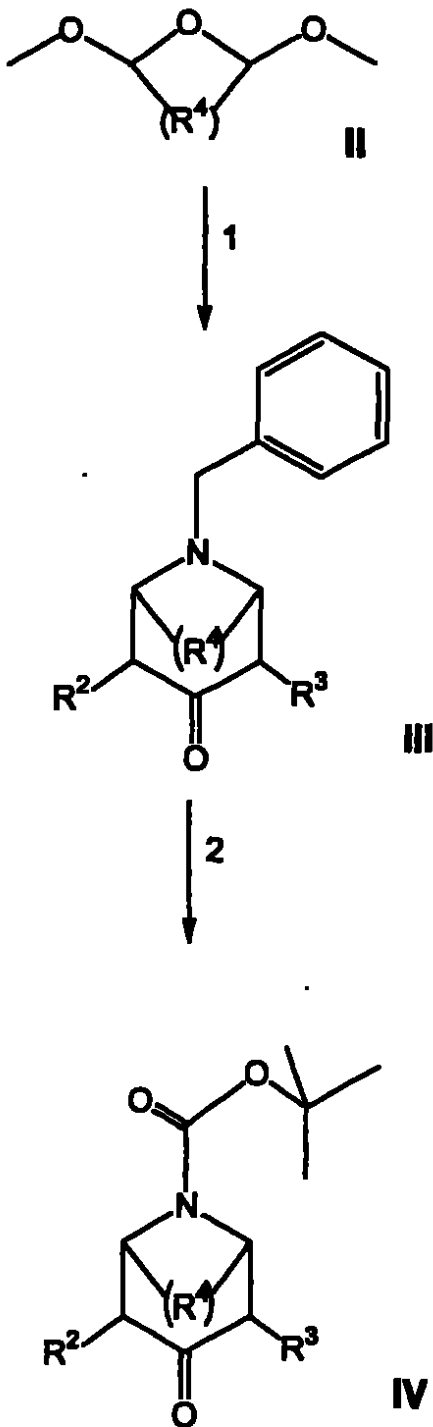
psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, thyroiditis and
vasculitis); fibrosis (e.g. pulmonary fibrosis (i.e. idiopathic pulmonary fibrosis,
interstitial pulmonary fibrosis), fibrosis associated with end-stage renal disease,
fibrosis caused by radiation, tubulointerstitial fibrosis, subepithelial fibrosis,
5 scleroderma (progressive systemic sclerosis), hepatic fibrosis (including that
caused by alcoholic or viral hepatitis), primary and secondary biliary cirrhosis);
allergic conditions (such as asthma, contact dermatitis and atopic dermatitis); acute
and chronic lung inflammation (such as chronic bronchitis, chronic obstructive
pulmonary disease, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress
10 Syndrome of infancy, immune complex alveolitis); atherosclerosis; vascular
inflammation resulting from tissue transplant or during restenosis (including, but not
limited to restenosis following angioplasty and/or stent insertion); other acute and
chronic inflammatory conditions (such as synovial inflammation caused by
arthroscopy, hyperuremia, or trauma, osteoarthritis, ischemia reperfusion injury,
15 glomerulonephritis, nasal polyposis, enteritis, Behcet's disease, preeclampsia, oral
lichen planus, Guillain-Barre syndrome); acute and/or chronic transplant rejection
(including xeno-transplantation); HIV infectivity (co-receptor usage); granulomatous
diseases (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis); conditions associated
with leptin production (such as obesity, cachexia, anorexia, type II diabetes,
20 hyperlipidemia and hypergonadism); Alzheimer's disease; sequelae associated with
certain cancers such as multiple myeloma; cancer metastasis, including but not
limited to breast cancer; the production of metalloproteinases and cytokines at
inflammatory sites (including but not limited to MMP9, TNF, IL-1, and IL-6) either
directly or indirectly (as a consequence of decreasing cell infiltration) thus providing
25 benefit for diseases or conditions linked to these cytokines (such as joint tissue
damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, hepatic failure,
Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, septic shock,
congestive heart failure, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith);
tissue damage caused by inflammation induced by infectious agents (such as viral
30 induced encephalomyelitis or demyelination, viral inflammation of the lung or liver
(e.g. caused by influenza or hepatitis), gastrointestinal inflammation (for example,
resulting from H. pylori infection), inflammation resulting from: bacterial meningitis,
HIV-1, HIV-2, HIV-3, cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses
(Herpes zoster and Herpes simplex) fungal meningitis, lyme disease, malaria) in a

mammal, preferably a human, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention a CCR1 receptor antagonizing effective amount of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

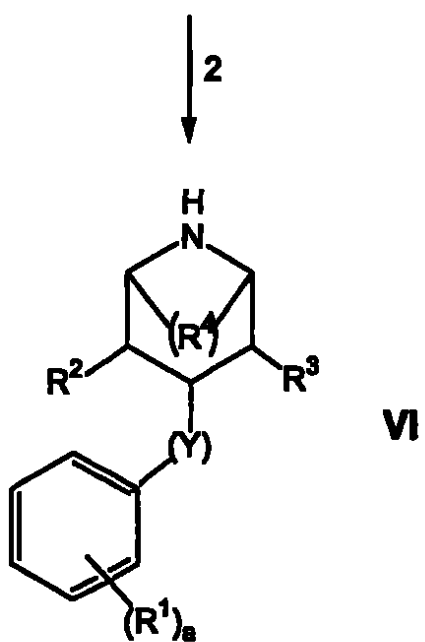
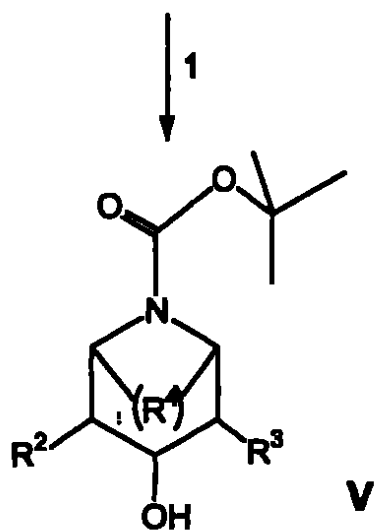
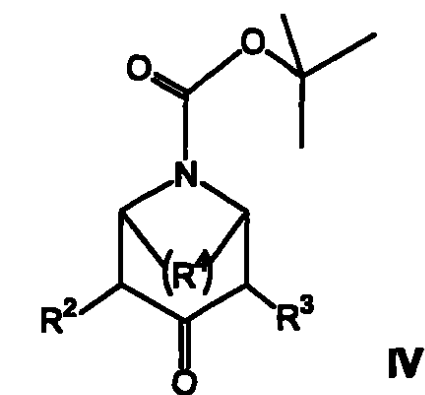
Detailed Description of the Invention

5

PREPARATION A

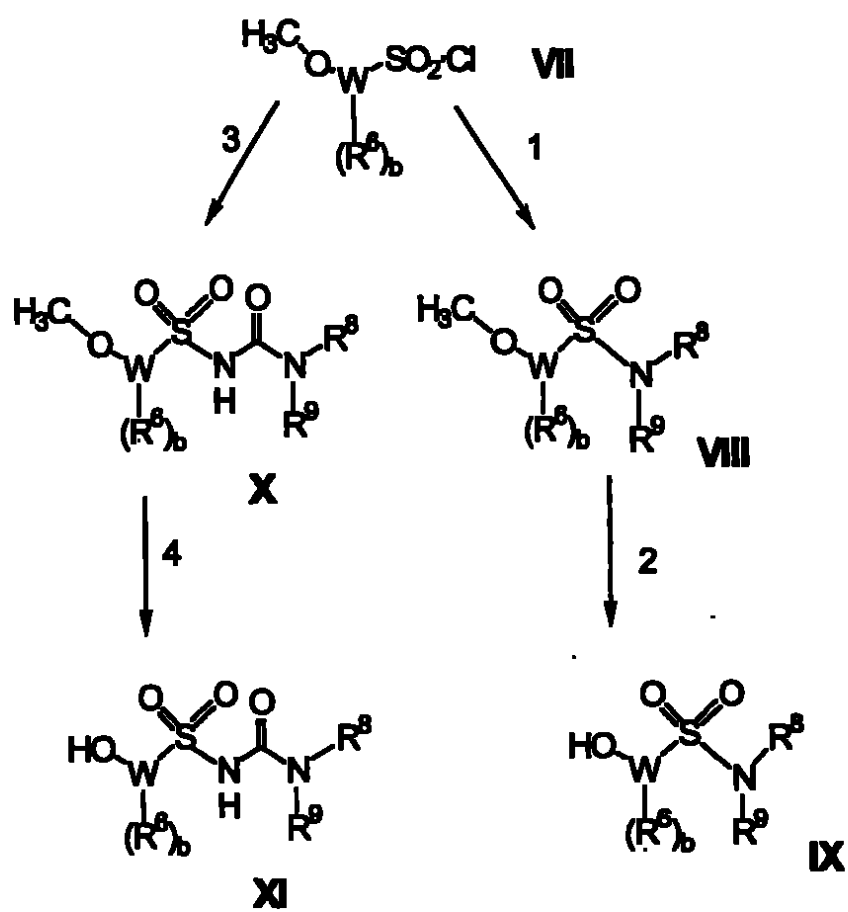


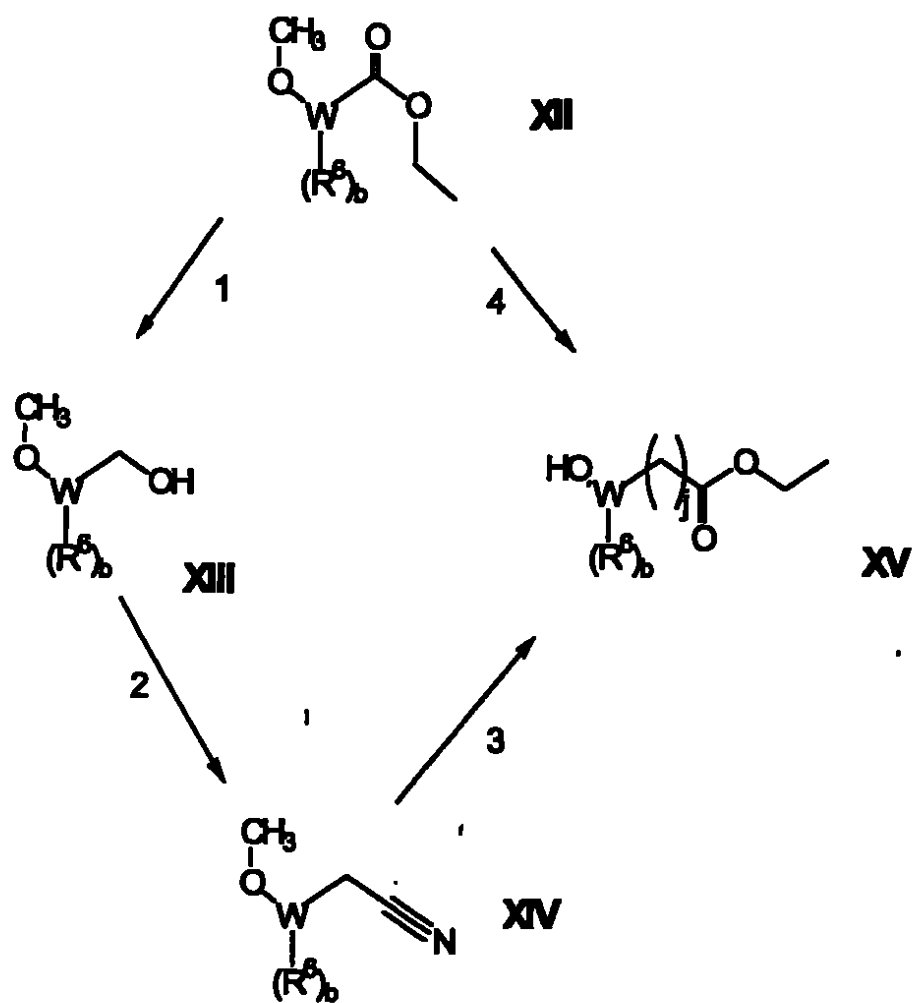
37

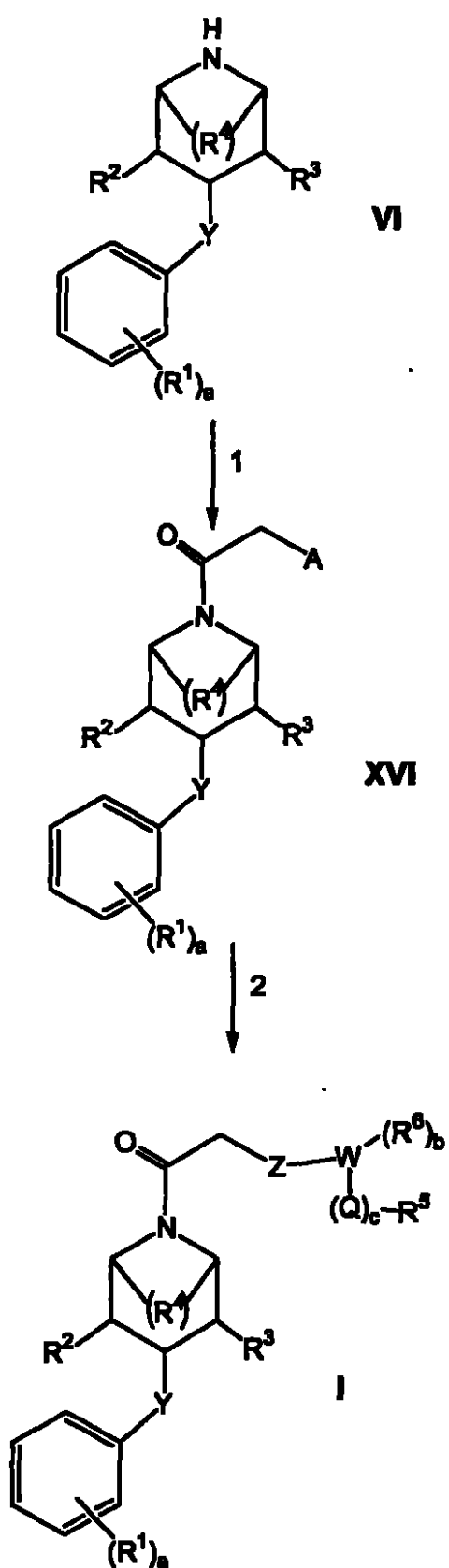
PREPARATION B

PREPARATION C

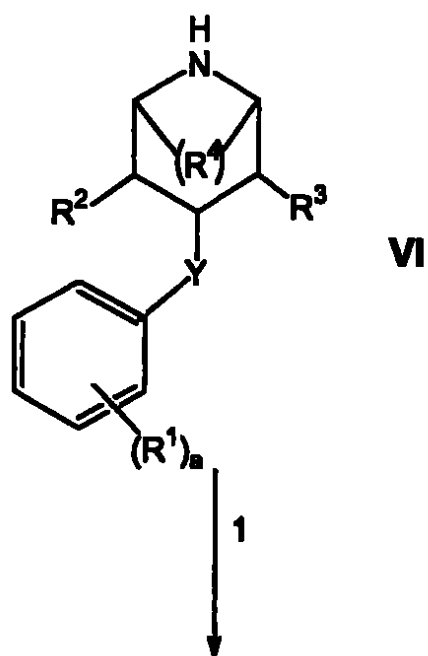
5



PREPARATION D

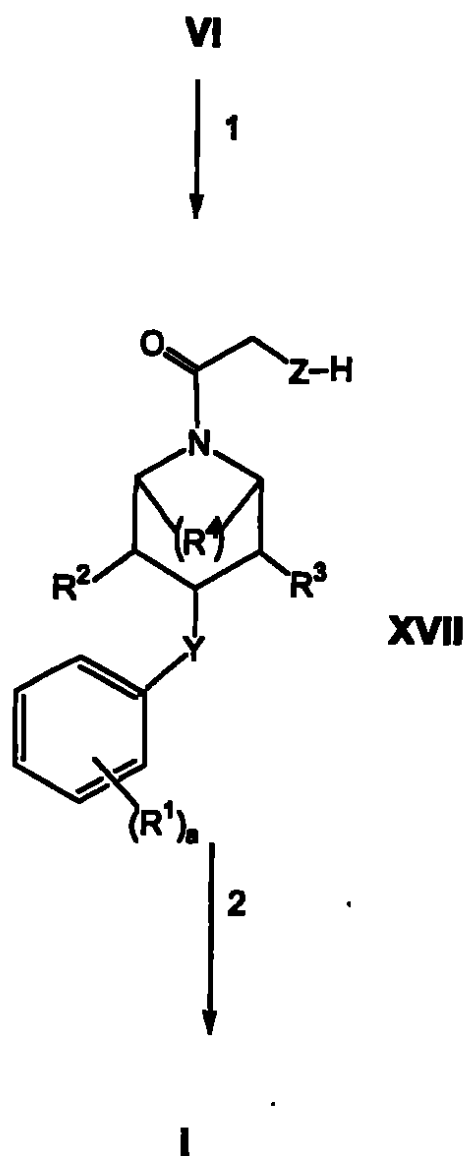
SCHEME 1

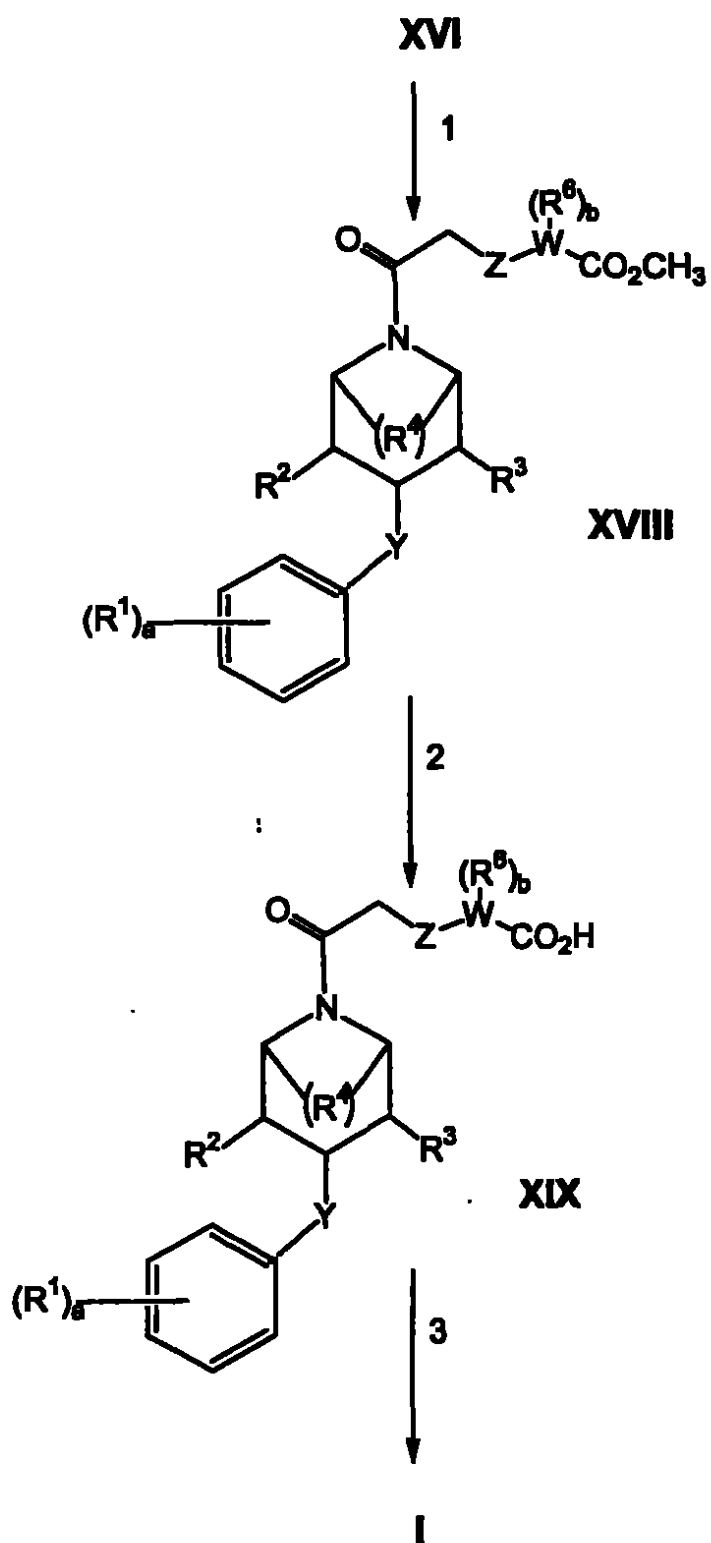
SCHEME 2



38

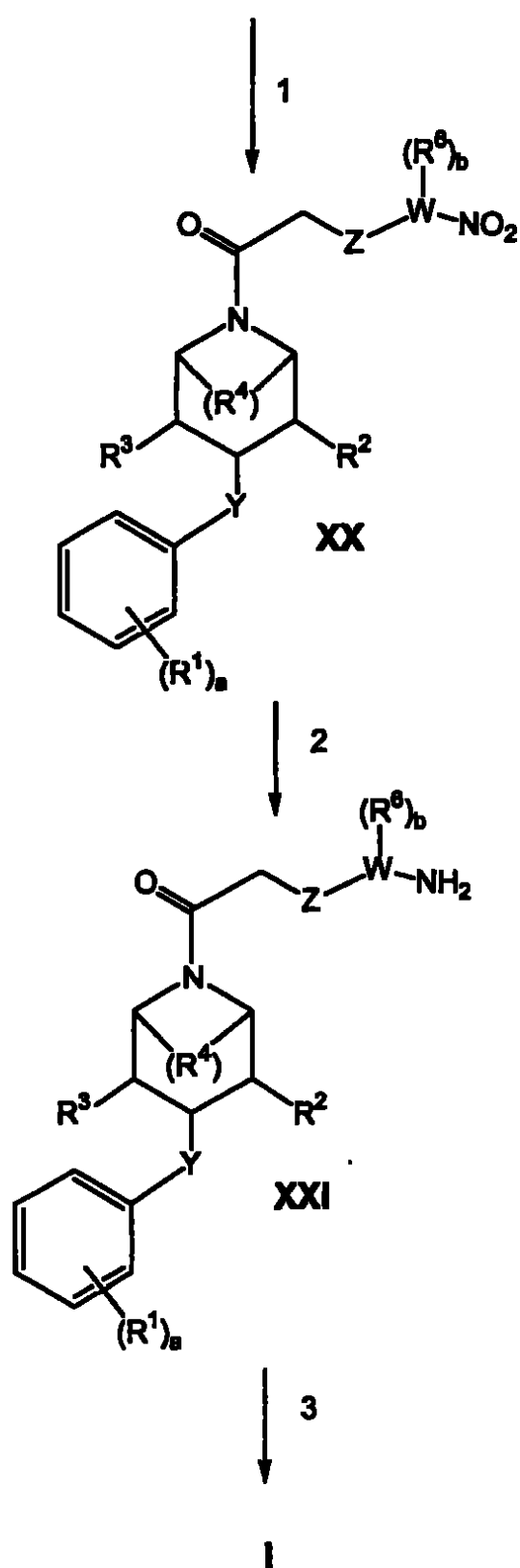
SCHEME 3

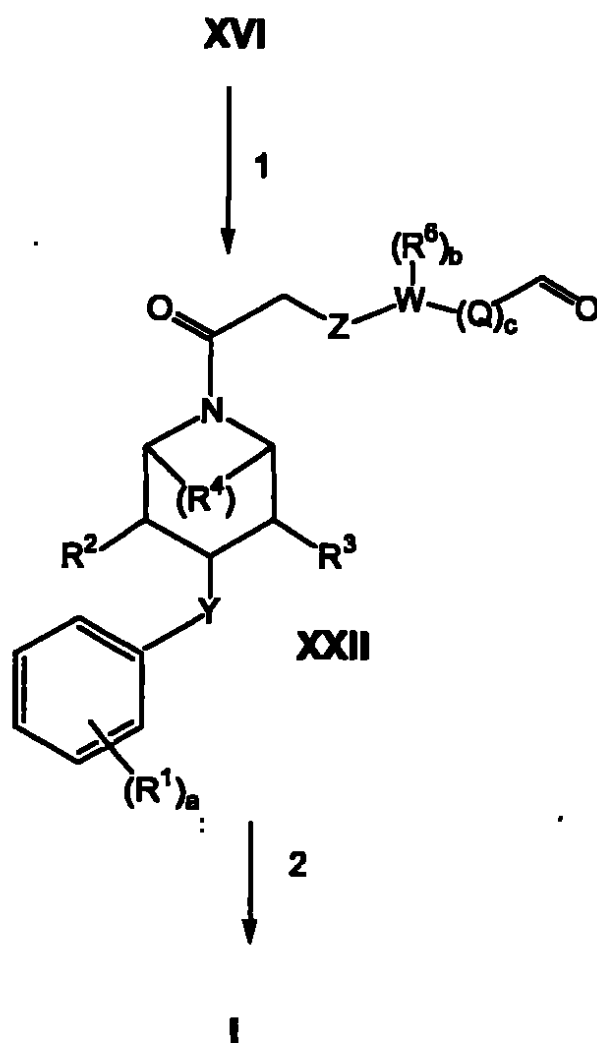


SCHEME 4

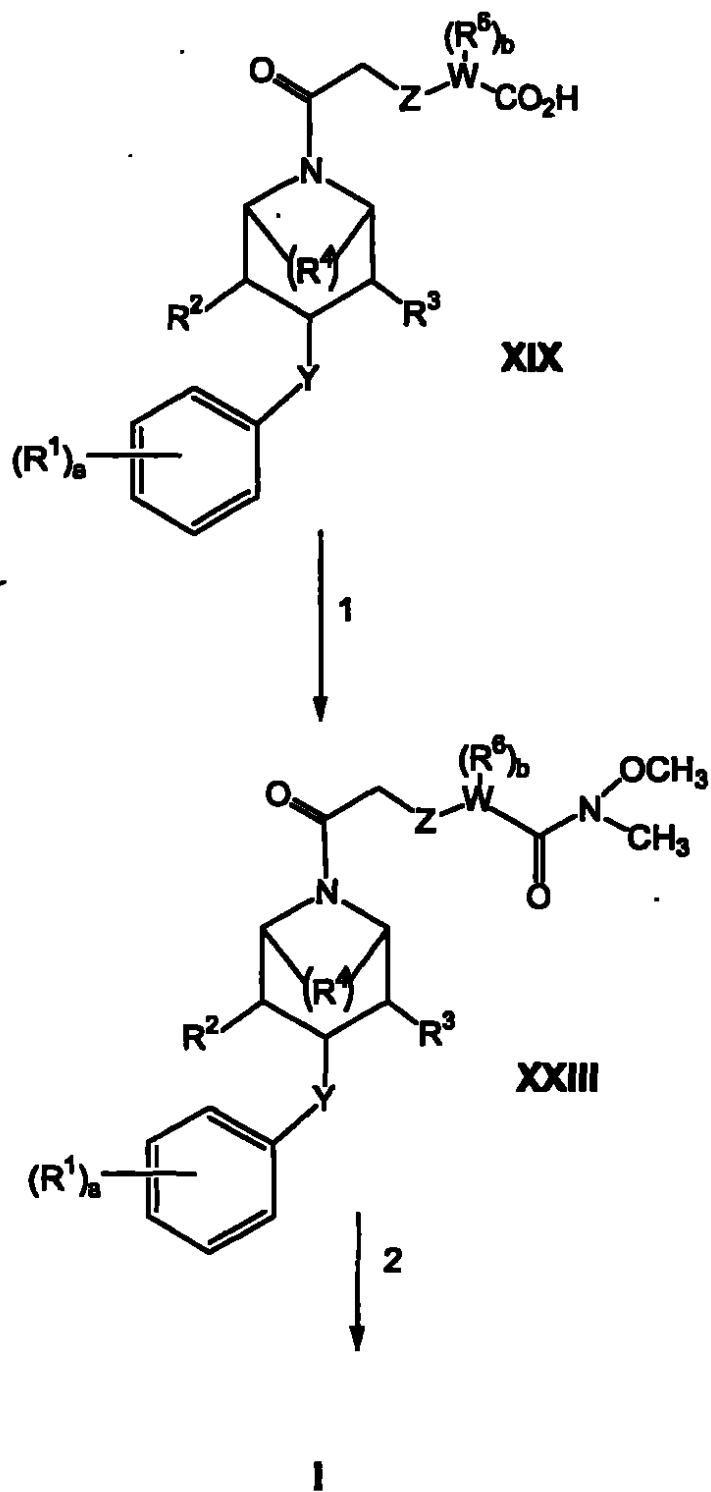
SCHEME 5

XVI



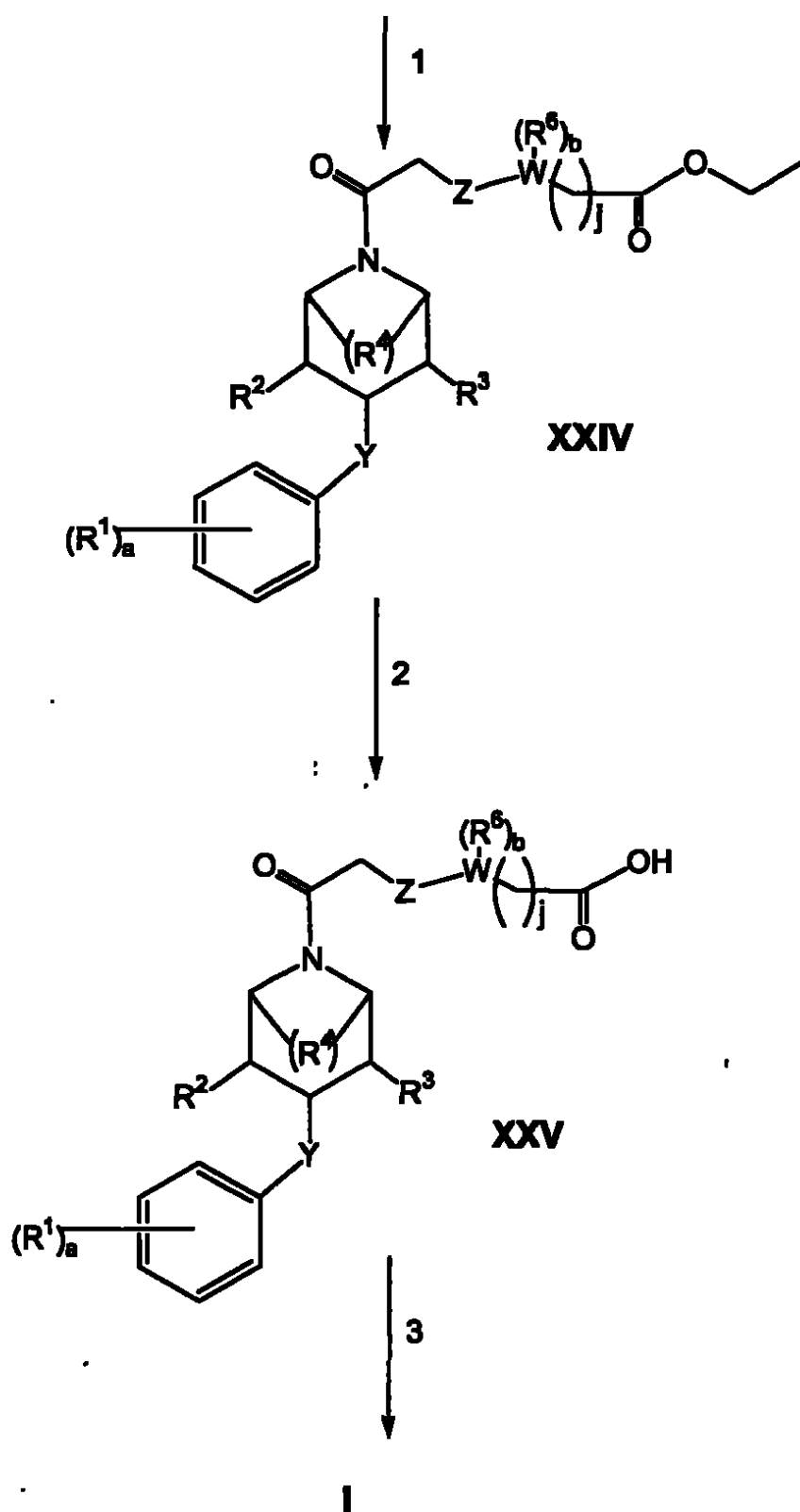
SCHEME 6

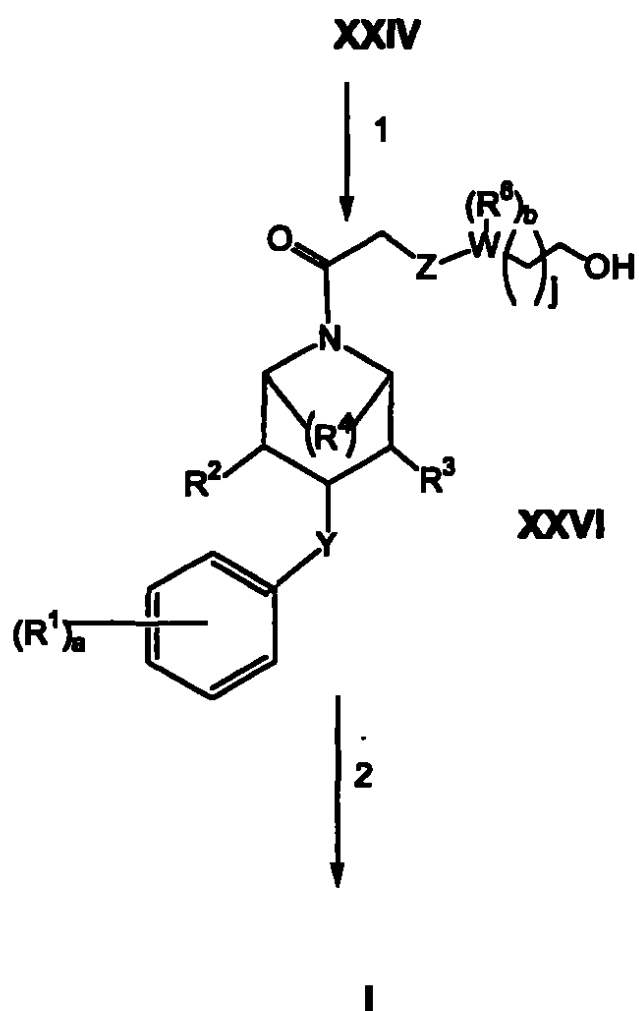
SCHEME 7



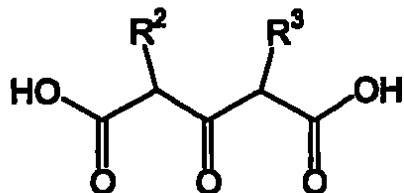
SCHEME 8

XVI



SCHEME 9

In reaction 1 of Preparation A, the compound of formula II, wherein R⁴ is (C₁-C₈)alkylene or -(CH₂)_x-O-(CH₂)_y-, wherein x and y are each independently 1 or 2, is converted to the corresponding compound of formula III by reacting with an amine, such as benzyl amine, and a compound of the formula:



5

wherein R² and R³ are each independently hydrogen or (C₁-C₈)alkyl, in the presence of an acid, such as 0.25 M aqueous hydrochloric acid. The reaction is stirred at ambient temperature for a period of time between about 30 minutes to about 2 hours, preferably about 1.5 hours, and then heated to a temperature between about 40°C to about 60°C, preferably about 50°C, for a period of time between about 1 hour and about 4 hours, preferably about 2 hours.

10

In reaction 2 of Preparation A, the compound of formula III is converted to the corresponding compound of formula IV by shaking a solution of III in ethanol under a positive pressure of hydrogen gas in the presence of a catalyst, such as palladium hydroxide on carbon, and carbonic acid di-tert-butyl ester.

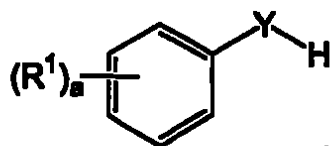
15

In reaction 1 of Preparation B, the compound of formula IV, which is either commercially available or has been prepared according to Preparation A, is converted to the corresponding compound of formula V by reacting with a reducing agent, such as L-selectride, in an aprotic solvent, such as tetrahydrofuran, to give a mixture of diastereomeric mixture of alcohols, which are separated at this stage by silica gel chromatography.

20

In reaction 2 of Preparation B the compound of formula V is then converted to the corresponding compound of formula VI by treating the alcohol so formed with triphenyl phosphine and diethyl azodicarboxylate in the presence of a nucleophile of the formula:

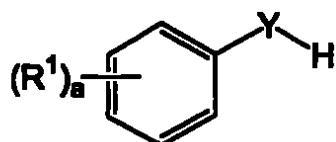
25



where in Y is oxygen and a is 1, 2, 3, 4 or 5. Finally, the resulting aryether is deprotected with trifluoro acetic acid in an aprotic solvent, such as methylene

45
46

chloride, to give the corresponding compound of formula VI. In the case that Y is NH, a compound of formula IV is treated with a compound of the formula:



wherein Y is NH and a is 1, 2, 3, 4, or 5, in the presence of a reducing agent, such as sodium cyanoborohydride, in the presence of a polar aprotic solvent, such as dichloroethane. Deprotection with trifluoroacetic acid gives the corresponding compound of formula VI.

In reaction 1 of the Preparation C, the compound of formula VII is converted to the corresponding compound of formula VIII by reacting VII with an appropriate amine of the formula, HNR^8R^9 , wherein R^8 and R^9 are each independently selected from a group, including but not limited to, hydrogen, a nitrogen containing (C_2-C_9) heterocycloalkyl or (C_2-C_9) heteroaryl group, or an optionally substituted (C_1-C_6) alkyl, or R^{18} and R^{19} are taken together with the nitrogen to which they are attached to form (C_2-C_9) heterocycloalkyl or (C_2-C_9) heteroaryl group, in the presence of a polar aprotic solvent, such as methylene chloride. The reaction mixture is stirred, at ambient temperature, for a time period between about 1 hour to about 24 hours, preferably about 12 hours.

In reaction 2 of Preparation C, the compound of formula VIII is converted to the corresponding compound of formula IX by reacting VIII with thiophenol in the presence of a base, such as sodium hydride, and a polar aprotic solvent, such as dimethylformamide. The reaction is heated to reflux for a time period between about 1 hour to about 10 hours, preferably about 4 hours.

In reaction 3 of Preparation C, the compound of formula VII is converted to the corresponding compound of formula X by reacting VII with sodium cyanate in the presence of pyridine and a polar aprotic solvent, such as acetonitrile. The reaction is stirred, at ambient temperature, for a time period between about 2 hours to about 18 hours, preferably about 10 hours. An appropriate amine of the formula HNR^8R^9 , wherein R^8 and R^9 are each independently selected from a group, including but not limited to, hydrogen, a nitrogen containing (C_2-C_9) heterocycloalkyl or (C_2-C_9) heteroaryl group, or an optionally substituted (C_1-C_6) alkyl, or R^{18} and R^{19} are taken together with the nitrogen to which they are attached to form (C_2-C_9) heterocycloalkyl or (C_2-C_9) heteroaryl group, is then added and the reaction mixture so formed is

47

stirred, at ambient temperature, for a time period between about 2 hours to about 24 hours, preferably about 8 hours.

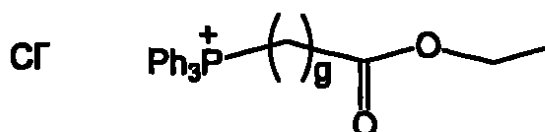
In reaction 4 of Preparation C, the compound of formula X is converted to the corresponding compound of formula XI according to the procedure described above
5 In reaction 2 of Preparation C.

In reaction 1 of Preparation D the compound of formula XII is converted to the corresponding compound of the formula XIII by treating with a reducing agent, such as lithium aluminum hydride, in an aprotic solvent, such as tetrahydrofuran. The reaction mixture is heated to reflux for a time period between 1 hour and 6 hours,
10 preferably about 2 hours.

In reaction 2 of Preparation D the compound of formula XIII is converted to the corresponding compound of the formula XIV by first treating with an activating agent such as sulfonyl chloride, in the presence of an aprotic solvent, such as chloroform. The reaction is heated to reflux, for a time period between about 1 hour to
15 about 10 hours, preferably about 3 hours. The resulting alkyl chloride is then treated with a cyanide source, such as potassium cyanide, in the presence of an aprotic solvent, such as acetonitrile. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for a time period between about 1 hour to about 10 hours, preferably about 3 hours.

In reaction 3 of Preparation D the compound of formula XIV is converted to
20 the compound of formula XV, wherein j is 1, by first treating XIV with base, such as potassium hydroxide in water. The reaction mixture is heated to reflux for a time period between about 1 hour to about 10 hours, preferably about 6 hours. The resulting carboxylate is treated with acid, such as 47% aqueous hydrogen bromide to produce the deprotected phenol. The reaction mixture is heated to reflux for a time
25 period between about 10 hours to about 30 hours, preferably about 24 hours. The deprotected phenol is finally converted to the corresponding compound of formula XV, wherein j is 1, by refluxing in ethanol in the presence of an acid, such as sulfuric acid, for a time period between about 8 hours to about 16 hours, preferably about 12 hours.

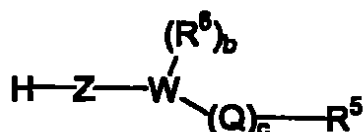
30 In reaction 4 of Preparation D the compound of formula XII is converted to the corresponding compound of formula XV, wherein j is 2 or 3, by first treating the ester with a reducing agent, such as diisobutylaluminum hydride, in the presence of an aprotic solvent, such as toluene. The resulting aldehyde is treated with a phosphonium ylide derived from the phosphonium salt of the formula



wherein g is 1 or 2, in the presence of an aprotic solvent, such as tetrahydrofuran. The reaction is refluxed for a time period between about 4 hours to about 16 hours, preferably about 10 hours. The resulting olefin is then reduced by shaking under a positive pressure of hydrogen in the presence of a catalyst, such as 20% palladium hydroxide on carbon, in the presence of a protic solvent such as ethanol. The methyl ether is deprotected according to the procedure described for reaction 2 of Preparation C.

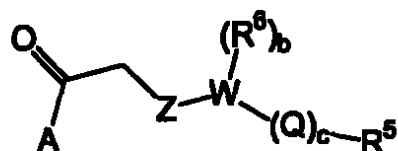
In reaction 1 of Scheme 1, the compound of formula VI is converted to the corresponding compound of formula XVI by reacting VI with a compound of the formula, $\text{A} \text{---} (\text{C}=\text{O}) \text{---} (\text{CH}_2)_g \text{---} \text{A}$, wherein A is chloro or bromo, in the presence of a base, such as triethylamine, and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride. The reaction is stirred at a temperature between about -10°C to about 10°C , for a time period between about 15 minutes to about 90 minutes, preferably about 30 minutes.

In reaction 2 of Scheme 1, the compound of formula XVI is converted to the corresponding compound of formula I by reacting XVI with a compound of the formula



wherein Z is oxygen, which is either commercially available or is prepared according to Preparations C and D, in the presence of a base such as potassium carbonate, potassium iodide and an aprotic solvent, such as butanone. The reaction is heated to reflux for a time period between about 4 hours to about 8 hours, preferably about 6 hours.

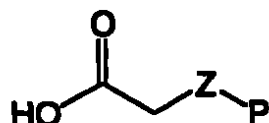
In reaction 1 of Scheme 2, the compound of formula VI is converted to the corresponding compound of formula I by reacting VI with a compound of the formula.



wherein A is chloro or bromo, in the presence of a base, such as triethylamine, and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride. The reaction is stirred at a

temperature between about -10°C to about 10°C , for a time period between about 15 minutes to about 90 minutes, preferably about 30 minutes.

In reaction 1 of Scheme 3, the compound of formula VI is converted to the corresponding compound of formula XVII by reacting VI with an carboxylic acid of the
5 formula:



wherein Z-P is $\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{CH}_3$ or $-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-t\text{Bu}$, in the presence 4-dimethylaminopyridine, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimine and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride. In the case when Z-P is $\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{CH}_3$
10 then the resulting acetate is treated with base such as lithium hydroxide in a protic solvent such as a mixture of tetrahydrofuran, water and methanol, to give a compound of the formula XVII. In the case when Z is $-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-t\text{Bu}$, the resulting amide is treated with an acid, such as trifluoroacetic acid, in an aprotic solvent, such as dichloromethane to give the compound of the formula XVII.

15 In reaction 2 of Scheme 3, the compound of formula XVII wherein Z is oxygen, or NH, is converted to the corresponding compound of formula I where W is a (C_2-C_9) heteroaryl group, by reacting with a compound of formula Hal-W, wherein Hal is a chloro or bromo and W is an appropriately functionalized heteroaryl group, in the presence of a base, such as sodium hydride, in an aprotic solvent, such as
20 tetrahydrofuran.

In reaction 1 of Scheme 4, the compound of formula XVI is converted to the corresponding compound of formula XVIII according to the procedure described above in reaction 2 of Scheme 1.

25 In reaction 2 of Scheme 4, the compound of formula XVIII is converted to the corresponding compound of formula XIX by reacting XVIII with lithium hydroxide monohydrate in the presence of methanol, tetrahydrofuran and water. The reaction mixture is stirred overnight at ambient temperature.

30 In reaction 3 of Scheme 4, the compound of formula XIX is converted to the corresponding amide or acylsulfonamide of formula I, by reacting XIX with an appropriate amine or sulfonamide in the presence of 4-dimethylaminopyridine, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimine and a polar aprotic solvent, such as

50
methylene chloride. The resulting reaction mixture is stirred overnight at ambient temperature.

In reaction 1 of Scheme 5, the compound of formula XVI is converted to the corresponding compound of formula XX according to the procedure described above
5 In reaction 2 of Scheme 1.

In reaction 2 of Scheme 5, the compound of formula XX is converted to the corresponding compound of formula XXI by hydrogenating XX in the presence of a catalyst, such as platinum on carbon, and a polar protic solvent, such as ethanol. The reaction is carried out under a positive pressure of hydrogen gas between about
10 30 psi to about 40 psi, preferably about 35 psi, for a time period between about 15 minutes to about 1 hour, preferably 30 minutes.

In reaction 3 of Scheme 5, the compound of formula XXI is converted to the corresponding urea of formula I, by first reacting XXI with 4-nitrophenyl chloroformate in the presence of a base, such as pyridine, and a polar aprotic solvent, such as
15 methylene chloride, followed by reacting the intermediate so formed with an appropriate amine. The reaction mixture, so formed, is allowed to stir overnight at ambient temperature. The compound of formula XXI is reacted with an appropriate sulfonyl chloride to form the sulfonamides of formula I, in the presence of a base, such as triethylamine, and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride. The
20 reaction is stirred overnight at ambient temperature. To prepare cyanoguanidines of the formula I, the compound of formula XXI is first treated with sodium hydride in an aprotic solvent, such as tetrahydrofuran, followed by reacting the intermediate so formed with dimethyl-N-cyanodithio iminocarbonate. The resulting reaction mixture is heated to reflux overnight. The N-cyano-S-methyl-isothiurea intermediate is then
25 reacted with an appropriate amine in the presence of a polar protic solvent, such as methanol, to form the cyanoguanidine of formula I. For the preparation of amides or the formula I, the compound of formula XXI is reacted with an appropriate acid in the presence of N-methylmorpholine, O-benzotriazole-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride, to form
30 the amide of formula I. For secondary amine formation the compound of formula XXI is reacted with an appropriate aldehyde in the presence of a reducing agent, such as sodium triacetoxyborohydride, in the presence of a polar solvent, such as methanol.

In reaction 1 of Scheme 6, the compound of formula XVI is converted to the corresponding compound of formula XXII, wherein m is 0, 1, 2, 3 or 4, according to the procedure described above in reaction 2 of Scheme 1.

In reaction 2 of Scheme 6, the compound of formula XXII is converted to the
5 corresponding compound of formula I by reacting XXII with an appropriate amine in the presence of a 10:1 ratio solution of dichloroethane/acetic acid. The reaction mixture is stirred, at ambient temperature, for a time period between about 30 minutes to about 2 hours, preferably about 1 hour. A reducing agent, such as sodium cyanoborohydride is then added to the mixture and the reaction is allowed to stir
10 overnight at ambient temperature. If the amine thus formed is secondary, the compound of formula I may further be reacted according to the procedure described above in reaction 3 of Scheme 5, to provide ureas, sulfonamides, cyanoguanidines, or amides.

In reaction 1 of Scheme 7, the acid compound of formula XIX is converted to
15 the corresponding compound of formula XXIII by treating XIX with thionyl chloride neat or in an aprotic solvent, at ambient temperature, for a time period between about 1 hour to about 24 hours, preferably 1 hour. The acid chloride so formed is dissolved in a polar aprotic solvent with a compound of the formula, $(\text{H}_3\text{CO})(\text{H}_3\text{C})\text{NH}\cdot\text{HCl}$, in the presence of an amine base, such as triethylamine. The reaction mixture is stirred, at
20 ambient temperature, for a time period between about 1 hour to about 48 hours, preferably about 12 hours.

In reaction 2 of Scheme 7, the amide compound of formula XXIII is converted to the corresponding compound of formula I by reacting XXIII with a $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ heteroaryl lithium reagent in the presence of a polar aprotic solvent at a temperature between
25 about -100°C to ambient temperature, preferably about -78°C . The resulting reaction mixture is stirred for a time period between about 1 hour to about 24 hours, preferably about 12 hours, at a temperature between about -78°C to about 50°C , preferably about 20°C .

In reaction 1 of Scheme 8, the compound of formula XVI is converted to the
30 corresponding compound of formula XXIV, wherein j is 1, 2, or 3, according to the procedure described above in reaction 2 of Scheme 1.

In reaction 2 of Scheme 8, the compound of formula XXIV, wherein j is 1, 2, or 3, is converted to the corresponding compound of formula XXV, wherein j is 1, 2, or 3, according to the procedure described above in reaction 2 of Scheme 4.

5 In reaction 3 of Scheme 8 the compound of formula XXV, wherein j is 1, 2, or 3, is converted to the corresponding amide or acylsulfonamide of the formula I, wherein j is 1, 2, or 3, by treating with an appropriate amine or sulfonamide according to the procedure described above in reaction 3 of Scheme 4. The compound of formula XXV, wherein j is 1, 2, or 3, is converted to other compounds of formula I according to the procedures described above for Scheme 7.

10 In reaction 1 of Scheme 9 the compound of formula XXIV, wherein j is 0, 1, 2, or 3, is converted to the corresponding compound of formula XXVI wherein j is 0, 1, 2, or 3, by reacting with a reducing agent, such as sodium borohydride, in a protic solvent, such as tert-butyl alcohol.

15 In reaction 2 of Scheme 9 the compound of formula XXVI, wherein j is 0, 1, 2, or 3, is converted to the corresponding compound of formula I by first treating with thionyl chloride, in the presence of an aprotic solvent, such as chloroform. The reaction is heated to reflux, for a time period between about 1 hour to about 10 hours, preferably about 3 hours. The resulting alkyl chloride is then treated with sodium sulfite in a polar protic solvent, such as ethanol and water, and heated to a temperature between 90°C and 150°C, preferably around 110°C, for a time period between 10 and 20 hours, preferably 12 hours. To prepare sulfonamides or the formula I, the resulting sulfonate is treated with phosphorous pentachloride in an aprotic solvent, such as toluene, at a temperature between ambient and reflux, preferably at reflux for a time period between 1 hour and 8 hours, preferably 3 hours to give the corresponding sulfonyl chloride. The sulfonyl chloride is then reacted with an appropriate amine in a polar aprotic solvent, such as tetrahydrofuran, at ambient temperature for a time period between 3 hours and 24 hours, preferably 12 hours. 25 The sulfonamide can be taken on further to acylsulfonamides of the formula I by treating with an acid chloride in the presence of base, such as triethylamine, in a aprotic solvent, such as dichloromethane, at ambient temperature.

30 Unless otherwise indicated, the pressure of each of the above reactions is not critical. Generally, the reactions are conducted at a pressure of about one to about three atmospheres, preferably at ambient pressure (about one atmosphere).

The compounds of the formula I that are basic in nature are capable of forming a wide variety of different salts with various inorganic and organic acids. Although such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to animals, it is often desirable in practice to initially isolate a compound of the formula I

from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert the latter back to the free base compound by treatment with an alkaline reagent, and subsequently convert the free base to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. The acid addition salts of the basic compounds of this invention
5 are readily prepared by treating the basic compound with a substantially equivalent amount of the chosen mineral or organic acid in an aqueous solvent medium or in a suitable organic solvent such as methanol or ethanol. Upon careful evaporation of the solvent, a solid salt may be obtained.

The acids which are used to prepare the pharmaceutically acceptable acid
10 addition salts of the base compounds of this invention are those which form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmacologically acceptable anions, such as hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate or bisulfate, phosphate or acid phosphate, acetate, lactate, citrate or acid citrate, tartrate or bitartrate, succinate, maleate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate and pamoate
15 [i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)] salts.

Those compounds of the formula I that are also acidic in nature, are capable of forming base salts with various pharmacologically acceptable cations. Examples of such salts include the alkali metal or alkaline-earth metal salts and particularly, the sodium and potassium salts. These salts are all prepared by conventional
20 techniques. The chemical bases which are used as reagents to prepare the pharmaceutically acceptable base salts of this invention are those which form non-toxic base salts with the herein described acidic compounds of formula I. These non-toxic base salts include those derived from such pharmacologically acceptable cations as sodium, potassium, calcium and magnesium, etc. These salts can easily
25 be prepared by treating the corresponding acidic compounds with an aqueous solution containing the desired pharmacologically acceptable cations, and then evaporating the resulting solution to dryness, preferably under reduced pressure. Alternatively, they may also be prepared by mixing lower alkanolic solutions of the acidic compounds and the desired alkali metal alkoxide together, and then
30 evaporating the resulting solution to dryness in the same manner as before. In either case, stoichiometric quantities of reagents are preferably employed in order to ensure completeness of reaction and maximum product yields.

The present invention also relates to compounds of formula I wherein any of the hydrogens may optionally be replaced by deuterium.

Unless otherwise indicated, the alkyl groups referred to herein may be linear or branched, and they may also be cyclic (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl) or bicyclic (e.g., norbornanyl, bicyclo [3.2.1]octane) or contain cyclic groups. They may also contain zero to two levels of unsaturation and may be optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of but not limited to: halo-, HO-, NC-, H₂N-, HO-(C=O)-.

Unless otherwise indicated, halogen includes fluorine, chlorine, bromine, and iodine.

(C₂-C₈)Heterocyclyl- when used herein refers to, but is not limited to, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyranal, thiopyranal, aziridinyl, oxiranyl, methylenedioxy, chromenyl, barbituryl, isoxazolidinyl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidinyl, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, piperidinyl, thiomorpholinyl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazinyl, morpholinyl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, tetrahydroazepinyl, piperazinyl and chromanyl. Said (C₂-C₈)heterocyclyl ring is attached through a carbon or a nitrogen atom.

(C₂-C₈)Heteroaryl when used herein refers to, but is not limited to, furyl, thienyl, thiazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, 1,3,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,5-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, cinnolyl, pteridinyl, purinyl, 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindinyl, benzo[b]thiophenyl, 5, 6, 7, 8-tetrahydro-quinolin-3-yl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, thianaphthenyl, isothianaphthenyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, indolyl, indoliziny, indazolyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, quinoxaliny, quinazoliny and benzoxazinyl. and may be optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of, but not limited to: H-, HO-, halo-, (C1-C8)alkyl- optionally substituted with 1-3 fluorine atoms, (C1-C8)alkyl-O- wherein the alkyl group is optionally substituted with 1-3 fluorine atoms, HO-(C1-C8)alkyl-, NC-, H₂N-, H₂N-(C1-C8)alkyl-, HO-(C=O)-, (C1-C8)alkyl-(C=O)-, (C1-C8)alkyl-(C=O)-(C1-C8)alkyl-, H₂N-(C=O)-, H₂N-(C=O)-(C1-C8)alkyl-, H₂NSO₂-, (C1-C8)alkyl-SO₂-NH-.

Aryl when used herein refers to phenyl or naphthyl which may be optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting

of but not limited to: H-, HO-, halo-, (C1-C8)alkyl- optionally substituted with 1-3 fluorine atoms, (C1-C8)alkyl-O- wherein the alkyl group is optionally substituted with 1-3 fluorine atoms, HO-(C1-C8)alkyl-, NC-, H₂N-, H₂N-(C1-C8)alkyl-, HO-(C=O)-, (C1-C8)alkyl-(C=O)-, (C1-C8)alkyl-(C=O)-(C1-C8)alkyl-, H₂N-(C=O)-, H₂N-(C=O)-(C1-C8)alkyl-, H₂NSO₂-, (C1-C8)alkyl-SO₂-NH-;

This invention also encompasses pharmaceutical compositions containing and methods of treating or preventing comprising administering prodrugs of compounds of the formula I. Compounds of formula I having free amino, amido, hydroxy or carboxylic groups can be converted into prodrugs. Prodrugs include compounds wherein an amino acid residue, or a polypeptide chain of two or more (e.g., two, three or four) amino acid residues that are covalently joined through peptide bonds to free amino, hydroxy or carboxylic acid groups of compounds of formula I. The amino acid residues include the 20 naturally occurring amino acids commonly designated by three letter symbols and also include, 4-hydroxyproline, hydroxylysine, demosine, isodemosine, 3-methylhistidine, norvalin, beta-alanine, gamma-aminobutyric acid, citrulline homocysteine, homoserine, ornithine and methionine sulfone. Prodrugs also include compounds wherein carbonates, carbamates, amides and alkyl esters that are covalently bonded to the above substituents of formula I through the carbonyl carbon prodrug sidechain. This invention also provides for introduction of hydrogen isotopes (i.e., deuterium, tritium) by replacing ¹H₂ with ²H₂ or ³H₂ in the above procedure.

The compounds of this invention include all conformational isomers (e.g., cis and trans isomers). The compounds of the present invention have asymmetric centers and therefore exist in different enantiomeric and diastereomeric forms. This invention relates to the use of all optical isomers and stereoisomers of the compounds of the present invention, and mixtures thereof, and to all pharmaceutical compositions and methods of treatment that may employ or contain them. In this regard, the invention includes both the E and Z configurations. The compounds of formula I may also exist as tautomers. This invention relates to the use of all such tautomers and mixtures thereof.

Compounds of the formula I and their pharmaceutically acceptable salts (hereinafter also referred to, collectively, as "the active compounds") are potent inhibitors of MIP-1 α (CCL3) binding to its receptor CCR1 found on inflammatory and immunomodulatory cells (preferably leukocytes and lymphocytes). The CCR1

receptor is also sometimes referred to as the CC-CKR1 receptor. These compounds also inhibit MIP-1 α (and the related chemokines shown to interact with CCR1 (e.g., RANTES (CCL5), MCP-2 (CCL8), MCP-3 (CCL7), HCC-1 (CCL14) and HCC-2 (CCL15))) induced chemotaxis of THP-1 cells and human leukocytes and are

5 potentially useful for the treatment and prevention of the following disorders and conditions: autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, Takayasu arthritis, psoriatic arthritis, juvenile arthritis, ankylosing spondylitis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, optic neuritis, psoriasis, neuroimmunologic disease (multiple sclerosis (MS) primary progressive MS,

10 secondary progressive MS, chronic progressive MS, progressive relapsing MS, relapsing remitting MS, worsening MS), polymyalgia rheumatica, uveitis, thyroiditis and vasculitis); fibrosis (such as pulmonary fibrosis (for example idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial pulmonary fibrosis), fibrosis associated with end-stage renal disease, fibrosis caused by radiation, tubulointerstitial fibrosis, subepithelial fibrosis,

15 scleroderma (progressive systemic sclerosis), hepatic fibrosis (including that caused by alcoholic or viral hepatitis), primary and secondary biliary cirrhosis); allergic conditions (such as asthma, contact dermatitis and atopic dermatitis); acute and chronic inflammatory conditions, including ocular inflammation, stenosis, lung inflammation (such as chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease,

20 adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, immune complex alveolitis), vascular inflammation resulting from tissue transplant or during restenosis (including, but not limited to, restenosis following angioplasty and/or stent insertion) and other acute and chronic inflammatory conditions (such as synovial inflammation caused by arthroscopy, hyperuremia, or trauma, osteoarthritis,

25 ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, nasal polyosis, enteritis, Behcet's disease, preeclampsia, oral lichen planus, Guillian-Barre syndrome); acute and chronic transplant rejection (including xeno-transplantation); HIV infectivity (co-receptor usage); granulomatous diseases (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis); Alzheimer's disease; chronic fatigue syndrome; pain; atherosclerosis;

30 conditions associated with leptin production (such as obesity, cachexia, anorexia, type II diabetes, hyperlipidemia and hypergonadism); and sequelae associated with certain cancers such as multiple myeloma. This method of treatment may also have utility for the prevention of cancer metastasis, including but not limited to breast cancer.

5 This method of treatment may also inhibit the production of metalloproteinases and cytokines at inflammatory sites (including but not limited to MMP9, TNF, IL-1, and IL-6) either directly or indirectly (as a consequence of decreasing cell infiltration) thus providing benefit for diseases or conditions linked to these cytokines (such as joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, hepatic failure, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, septic shock, congestive heart failure, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith). This method of treatment may also prevent tissue damage caused by inflammation induced by infectious agents (such as viral induced encephalomyelitis or demyelination, viral inflammation of the lung or liver (e.g. caused by influenza or hepatitis), gastrointestinal inflammation (for example, resulting from H. pylori infection), inflammation resulting from: bacterial meningitis, HIV-1, HIV-2, HIV-3, cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (Herpes zoster and Herpes simplex) fungal meningitis, Lyme disease, malaria).

15 The activity of the compounds of the invention can be assessed according to procedures known to those of ordinary skill in the art. Examples of recognized methods for determining CCR1 induced migration can be found in Coligan, J. E., Kruisbeek, A.M., Margulies, D.H., Shevach, E.M., Strober, W. editors: Current Protocols In Immunology, 6.12.1- 6.12.3. (John Wiley and Sons, NY, 1991). One specific example of how to determine the activity of a compound for inhibiting migration is described in detail below.

Chemotaxis Assay:

25 The ability of compounds to inhibit the chemotaxis to various chemokines can be evaluated using standard 48 or 96 well Boyden Chambers with a 5 micron polycarbonate filter. All reagents and cells can be prepared in standard RPMI (BioWhittaker Inc.) tissue culture medium supplemented with 1 mg/ml of bovine serum albumin. Briefly, MIP-1 α (Peprotech, Inc., P.O. Box 275, Rocky Hill NJ) or other test agonists, are placed into the lower chambers of the Boyden chamber. A polycarbonate filter is then applied and the upper chamber fastened. The amount of agonist chosen is that determined to give the maximal amount of chemotaxis in this system (e.g., 1 nM for MIP-1 α should be adequate).

30 THP-1 cells (ATCC TIB-202), primary human monocytes, or primary lymphocytes, isolated by standard techniques can then be added to the upper chambers in triplicate together with various concentrations of the test compound. Compound

dilutions can be prepared using standard serological techniques and are mixed with cells prior to adding to the chamber. After a suitable incubation period at 37 degrees centigrade (e.g. 3.5 hours for THP-1 cells, 90 minutes for primary monocytes), the chamber is removed, the cells in the upper chamber aspirated, the upper part of the filter wiped and the number of cells migrating can be determined according to the following method.

For THP-1 cells, the chamber (a 96 well variety manufactured by Neuroprobe) can be centrifuged to push cells off the lower chamber and the number of cells can be quantitated against a standard curve by a color change of the dye fluorocein diacetate.

For primary human monocytes, or lymphocytes, the filter can be stained with Dif Quik® dye (American Scientific Products) and the number of cells migrating can be determined microscopically.

The number of cells migrating in the presence of the compound are divided by the number of cells migrating in control wells (without the compound). The quotient is the % inhibition for the compound which can then be plotted using standard graphics techniques against the concentration of compound used. The 50% inhibition point is then determined using a line fit analysis for all concentrations tested. The line fit for all data points must have an coefficient of correlation (R squared) of > 90% to be considered a valid assay.

All of the compounds of the invention illustrated in the following examples had IC_{50} of less than 10 μ M, in the Chemotaxis assay.

The compositions of the present invention may be formulated in a conventional manner using one or more pharmaceutically acceptable carriers. Thus, the active compounds of the invention may be formulated for oral, buccal, intranasal, parenteral (e.g., intravenous, intramuscular or subcutaneous) or rectal administration or in a form suitable for administration by inhalation or insufflation. The active compounds of the invention may also be formulated for sustained delivery.

For oral administration, the pharmaceutical compositions may take the form of, for example, tablets or capsules prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable excipients such as binding agents (e.g., pregelatinized maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose); fillers (e.g., lactose, microcrystalline cellulose or calcium phosphate); lubricants (e.g., magnesium stearate, talc or silica); disintegrants (e.g., potato starch or sodium starch glycolate);

or wetting agents (e.g., sodium lauryl sulphate). The tablets may be coated by methods well known in the art. Liquid preparations for oral administration may take the form of, for example, solutions, syrups or suspensions, or they may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may be prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable additives such as suspending agents (e.g., sorbitol syrup, methyl cellulose or hydrogenated edible fats); emulsifying agents (e.g., lecithin or acacia); non-aqueous vehicles (e.g., almond oil, oily esters or ethyl alcohol); and preservatives (e.g., methyl or propyl p-hydroxybenzoates or sorbic acid).

For buccal administration, the composition may take the form of tablets or lozenges formulated in conventional manner.

The active compounds of the invention may be formulated for parenteral administration by injection, including using conventional catheterization techniques or infusion. Formulations for injection may be presented in unit dosage form, e.g., in ampules or in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulating agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents. Alternatively, the active ingredient may be in powder form for reconstitution with a suitable vehicle, e.g., sterile pyrogen-free water, before use.

The active compounds of the invention may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, e.g., containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

For intranasal administration or administration by inhalation, the active compounds of the invention are conveniently delivered in the form of a solution or suspension from a pump spray container that is squeezed or pumped by the patient or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or a nebulizer, with the use of a suitable propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurized container or nebulizer may contain a solution or suspension of the active compound. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

60

A proposed dose of the active compounds of the invention for oral, parenteral or buccal administration to the average adult human for the treatment of the conditions referred to above (e.g., rheumatoid arthritis) is 0.1 to 1000 mg of the active ingredient per unit dose which could be administered, for example, 1 to 4 times per day.

Aerosol formulations for treatment of the conditions referred to above (e.g., rheumatoid arthritis) in the average adult human are preferably arranged so that each metered dose or "puff" of aerosol contains 20 µg to 1000 µg of the compound of the invention. The overall daily dose with an aerosol will be within the range 0.1 mg to 1000 mg. Administration may be several times daily, for example 2, 3, 4 or 8 times, giving for example, 1, 2 or 3 doses each time.

The active agents can be formulated for sustained delivery according to methods well known to those of ordinary skill in the art. Examples of such formulations can be found in United States Patents 3,538,214, 4,060,598, 4,173,626, 3,119,742, and 3,492,397.

The compounds of the invention may also be utilized in combination therapy with other therapeutic agents such as those that inhibit immune cell activation and/or cytokine secretion or action (i.e. Cyclosporin A, ISA247, Rapamycin, Everolimus, FK-506, Azathioprine, Mycophenolate mofetil, Mycophenolic acid, Daclizumab, Basiliximab, Muromonab, Horse anti-thymocyte globulin, Polyclonal rabbit antithymocyte globulin, Leflunomide, FK-778 (MNA-715), FTY-720, BMS-188667 (CTLA4-Ig), BMS-224818 (CTLA4-Ig), RG-1046 (CTLA4-Ig), Prednisone, Prednisolone, Methylprednisolone succinate, Cortisone, Hydrocortisone, Methotrexate, Sulfasalazine, Etanercept, Infliximab, Adalimumab (D2E7), CDP-571, CDP-870, Anakinra, Anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody (MRA)), NSAIDs (aspirin, acetaminophen, naproxen, ibuprofen, ketoprofen, diclofenac and piroxicam), COX-2 inhibitors (Celecoxib, Valdecoxib, Rofecoxib, Parecoxib, Etoricoxib, L-745337, COX-189, BMS-347070, S-2474, JTE-522, CS-502, P-54, DFP), Glatiramer acetate, Interferon beta 1-a, Interferon beta 1-b, Mitoxantrone, Pimecrolimus, or agents that inhibit cell recruitment mechanisms (eg inhibitors of integrin upregulation or function) or alter leukocyte trafficking.

EXAMPLES

The following examples are put forth so as to provide those of ordinary skill in the art with a disclosure and description of how the compounds, compositions, and methods claimed herein are made and evaluated, and are intended to be purely exemplary of the invention and are not intended to limit the scope of what the inventors regard as their invention. Unless indicated otherwise, percent is percent by weight given the component and the total weight of the composition, temperature is in °C or is at ambient temperature, and pressure is at or near atmospheric. Commercial reagents were utilized without further purification.

Example 1

(trans)-5-Chloro-2-[2-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzamide

8-(4-Fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-one

A solution of 2,5-dimethoxy tetrahydrofuran (30.0 grams, 230 mmol) in 0.025 M hydrochloric acid (100 ml) was stirred overnight at 0°C. To this solution was added 4-fluoro-benzylamine hydrogen chloride (33.7 grams, 270 mmol), 3-oxopentanedioic acid (33.6 grams, 230 mmol), sodium acetate (10.4 grams, 120 mmol) and water (200ml). The reaction was allowed to warm to an ambient temperature and stirred for 90 minutes, then heated to 50°C and stirred for two hours. The reaction was then cooled to 0°C and basified to pH = 10 with a 6 N aqueous sodium hydroxide solution and extracted with ethyl acetate (3 times). The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (28.03 grams, 52% yield).

8-(4-Fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol

To a suspension of lithium aluminum hydride (1.89 grams, 49.8 mmol) in tetrahydrofuran (50 ml) at 0°C was added a solution of 8-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-one (5.0 grams, 21.4 mmol) in tetrahydrofuran (50 ml). The reaction was allowed to warm to ambient temperature and stirred for three hours. The reaction was then cooled to 0°C and quenched slowly with water. This was followed by addition of a 50 % aqueous sodium hydroxide solution (50 ml) and diethyl ether (50 ml) and vigorous stirring for two hours. The reaction mixture was

then filtered through celite and the filtrate was concentrated in vacuo to give the title compound (5.62 grams, >100%).

(cis)-3-hydroxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylic acid tert-butyl ester and

5 (trans)-3-hydroxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution of 8-(4-fluoro-benzyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol (5.02 grams, 21.4 mmol) in ethanol (150 ml) in a Par bottle was added carbonic acid di-tert-butyl ester (5.5 grams, 25.2 mmol) and palladium hydroxide on carbon (0.3 grams, 20% on carbon). The reaction mixture was subject to 50 psi hydrogen gas
10 for 3 days. The reaction mixture was then filtered through a 0.54 μ M filter. Concentration of the filtrate in vacuo followed by chromatography on silica gel gave the title compounds, (cis) (1.8 grams, 37% yield) and (trans) (2.3 grams, 47% yield),

(trans)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylic acid tert-butyl
15 ester

To a solution of (cis)-3-hydroxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylic acid tert-butyl ester (1.8 grams, 7.92 mmol) in tetrahydrofuran (40 ml) was added 4-fluoro phenol (1.35 grams, 12 mmol), triphenyl phosphine (3.15 grams, 12 mmol) followed by diethyl azidocarboxylate (1.9 ml, 12 mmol). The reaction was stirred
20 overnight at ambient temperature and then concentrated in vacuo followed by chromatography on silica gel to give the title compound (1.55 grams, 61% yield).

(trans)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane

To a solution of (trans)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane-8-
25 carboxylic acid tert-butyl ester (0.777 g, 2.41 mmol) in dichloromethane (10 ml) was added trifluoroacetic acid (1 ml). The reaction was stirred at ambient temperature for three hours. The reaction was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted with dichloromethane (2 times). The organics were combined and dried over magnesium sulfate. Filtration and concentration in vacuo
30 gave the title compound (535 mg, 100% yield).

(trans)-5-chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzamide

To a solution of (trans)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane (118.5 mg, 0.535 mmol) in dichloromethane (5ml) was added triethylamine (0.115 ml, 0.825 mmol) and chloroacetyl chloride (0.050 ml, 0.655 mmol). The reaction was stirred at ambient temperature for three hours, then concentrated in vacuo. The resulting residue was then diluted in dimethyl formamide (1 ml) followed by the addition of 5-chloro-2-hydroxy-benzamide (100mg, 0.583 mmol), potassium bicarbonate (185 mg, 1.34 mmol) and potassium iodide (100 mg, 0.602 mmol). The reaction was heated at 70°C overnight. The reaction was then cooled, diluted with ethyl acetate and washed with water (2 times) and brine. The organics were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give a brown oil. Silica gel chromatography gave the title compound (71.8 mg, 31% yield, LRMS M+H = 433.2).

Example	IUPAC name	LRMS M+H
2	(5-Chloro-2-{2-[(trans)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-urea	448.2
2	(5-Chloro-2-{2-[(trans)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-acetic acid	448.1
4	N-[(5-Chloro-2-{2-[(trans)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-acetyl]-methanesulfonamide	525.1
5	2-(5-Chloro-2-{2-[(trans)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-acetamide	447.1

64

Example 6**(*cis*)-5-chloro-2-[2-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzamide****5 (*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylic acid tert-butyl ester**

To a solution of (*trans*)-3-hydroxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylic acid tert-butyl ester (2.3 grams, 10.1 mmol) in tetrahydrofuran (50 ml) was added 4-fluoro phenol (1.75 grams, 15.6 mmol), triphenyl phosphine (4.02 grams, 15.3 mmol) and diethyl azidocarboxylate (2.4 ml, 15.2 mmol). The reaction was stirred at ambient temperature overnight. The reaction was concentrated in vacuo and chromatographed on silica gel to give the title compound (2.38 grams, 73 %yield).

(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane

15 To a solution of (*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylic acid tert-butyl ester (1.2 grams, 3.73 mmol) in dichloromethane (20 ml) was added trifluoroacetic acid (2 ml) The reaction was stirred at ambient temperature for three hours. The reaction was then quenched with a saturated aqueous sodium bicarbonate solution and extracted with dichloromethane (2 times).
20 The combined organics were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to give the title compound (1.07 grams, >100%).

(*cis*)-2-chloro-1-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone

To a solution of (*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane (1.07, 3.73 mmol) in dichloromethane (20 ml) was added triethyl amine (0.80 ml, 5.73 mmol) and chloroacetyl chloride (0.35 ml, 4.6 mmol). The reaction was stirred at ambient temperature for two hours, concentrated and chromatographed on silica gel to give the title compound (924 mg 83% yield).

30 (*cis*)-5-chloro-2-[2-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzamide

To a solution of (*cis*)-2-chloro-1-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone (402 mg, 1.35 mmol) in dimethyl formamide (4 ml) was added 5-chloro-2-hydroxy-benzamide (251 mg, 1.46 mmol), potassium

carbonate (450 mg, 3.25 mmol) and potassium iodide (225 mg, 1.35 mmol). The reaction was heated at 70°C overnight. The reaction was cooled and diluted with ethyl acetate and water. The resulting white precipitate was collected by filtration, washed with ethyl acetate, water and diethyl ether to give the title compound (376 mg, 64% yield, LRMS M+H = 433.1).

The title compounds for Examples 7 – 41 were prepared by a method analogous to that described in Example 5.

Example	IUPAC name	LRMS M+H
7	5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzenesulfonamide	469.2
8	2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-Fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-4-methoxy-benzamide	429.2
9	N-Carbamoylmethyl-5-chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzamide	490.2
10	(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoylamino)-acetic acid	489.3
11	N-(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-3-hydroxy-3-methyl-butylamide	505.3
12	(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-urea	448.2
13	5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-N-(2-ureido-ethyl)-benzamide	519.2
14	5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-N-(2H-tetrazol-5-	501.1

	yl)-benzamide	
15	2-[4-Chloro-2-((2R)-2-methoxymethyl-pyrrolidine-1-carbonyl)-phenoxy]-1-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone	531.2
16	N-(2-Amino-ethyl)-5-chloro-2-[2-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzamide	476.2
17	2-[4-Chloro-2-(morpholine-4-carbonyl)-phenoxy]-1-(cis)-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone	503.2
18	-[4-Chloro-2-((2S)-2-methoxymethyl-pyrrolidine-1-carbonyl)-phenoxy]-1-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone	531.2
19	5-Chloro-N-(2-dimethylamino-ethyl)-2-[2-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzamide	504.3
20	1-(5-Chloro-2-[2-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzoyl)-(4R)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2S)-2-carboxylic acid	547.1
21	2-[4-Chloro-2-((3R)-3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-phenoxy]-1-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone	503.2
22	2-[4-Chloro-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-phenoxy]-1-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone	503.2
23	5-Chloro-2-[2-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-N-pyridin-2-yl-benzamide	510.2
24	N-(2-[2-[3-(4-Fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-5-trifluoromethyl-phenyl)-methanesulfonamide	517.1
25	1-(5-Chloro-2-[2-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzoyl)-(4R)-4-	547.1

	hydroxy-pyrrolidine-(2R)-2-carboxylic acid	
26	1-(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoyl)-(4S)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2S)-2-carboxylic acid	547.1
27	1-(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoyl)-(4S)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2S)-2-carboxylic acid amide	546.1
28	1-(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoyl)-(4R)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2S)-2-carboxylic acid amide	546.1
29	1-(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoyl)-(4R)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2R)-2-carboxylic acid amide	546.1
30	N-(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoyl)-methanesulfonamide	511.1
31	2-[4-Chloro-2-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenoxy]-1-(<i>cis</i>)-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone	430.1
32	2-(5-Chloro-quinolin-8-yloxy)-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone	441.2
33	2-(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-acetamide	447.2
34	N-[(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-acetyl]-methanesulfonamide	525.1
35	5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoic acid	434.1
36	N-(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-	483.1

	methanesulfonamide	
37	(5-Bromo-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-acetic acid	M-H 492.2
38	2-(5-Bromo-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-acetamide	491.1
39	N-[(5-Bromo-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-acetyl]-methanesulfonamide	570.1
40	3-(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-propionic acid	M-H 460.3
41	N-[3-(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-propionyl]-methanesulfonamide	539.3

The title compounds for Examples 42 – 68 were also prepared by a method analogous to that described in Example 5.

Example	IUPAC name	LRMS M+H
42	1-[(<i>cis</i>)-3-(4-Fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-phenoxy-ethanone	356.2
43	2-(4-Bromo-phenoxy)-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone	434.1
44	1-[(<i>cis</i>)-3-(4-Fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-ethanone	424.2
45	1-[(<i>cis</i>)-3-(4-Fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-p-tolyloxy-ethanone	370.2
46	2-(4-Chloro-phenoxy)-1-(<i>cis</i>)-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone	390.2
47	2-(2-Acetyl-4-chloro-phenoxy)-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-	432.1

	phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone	
48	5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-N-methyl-benzamide	447.2
49	5-Bromo-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzamide	479.2
50	2-(4-Chloro-2-hydroxymethyl-phenoxy)-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone	420.2
51	2-(4-Bromo-2-hydroxymethyl-phenoxy)-1-(<i>cis</i>)-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone	464.1
52	2-(4-Chloro-2-hydroxy-phenoxy)-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone	406.4
53	(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenoxy)-acetic acid	462.3
54	2-(4-Bromo-2-hydroxy-phenoxy)-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone	450.1
55	5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzamide	477.2
56	5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-N-(3-hydroxy-propyl)-benzamide	491.2
57	4-(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenoxy)-pyrrolidine-(2S)-2-carboxylic acid	519.3
58	(2S)-2-Amino-4-(5-chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenoxy)-butyric acid	507.3
59	(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-	483.1

	bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy)-phenyl)-methanesulfonamide	
60	N-Acetyl-C-(5-chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy)-phenyl)-methanesulfonamide	525.1
61	(5-Bromo-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy)-phenyl)-methanesulfonamide	M-H 527.2
62	N-Acetyl-C-(5-bromo-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy)-phenyl)-methanesulfonamide	m-H 569.1
63	C-(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy)-phenyl)-N-(2-hydroxy-2-methyl-propionyl)-methanesulfonamide	569.3
64	C-(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy)-phenyl)-N-hydroxyacetyl-methanesulfonamide	541.3
65	C-(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy)-phenyl)-N-(methoxycarbonyl)-methanesulfonamide	541.1
66	C-(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy)-phenyl)-N-(1-hydroxy-cyclopropanecarbonyl)-methanesulfonamide	567.3
67	C-(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy)-phenyl)-N-methoxyacetyl-methanesulfonamide	555.4
68	(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy)-phenyl)-methanesulfonic acid	M-H 482.3

Example 69**(cis)-5-Chloro-2-[2-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino]-nicotinamide****5 (cis)-[2-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester**

1 To a solution of (cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane (790 mg, 3.57 mmol) in dichloromethane (20 ml) was added tert-butoxycarbonylamino-acetic acid (688 mg, 3.93 mmol), (3-(dimethylamino)propyl)ethyl carbodiimide
10 hydrochloride (1.03 grams, 5.36 mmol), [1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-ol (627 mg, 4.64 mmol) and triethyl amine (1.48 ml, 10.7 mmol). The reaction was stirred at ambient temperature overnight. The reaction was then diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted with dichloromethane (3 times). The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and
15 concentrated in vacuo. Purification by silica gel chromatography gave the title compound (449.1 mg, 74% yield).

(cis)-2-amino-1-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone

To a solution of (cis)-[2-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (888 mg, 2.35 mmol) in dichloromethane
20 (15 ml) was added trifluoroacetic acid (7 ml). The reaction was stirred at ambient temperature for three hours. The reaction was basified with 50% aqueous sodium hydroxide and extracted with dichloromethane (2 times) and ethyl acetate. The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and
25 concentrated in vacuo to give the title compound (619 mg, 95 % yield).

(cis)-5-chloro-2-[2-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino]-nicotinamide

To a solution of (cis)-2-amino-1-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone (70 mg, 0.252 mmol) in dimethyl formamide (1 ml)
30 was added 2,5-dichloro-nicotinamide (53 mg, 0.277 mmol), and triethyl amine (42 µl, 0.302 mmol). The reaction was stirred at 80°C overnight. The reaction was then cooled, diluted with water and extracted with ethyl acetate (3 times). The organic layers were combined, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo.

Purification by silica gel chromatography gave the title compound (24.1 mg, 20 % yield, LRMS M+H 433.1).

The title compounds for Examples 70 – 88 were prepared by a method
5 analogous to that described in Example 69.

Example	IUPAC name	LRMS M+H
70	(<i>cis</i>)-5-Chloro-N-(2-dimethylamino-ethyl)-2-{2-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-nicotinamide	504.2
71	(<i>cis</i>)-N-(2-Amino-ethyl)-5-chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-nicotinamide	476.2
72	[(<i>cis</i>)-(5-Chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-pyridine-3-carbonyl)-amino]-acetic acid	491.1
73	2-[5-Chloro-3-(morpholine-4-carbonyl)-pyridin-2-ylamino]-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone	503.2
74	2-[5-Chloro-3-((3 <i>S</i>)-3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-pyridin-2-ylamino]-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone	M-H 501.3
75	2-[5-Chloro-3-((3 <i>R</i>)-3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-pyridin-2-ylamino]-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone	503.2
76	2-[5-Chloro-3-((2 <i>S</i>)-2-methoxymethyl-pyrrolidine-1-carbonyl)-pyridin-2-ylamino]-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone	531.2
77	2-[5-Chloro-3-((2 <i>R</i>)-2-methoxymethyl-pyrrolidine-1-carbonyl)-pyridin-2-ylamino]-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone	531.2
78	1-(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-pyridine-3-	546.1

	carbonyl)-(4R)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2S)-2-carboxylic acid amide	
79	1-(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-pyridine-3-carbonyl)-(4R)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2R)-2-carboxylic acid amide	546.1
80	1-(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-pyridine-3-carbonyl)-(4S)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2S)-2-carboxylic acid amide	546.1
81	1-(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-pyridine-3-carbonyl)-(4R)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2S)-2-carboxylic acid	547.1
82	1-(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-pyridine-3-carbonyl)-(4S)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2S)-2-carboxylic acid	547.1
83	1-(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-pyridine-3-carbonyl)-(4R)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2R)-2-carboxylic acid	547.1
84	(<i>cis</i>)-N-Carbamoylmethyl-5-chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-nicotinamide	490.2
85	(<i>cis</i>)-5-Chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-nicotinic acid	M-H 432.2
86	5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-N-pyrimidin-4-yl-nicotinamide	511.2
87	N-(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-pyridine-3-	511.2 513.2

	carbonyl)-methanesulfonamide	
88	5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-N-pyridin-2-yl-nicotinamide	510.1 512.1

Example 89**5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-nicotinamide**

5

Acetic acid 2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethyl ester

To a solution of (*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane (920 mg, 3.3 mmol) in dichloromethane (15 ml) at 0°C was added triethylamine (0.69 ml, 4.95 mmol) and acetic acid chlorocarbonylmethyl ester (0.425 ml, 3.95 mmol). The reaction was allowed to warm to ambient temperature and stirred for two hours. The reaction was then diluted with dichloromethane and washed with a 0.2 M aqueous hydrochloric acid solution. The organic layer was separated, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give the title compound (1.08 g, 100 % yield).

(*cis*)-1-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-hydroxy-ethanone

To a solution of acetic acid 2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethyl ester in tetrahydrofuran (6 ml), methanol (6 ml) and water (3ml) was added lithium hydroxide monohydrate (203 mg, 4.84 mmol). The reaction was stirred at ambient temperature for 30 minutes. The reaction was then diluted with water and extracted with ethyl acetate (2 timesx). The organic layers were combined and washed with saturated aqueous sodium chloride, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give the title compound (803 mg, 87 % yield).

5-chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-nicotinamide

To a solution of 1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-hydroxy-ethanone (101 mg, 0.358 mmol) in toluene (2 ml) at 0°C was added

sodium hydride (20 mg, 0.5 mmol, 60% dispersion in mineral oil). The reaction was stirred for 15 minutes at 0°C followed by addition of 2,5-dichloro-nicotinamide. The reaction was allowed to warm to ambient temperature and stirred overnight. The reaction was then diluted with water and ethyl acetate precipitating a white solid.

5 The solid was collected by filtration and washed with water, ethanol and diethyl ether, then air dried to give the title compound (63.8 g, 41 % yield, LRMS M+H = 434.2).

The title compounds for Example 90 – 94 were prepared by a method

10 analogous to that described in 89.

Example	IUPAC name	LRMS M+H
90	N-Acetyl-5-chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-nicotinamide	476.0
91	2-(3-Amino-5-chloro-pyridin-2-yloxy)-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone	406.2
92	(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)-urea	449.2
93	2-Amino-N-(5-chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)-acetamide	463.2
94	N-Acetyl-5-chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-nicotinamide	506.2

Example 95**(cis)-5-Chloro-2-(2-[3-(4-fluoro-phenylamino)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy)-benzamide****5 8-Benzyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-one**

To a solution of 0.025 M aqueous hydrochloric acid (100 ml) at 0°C was added 2,5-dimethoxy-tetrahydrofuran (30 ml 231 mmol). The reaction was stirred at 0°C overnight. The reaction was then diluted with water (200 ml) and benzyl amine hydrochloride (40 grams, 278 mmol), 3-oxo-pentanedioic acid (33.7 grams, 231 mmol), and sodium acetate (10.7 grams, 130 mmol) were added. The reaction was stirred for 5 minutes at 0°C, warmed to ambient temperature and stirred for 90 minutes, then heated to 50°C for two hours, cooled to 0°C and basified to pH = 10 with 50 % aqueous sodium hydroxide (14 ml). The reaction mixture was extracted with ethyl acetate (3 times) and the organic layers were combined and washed with a saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give a brown oil. Silica gel chromatography gave the title compound (33.46 grams, 67 % yield).

(cis)-(8-Benzyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-(4-fluoro-phenyl)-amine

20 To a solution of 8-benzyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-one (3.09 grams, 14.35 mmol) in dichloroethane was added 4-fluoro-phenyl amine (1.4 ml, 14.78 mmol), acetic acid (1.2 ml, 20.96 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (4.64 grams, 21.89 mmol). The reaction was stirred at ambient temperature for four days. The reaction was then quenched with 1 M aqueous sodium hydroxide and stirred for 10 minutes. The reaction mixture was extracted with dichloromethane (2 times), the combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give a yellow solid. Silica gel chromatography gave the title compound (3.28 grams, 73 % yield).

30 (cis)-(8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-(4-fluoro-phenyl)-amine

To a solution of (cis)-(8-benzyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-(4-fluoro-phenyl)-amine (3.28 grams, 10.56 mmol) in methanol (80 ml) was added ammonium formate (3.3 grams, 52.3 mmol) and palladium on carbon (300 mg, 10 % on carbon). The reaction was heated at reflux for two hours. The reaction was

77

cooled, filtered through a 0.45 μ M filter and concentrated in vacuo. The resulting residue was taken up in dichloromethane and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The organic layer was separated, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to give the title compound (1.54 grams, 66 % yield).

(cis)-2-Chloro-1-[3-(4-fluoro-phenylamino)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone

To a solution of (cis)-(8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-(4-fluoro-phenyl)-amine (503 mg, 2.28 mmol) in dichloromethane at 0°C was added triethyl amine (0.350 ml, 2.51 mmol), and chloroacetyl chloride (0.175 ml, 2.29 mmol). The reaction was stirred at 0°C for thirty minutes. Silica gel chromatography gave the title compound (404 mg, 60 % yield).

(cis)-5-Chloro-2-[2-[3-(4-fluoro-phenylamino)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzamide

To a solution of (cis)-2-chloro-1-[3-(4-fluoro-phenylamino)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone (51.5 mg, 0.173 mmol) in dimethylformamide (0.5 ml) was added 5-chloro-2-hydroxy-benzamide (35 mg, 0.203 mmol), potassium carbonate (61 mg, 0.44 mmol) and potassium iodide (31 mg, 0.186 mmol). The reaction was heated at 80°C overnight. The reaction was cooled, diluted with water and extracted with ethyl acetate (2 times). The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to give a solid. The solid was triturated in diethyl ether and the liquids were decanted off to give the title compound (65.9 mg, 88 % yield, LRMS M+H 432.2).

Example 96

5-Chloro-2-[2-[(trans)-7-(4-fluoro-phenoxy)-3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-9-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzamide

2-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-1,1-diethoxy-ethane

To a suspension of sodium hydride (3.0 g, 60% dispersion in mineral oil, 125 mmol) in xylenes under nitrogen was added 2,2-diethoxy-ethanol (15.3 g, 114 mmol) dropwise via cannula. The reaction was heated to reflux for two hours, cooled to ambient temperature followed by addition of 2-bromo-1,1-diethoxy-ethane

25
78

(25.6 mL, 170 mmol) dropwise. The reaction was then heated at reflux overnight. The xylenes were distilled off under atmospheric pressure. The title compound was distilled off under vacuum (6 mm Hg) at 120°C (12.0 grams, 42 % yield).

5 9-Benzyl-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonane-3,7-dione

A solution of 2-(2,2-diethoxy-ethoxy)-1,1-diethoxy-ethane (12.0 grams, 47.9 mmol) in acetic acid (2.8ml) and water (12 ml) was heated at reflux for one hour, cooled to an ambient temperature and stirred overnight. To the reaction mixture was then added benzyl amine hydrochloride (6.9 grams, 47.9 mmol), 3-oxo-
10 pentanedioic acid (5.48 g, 39.9 mmol), sodium acetate (2.7 grams, 20 mmol) and water (24 ml). The reaction was stirred for one hour, heated at 50°C for three hours, cooled to ambient temperature and then basified with 50% aqueous sodium hydroxide. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate (3). The organic layers were combined, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in
15 vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (4.23 grams, 38 % yield).

(cis)-9-Benzyl-7-hydroxy-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-3-one

To a solution of 9-benzyl-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonane-3,7-dione (855 mg, 3.7
20 mmol) in tetrahydrofuran (11 ml) at 0°C was added lithium borohydride (5.5 ml, 2 M solution in THF, 11.1 mmol) dropwise. The reaction was allowed to warm to ambient temperature and stirred for 21 hours. The reaction was then cooled to 0°C and quenched with water (1 ml) followed by 2M aqueous hydrochloric acid (1 ml). The reaction mixture was concentrated in vacuo, treated with hydrochloric acid and
25 refluxed for one hour. The reaction was cooled to ambient temperature, basified with 50 % aqueous sodium hydroxide, and extracted with dichloromethane (3x times). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give the title compound (868 mg, 100% yield).

30 (cis)-3-Hydroxy-7-oxo-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonane-9-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution of 9-benzyl-7-hydroxy-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-3-one (860 mg, 3.69 mmol) in ethanol (4 ml) was added palladium hydroxide on carbon (430 mg, 20 % on carbon). The reaction mixture was then subject to 50 psi hydrogen gas for 27.5 hours. The reaction mixture was filtered through a nylon filter and

concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (701 mg, 78 % yield).

(trans)-3-(4-fluoro-phenoxy)-7-oxo-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonane-9-carboxylic acid
5 tert-butyl ester

To a solution of (*cis*)-3-hydroxy-7-oxo-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonane-9-carboxylic acid tert-butyl ester (350 mg, 1.44 mmol) in tetrahydrofuran (7 ml) was added 4-fluorophenol (242 mg, 2.16 mmol), triphenyl phosphine (566 mg, 2.16 mmol) and diethyl azidocarboxylate (0.340 ml, 2.16 mmol). The reaction is stirred
10 at ambient temperature for 18 hours, concentrated in vacuo and silica gel chromatography gave the title compound (56.4 mg, 12 % yield).

(trans)-7-(4-Fluoro-phenoxy)-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-3-one

To a solution of (*trans*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-7-oxo-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonane-9-carboxylic acid tert-butyl ester (48 mg, 0.142 mmol) in
15 dichloromethane (1 ml) was added trifluoroacetic acid (0.5 ml). The reaction was stirred for 2.5 hrs at ambient temperature. The reaction was then diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate, extracted with dichloromethane (3 times), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to give the title compound (32
20 mg, 95 % yield).

(trans)-5-Chloro-2-(2-[3-(4-fluoro-phenoxy)-7-oxo-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-9-yl]-2-oxo-ethoxy)-benzamide

To a solution of (*trans*)-7-(4-fluoro-phenoxy)-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-3-one (32 mg, 0.135 mmol) in dichloromethane at 0°C was added triethyl amine (28
25 μ l, 0.202 mmol) and chloroacetyl chloride (12 μ L, 0.148 mmol). The reaction was stirred for one hour and then concentrated in vacuo. The resulting residue was dissolved in dimethyl formamide (0.5 ml). To this was added 5-chloro-2-hydroxy-benzamide (25 mg, 0.149 mmol), potassium carbonate (37 mg, 0.270 mmol) and
30 potassium iodide (22 mg, 0.135 mmol). The reaction was heated at 80°C overnight, cooled to ambient temperature, diluted with water and extracted with ethyl acetate (3 times). The organic layers were combined, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (12.3 mg, 20 % yield, LRMS M+H = 449.3).

The title compounds for Examples 97 - 98 were prepared by a method analogous to that described in Example 96.

Example	IUPAC name	LRMS M+H
97	(5-Chloro-2-{2-[(<i>trans</i>)-7-(4-fluoro-phenoxy)-3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-9-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-acetic acid	464.1
98	N-[(5-Chloro-2-{2-[(<i>trans</i>)-7-(4-fluoro-phenoxy)-3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-9-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-acetyl]-methanesulfonamide	541.0

5

Example 99

N-[(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzyloxy)-acetyl]-methanesulfonamide

5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzaldehyde

10

To a solution of 2-chloro-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone (390 mg, 1.31 mmol) in dimethyl formamide (4 ml) was added 5-chloro-2-hydroxy-benzaldehyde (256 mg, 1.44 mmol), potassium carbonate (362 mg, 2.62 mmol) and potassium iodide (217 mg, 1.31 mmol). The reaction was stirred at 80°C overnight. The reaction was then cooled, diluted with water and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (489 mg, 89 % yield).

15

20

2-(4-Chloro-2-hydroxymethyl-phenoxy)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone

To a solution of 5-chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzaldehyde (480 mg, 1.15 mmol) in methanol (15 ml) was added resin bound borohydride (1.2 g, 2.87 mmol). The reaction was stirred at ambient temperature for 21 hours, then filtered and concentrated in vacuo to give the title compound (445.1 mg, 92 % yield).

25

(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzyloxy)-acetic acid tert-butyl ester

To a solution of sodium hydride (26 mg, 1.07 mmol) in tetrahydrofuran (3.5 ml) at 0°C was added 2-(4-chloro-2-hydroxymethyl-phenoxy)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone (300 mg, 0.714 mmol) and bromo-
5 acetic acid tert-butyl ester (26 mg, 2.14 mmol). The reaction was allowed to warm to ambient temperature and stirred for 17 hours. The reaction was quenched with water and extracted with ethyl acetate (3 times times). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Silica gel
10 chromatography gave the title compound (278.3 mg, 73 % yield).

(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzyloxy)-acetic acid

To a solution of (5-chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzyloxy)-acetic acid tert-butyl ester (270 mg, 0.560 mmol) in dichloromethane (5 ml) was added trifluoroacetic acid (1 ml). The reaction was stirred at ambient temperature overnight. The reaction was diluted with 0.2 N aqueous hydrochloric acid and extracted with dichloromethane (3x). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated
20 to give the title compound (239.8 mg, 99 % yield).

N-[(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzyloxy)-acetyl]-methanesulfonamide

To a solution of (5-chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzyloxy)-acetic acid (50 mg, 0.105 mmol) in
25 dichloromethane (1 ml) was added 4-(dimethylamino)pyridine (19 mg, 0.157 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (30 mg, 0.156 mmol), triethylamine (23 mg, 0.230 mmol) and methane sulfonamide (12 mg, 0.126 mmol). The reaction was stirred at ambient temperature overnight. The reaction was
30 diluted with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and extracted with dichloromethane (3 times). The organic layers were combined, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (29.3 mg, 50 % yield, LRMS M+H = 555.2).

The title compounds for Examples 100-102 were prepared by a method analogous to that described in Example 99.

Example	IUPAC name	LRMS M+H
100	(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzyloxy)-acetic acid	M-H 476.3
101	2-(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzyloxy)-acetamide	M-H 475.3
102	2-(5-Chloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzyloxy)-N-(1H-tetrazol-5-yl)-acetamide	545.2

5

Example 103

2-(4-Chloro-2-[(1H-tetrazol-5-ylamino)-methyl]-phenoxy)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone

To a solution of 5-chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzaldehyde (240 mg, 0.574 mmol) in ethanol (2 ml) was added 2-amino tetrazole monohydrate (59 mg, 0.574 mmol) and acetic acid (34 mg, 0.574 mmol). The reaction was stirred for 35 minutes at ambient temperature and then refluxed for 4 hours. The reaction was cooled to ambient temperature and concentrated. The resulting residue was diluted with ethanol (3 ml) and treated with the slow addition of sodium borohydride (70 mg, 1.84 mmol). The reaction was stirred at ambient temperature for 18 hours. The reaction was concentrated, diluted with water, neutralized with 2 M aqueous hydrochloric acid and extracted with dichloromethane (3 times). The organic layers were combined, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (58.8 mg, 22 % yield, LRMS M+H = 487.2).

83

Examples 104 and 105

2-[2-(5-Amino-tetrazol-2-ylmethyl)-4-chloro-phenoxy]-1-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone and 2-[2-(5-Amino-tetrazol-1-ylmethyl)-4-chloro-phenoxy]-1-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-

5 **bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone**

2-(4-Chloro-2-chloromethyl-phenoxy)-1-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone

To a solution of 2-(4-chloro-2-hydroxymethyl-phenoxy)-1-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone (195 mg, 0.464 mmol) in dichloromethane (4 ml) was added thionyl chloride (66 mg, 0.557 mmol). The reaction was refluxed for two hours, cooled and concentrated. Chromatography on silica gel gave the title compound (152.3 mg, 75 % yield).

15 **2-[2-(5-Amino-tetrazol-2-ylmethyl)-4-chloro-phenoxy]-1-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone and 2-[2-(5-Amino-tetrazol-1-ylmethyl)-4-chloro-phenoxy]-1-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone**

To a solution of 2-(4-chloro-2-chloromethyl-phenoxy)-1-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone (75 mg, 0.171 mmol) in 2-butanone (1 ml) was added 2-amino tetrazole (16 mg, 0.188 mmol), potassium carbonate (47 mg, 0.342 mmol) and potassium iodide (28 mg, 0.171 mmol). The reaction was heated at 80°C overnight. The reaction was cooled, diluted with water, and extracted with ethyl acetate (3 times). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compounds (2-[2-(5-Amino-tetrazol-1-ylmethyl)-4-chloro-phenoxy]-1-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone: 10.8 mg, 14 %, LRMS M+H = 487.2; 2-[2-(5-Amino-tetrazol-2-ylmethyl)-4-chloro-phenoxy]-1-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone: 11.6 mg, 15 %, LRMS M+H = 487.2).

Example 106**2-[4-Chloro-2-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-phenoxy]-1-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone****5-Chloro-2-[2-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-acetonitrile**

To a solution of 2-(4-chloro-2-chloromethyl-phenoxy)-1-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone (75 mg, 0.171 mmol) in acetonitrile (2 ml) was added sodium cyanide (17 mg, 0.342 mmol) and 18-crown-6 (5 mg, 0.017 mmol). The reaction was stirred at ambient temperature overnight. The reaction was diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate (3 times). The organic layers were combined, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography gave the title compound (58.4 mg, 73% yield).

2-[4-Chloro-2-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-phenoxy]-1-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone

To a solution of (5-chloro-2-[2-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-acetonitrile (58 mg, 0.135 mmol) in toluene (2 ml) was added trimethyltin azide (33 mg, 0.162 mmol). The reaction was heated at 100°C for 36 hours. The reaction was cooled, concentrated and chromatographed on silica gel to give the title compound (30.4 mg, 48 % yield, LRMS M+H = 472.1).

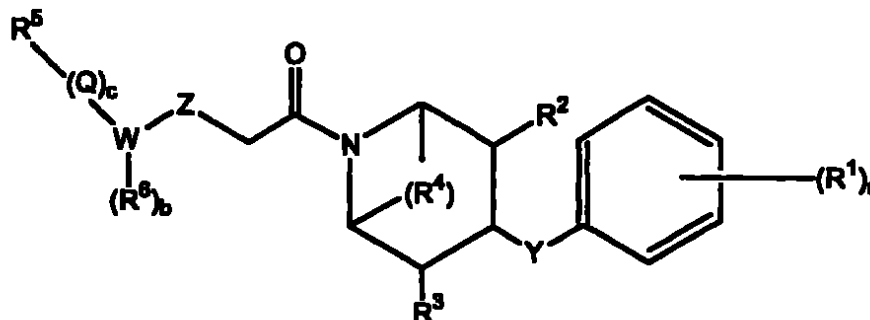
Throughout this application, various publications are referenced. The disclosures of these publications in their entireties are hereby incorporated by reference into this application for all purposes.

It will be apparent to those skilled in the art that various modifications and variations can be made in the present invention without departing from the scope or spirit of the invention. Other embodiments of the invention will be apparent to those skilled in the art from consideration of the specification and practice of the invention disclosed herein. It is intended that the specification and examples be considered as exemplary only, with a true scope and spirit of the invention being indicated by the following claims.

85
85CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of the formula



or pharmaceutically acceptable salts, tautomers, and pro-drugs thereof; wherein

a is 1, 2, 3, 4 or 5;

b is 0, 1, 2, 3, or 4;

c is 0 or 1;

Q is (C₁-C₆)alkyl;W is (C₆-C₁₀)aryl or (C₂-C₉)heteroaryl;Y is oxygen, or NR⁸ wherein R⁸ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;Z is oxygen or NR⁸, where R⁸ is hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, or acetyl;

each R¹ is independently selected from the group consisting of: hydrogen, halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkylcarbonyloxy, and (C₁-C₆)alkoxy;

R² and R³ are each independently hydrogen or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with 1 to 3 halo groups;

R⁴ is (C₁-C₆)alkylene or -(CH₂)_x-O-(CH₂)_y-, wherein x and y are each independently 1 or 2;

R⁵ is selected from a list consisting of hydrogen, halo, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with 1 to 3 halo groups, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, amino(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, cyano, nitro, (C₁-C₆)alkoxy, aminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂aminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylaminocarbonyl, ureido, aminosulfonyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂aminosulfonyl, (C₁-C₆)alkylaminosulfonyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂aminocarbonyl(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl,

- (C₁-C₈)alkylaminocarbonyl(C₁-C₈)alkylaminocarbonyl, aminocarbonyl(C₁-C₈)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₈)alkylsulfonylamino, hydroxy(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, ureido(C₁-C₈)alkylaminocarbonyl, [(C₁-C₈)alkyl]₂ureido(C₁-C₈)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₈)alkylureido(C₁-C₈)alkylaminocarbonyl, (C₂-C₉)heteroarylaminocarbonyl, carboxy, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)alkyl(C₂-C₉)heterocyclecarbonyl, (C₂-C₉)heterocyclecarbonyl, hydroxy(C₂-C₉)heterocyclecarbonyl, aminocarbonyl(C₂-C₉)heterocyclecarbonyl, carboxy(C₂-C₉)heterocyclecarbonyl, amino(C₂-C₉)heteroaryl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylamino(C₂-C₉)heteroaryl(C₁-C₈)alkyl, [(C₁-C₈)alkyl]₂amino(C₂-C₉)heteroaryl(C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₉)heteroarylamino(C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₉)heteroarylaminocarbonyl(C₁-C₈)alkoxy, (C₁-C₈)alkylsulfonylamino(C₁-C₈)alkoxy, aminocarbonyl(C₁-C₈)alkoxy, carboxy(C₁-C₈)alkoxy, aminosulfonyl, (C₁-C₈)alkylcarbonylamino-sulfonyl, hydroxy(C₁-C₈)alkylcarbonylamino-sulfonyl, (C₁-C₈)alkoxycarbonylamino-sulfonyl, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)alkylcarbonylamino-sulfonyl, hydroxysulfonyl, hydroxysulfonyl(C₁-C₈)alkylcarbonylthiol, carboxy(C₁-C₈)alkylthiol hydroxy, hydroxy(C₁-C₈)alkylaminocarbonyl, carboxy(C₂-C₉)heterocycloxy or [carboxy][amino](C₁-C₈)alkoxy, aminocarbonyl(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, (C₁-C₈)alkylaminocarbonyl(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂aminocarbonyl(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, amino(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, (C₁-C₈)alkylamino(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂amino(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, ureido(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, (C₁-C₈)alkylureido(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂ureido(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, amino(C₁-C₈)alkylsulfonylamino, amino(C₁-C₈)alkylcarbonylamino-sulfonyl, (C₁-C₈)alkylamino(C₁-C₈)alkylcarbonylamino-sulfonyl, [(C₁-C₈)alkyl]₂amino(C₁-C₈)alkylcarbonylamino-sulfonyl, aminosulfonylamino, (C₁-C₈)alkylamino-sulfonylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂amino-sulfonylamino, (C₂-C₉)heterocycloxy, (C₂-C₉)heteroaryloxy, (C₂-C₉)heterocycleamino, (C₂-C₉)heteroarylamino, amino, (C₁-C₈)alkylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂amino, amino(C₁-C₈)alkoxy, (C₁-C₈)alkylamino(C₁-C₈)alkoxy, [(C₁-C₈)alkyl]₂amino(C₁-C₈)alkoxy, amino(C₁-C₈)alkylamino, (C₁-C₈)alkylcarbonylamino(C₁-C₈)alkylamino, ureido(C₁-C₈)alkylamino, hydroxy(C₁-C₈)alkylamino, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)alkylamino, and (C₁-C₈)alkylsulfonylamino(C₁-C₈)alkylamino;

each R⁸ is independently selected from a list consisting of: hydrogen, halo, (C₁-C₈)alkyl optionally substituted with 1 to 3 halo groups; cyano, (C₁-C₈)alkoxy,

82
87

aminocarbonyl, carboxy, nitro, (C₁-C₆)alkylcarbonyl, and (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted by 1 to 3 halo groups.

2. A compound according to claim 1, wherein R¹ is halo; a is 1 or 2; Y is
5 oxygen; Z is oxygen; R⁴ is a -CH₂-CH₂- diradical; R⁴ is 'cis' to the Y group; R² and R³
are each hydrogen; W is phenyl; b is 0, 1 or 2, and R⁵ is selected from the group
consisting of halo, (C₁-C₆)alkyl, cyano, and (C₁-C₆)alkylcarbonyl.

3. A compound according to claim 1, wherein R¹ is halo; a is 1 or 2; Y is
10 oxygen; Z is oxygen or NH; R⁴ is a -CH₂-CH₂- diradical; R⁴ is 'cis' to the Y group, R²
and R³ are each hydrogen; W is pyridyl; b is 0, 1 or 2, and R⁵ is selected from the
group consisting of halo, (C₁-C₆)alkyl, cyano, and (C₁-C₆)alkylcarbonyl.

4. A compound according to claim 1, wherein c is 0, and R⁵ is selected from
15 the group consisting of aminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-
C₆)alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, aminocarbonyl(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, (C₁-
C₆)alkylaminocarbonyl, hydroxy(C₁-C₆)alkylcarbonylamino, aminocarbonylamino,
carboxy(C₂-C₆)heterocycloalkoxy, amino(C₂-C₆)heteroaryl, (C₂-C₆)heteroarylamino,
carboxy(C₂-C₆)heteroarylcarbonyl, ureido(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, [(C₁-
20 C₆)alkyl]₂amino(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-
C₆)alkoxy, aminocarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, and carboxy(C₁-C₆)alkoxy.

5. A compound according to claim 1, wherein c is 1, and R⁵ is selected from
the group consisting of (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkoxy, (C₂-
25 C₆)heteroarylamino(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkoxy,
aminocarbonyl, and carboxy.

6. A compound according to claim 2, wherein c is 0; R⁵ is selected from the
group consisting of aminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-
30 C₆)alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, aminocarbonyl(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, (C₁-
C₆)alkylaminocarbonyl, hydroxy(C₁-C₆)alkylcarbonylamino, aminocarbonylamino,
carboxy(C₂-C₆)heterocycloalkoxy, amino(C₂-C₆)heteroaryl, (C₂-C₆)heteroarylamino,
carboxy(C₂-C₆)heteroarylcarbonyl, ureido(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, [(C₁-
C₆)alkyl]₂amino(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-

28
88

C₆)alkoxy, aminocarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, or carboxy(C₁-C₆)alkoxy; and R⁶ is selected from the group consisting of halo, (C₁-C₆)alkyl, cyano, and (C₁-C₆)alkylcarbonyl.

7. A compound according to claim 3, wherein c is 0; R⁵ is selected from the group consisting of: aminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, aminocarbonyl(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, hydroxy(C₁-C₆)alkylcarbonylamino, aminocarbonylamino, carboxy(C₂-C₆)heterocycloalkoxy, amino(C₂-C₆)heteroaryl, (C₂-C₆)heteroarylamino, carboxy(C₂-C₆)heteroarylcarbonyl, ureido(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkoxy, aminocarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, or carboxy(C₁-C₆)alkoxy, and R⁶ is selected from the group consisting of halo, (C₁-C₆)alkyl, cyano, and (C₁-C₆)alkylcarbonyl.

8. A compound according to claim 2, wherein c is 1; R⁵ is selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkoxy, (C₂-C₆)heteroarylamino(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkoxy, aminocarbonyl, or carboxy; and R⁶ is selected from the group consisting of halo, (C₁-C₆)alkyl, cyano, and (C₁-C₆)alkylcarbonyl.

9. A compound according to claim 3, wherein c is 1; R⁵ is selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkoxy, (C₂-C₆)heteroarylamino(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkoxy, aminocarbonyl, or carboxy; and R⁶ is selected from the group consisting of halo, (C₁-C₆)alkyl, cyano, and (C₁-C₆)alkylcarbonyl.

10. A compound according to claim 1, wherein said compound is selected from the group consisting of:

5-Chloro-2-{2-[(*trans*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzamide;

5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzamide;

2-{2-[(*cis*)-3-(4-Fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-4-methoxy-benzamide;

89

5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzenesulfonamide;

N-Carbamoylmethyl-5-chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzamide;

5 (5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoylamino)-acetic acid;

N-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-methanesulfonamide;

10 N-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-3-hydroxy-3-methyl-butyramide;

(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-urea;

(5-Chloro-2-{2-[(*trans*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-urea;

15 5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-N-(2-ureido-ethyl)-benzamide;

5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-N-(2H-tetrazol-5-yl)-benzamide;

20 5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoic acid;

5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-N-pyridin-2-yl-benzamide;

2-[4-Chloro-2-((2R)-2-methoxymethyl-pyrrolidine-1-carbonyl)-phenoxy]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

25 2-[4-Chloro-2-(morpholine-4-carbonyl)-phenoxy]-1-(*cis*)-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

N-(2-{2-[3-(4-Fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-5-trifluoromethyl-phenyl)-methanesulfonamide;

30 5-Chloro-N-(2-dimethylamino-ethyl)-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzamide;

2-[4-Chloro-2-((3S)-3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-phenoxy]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

2-[4-Chloro-2-((2S)-2-methoxymethyl-pyrrolidine-1-carbonyl)-phenoxy]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

2-[4-Chloro-2-[(3R)-3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl]-phenoxy]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

1-(5-Chloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzoyl)-(4R)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2S)-2-carboxylic acid;

5 N-(2-Amino-ethyl)-5-chloro-2-[2-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzamide;

1-(5-Chloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzoyl)-(4S)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2S)-2-carboxylic acid amide;

10 1-(5-Chloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzoyl)-(4S)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2S)-2-carboxylic acid;

1-(5-Chloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzoyl)-(4R)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2S)-2-carboxylic acid amide;

1-(5-Chloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzoyl)-(4R)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2R)-2-carboxylic acid amide;

15 1-(5-Chloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzoyl)-(4R)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2R)-2-carboxylic acid;

2-(5-Chloro-quinolin-8-yloxy)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

20 (5-Chloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-acetic acid;

5-Chloro-2-[2-[(*trans*)-7-(4-fluoro-phenoxy)-3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzamide;

2-(5-Chloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-acetamide;

25 N-(5-Chloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzoyl)-methanesulfonamide;

N-[(5-Chloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy)-phenyl]-acetyl]-methanesulfonamide;

30 2-[2-(5-Amino-tetrazol-1-ylmethyl)-4-chloro-phenoxy]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

2-[2-(5-Amino-tetrazol-2-ylmethyl)-4-chloro-phenoxy]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

5-Chloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-N-pyrimidin-4-yl-benzamide;

211
91

- 2-[4-Chloro-2-(1H-tetrazol-5-yl)-phenoxy]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;
- 2-[4-Chloro-2-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-phenoxy]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;
- 5 2-(5-Chloro-2-[2-[(*trans*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-acetic acid;
- N-[(5-Chloro-2-[2-[(*trans*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-acetyl]-methanesulfonamide;
- 2-(5-Chloro-2-[2-[(*trans*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-acetamide;
- 10 2-[4-Chloro-2-[(1H-tetrazol-5-ylamino)-methyl]-phenoxy]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;
- (5-Chloro-2-[2-[(*trans*)-7-(4-fluoro-phenoxy)-3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-9-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-acetic acid;
- 15 2-[4-Chloro-2-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenoxy]-1-(*cis*)-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;
- N-[(5-Chloro-2-[2-[(*trans*)-7-(4-fluoro-phenoxy)-3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-9-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-acetyl]-methanesulfonamide;
- (5-Chloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzyloxy)-acetic acid;
- 20 2-(5-Chloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzyloxy)-N-(1H-tetrazol-5-yl)-acetamide;
- N-[(5-Chloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzyloxy)-acetyl]-methanesulfonamide;
- 25 2-(5-Chloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzyloxy)-acetamide;
- (5-Bromo-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]phenyl)-acetic acid;
- 2-(5-Bromo-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-acetamide;
- 30 N-[(5-Bromo-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-acetyl]-methanesulfonamide;
- (5-Chloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-methanesulfonamide;

92

N-Acetyl-C-(5-chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-methanesulfonamide;

(5-Bromo-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-methanesulfonamide;

5 N-Acetyl-C-(5-bromo-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-methanesulfonamide;

C-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-N-(2-hydroxy-2-methyl-propionyl)-methanesulfonamide;

10 C-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-N-hydroxyacetyl-methanesulfonamide;

C-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-N-(methoxycarbonyl)-methanesulfonamide;

3-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-propionic acid;

15 C-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-N-(1-hydroxy-cyclopropanecarbonyl)-methanesulfonamide;

N-[3-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-propionyl]-methanesulfonamide;

20 C-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-N-methoxyacetyl-methanesulfonamide;

4-{2-[(*cis*)-3-(4-Fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoic acid;

1-[(*cis*)-3-(4-Fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-phenoxy-ethanone;

25 2-(4-Bromo-phenoxy)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

1-[(*cis*)-3-(4-Fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-ethanone;

30 1-[(*cis*)-3-(4-Fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-p-tolyloxy-ethanone ;

2-(4-Chloro-phenoxy)-1-(*cis*)-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-methanesulfonic acid;

85
93

- 2-(2-Acetyl-4-chloro-phenoxy)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;
- 5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-N-methyl-benzamide;
- 5 5-Bromo-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzamide;
- 2-(4-Chloro-2-hydroxymethyl-phenoxy)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;
- 2-(4-Bromo-2-hydroxymethyl-phenoxy)-1-(*cis*)-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;
- 10 2-(4-Chloro-2-hydroxy-phenoxy)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;
- (5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenoxy)-acetic acid;
- 15 2-(4-Bromo-2-hydroxy-phenoxy)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;
- 5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzamide;
- 5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-N-(3-hydroxy-propyl)-benzamide;
- 20 4-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenoxy)-pyrrolidine-(2*S*)-2-carboxylic acid;
- (2*S*)-2-Amino-4-(5-chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenoxy)-butyric acid;
- 25 (*cis*)-5-Chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-nicotinic acid;
- 5-Chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-nicotinamide;
- (*cis*)-5-Chloro-N-(2-dimethylamino-ethyl)-2-{2-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-nicotinamide;
- 30 (*cis*)-N-(2-Amino-ethyl)-5-chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-nicotinamide;
- [(*cis*)-(5-Chloro-2-{2-[3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-pyridine-3-carbonyl)-amino]-acetic acid;

2-[5-Chloro-3-(morpholine-4-carbonyl)-pyridin-2-ylamino]-1-[(*cis*)-3-(4-fluorophenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

2-[5-Chloro-3-((3*S*)-3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-pyridin-2-ylamino]-1-[(*cis*)-3-(4-fluorophenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

5 2-[5-Chloro-3-((3*R*)-3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-pyridin-2-ylamino]-1-[(*cis*)-3-(4-fluorophenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

2-[5-Chloro-3-((2*S*)-2-methoxymethyl-pyrrolidine-1-carbonyl)-pyridin-2-ylamino]-1-[(*cis*)-3-(4-fluorophenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

10 2-[5-Chloro-3-((2*R*)-2-methoxymethyl-pyrrolidine-1-carbonyl)-pyridin-2-ylamino]-1-[(*cis*)-3-(4-fluorophenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

(*cis*)-N-Carbamoylmethyl-5-chloro-2-{2-[3-(4-fluorophenoxy)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-nicotinamide;

15 1-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluorophenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-pyridine-3-carbonyl)-(4*R*)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2*S*)-2-carboxylic acid amide;

1-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluorophenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-pyridine-3-carbonyl)-(4*S*)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2*S*)-2-carboxylic acid amide;

20 1-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluorophenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-pyridine-3-carbonyl)-(4*R*)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2*R*)-2-carboxylic acid amide;

1-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluorophenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-pyridine-3-carbonyl)-(4*R*)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2*S*)-2-carboxylic acid;

25 1-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluorophenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-pyridine-3-carbonyl)-(4*S*)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2*S*)-2-carboxylic acid;

30 1-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluorophenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-pyridine-3-carbonyl)-(4*R*)-4-hydroxy-pyrrolidine-(2*R*)-2-carboxylic acid;

5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluorophenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-N-pyrimidin-4-yl-nicotinamide;

N-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluorophenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-pyridine-3-carbonyl)-methanesulfonamide;

95

5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethylamino}-N-pyridin-2-yl-nicotinamide;

5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-nicotinamide;

5 2-(3-Amino-5-chloro-pyridin-2-yloxy)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone;

(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)-urea;

2-Amino-N-(5-chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)-acetamide;

N-(5-Chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)-succinamic acid; and

N-Acetyl-5-chloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-ethoxy}-nicotinamide.

15

11. A pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, Takayasu arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, thyroiditis and vasculitis); fibrosis (e.g. pulmonary fibrosis (i.e. idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial pulmonary fibrosis), fibrosis associated with end-stage renal disease, fibrosis caused by radiation, tubulointerstitial fibrosis, subepithelial fibrosis, scleroderma (progressive systemic sclerosis), hepatic fibrosis (including that caused by alcoholic or viral hepatitis), primary and secondary biliary cirrhosis); allergic conditions (such as asthma, contact dermatitis and atopic dermatitis); acute and chronic lung inflammation (such as chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, immune complex alveolitis); atherosclerosis; vascular inflammation resulting from tissue transplant or during restenosis (including, but not limited to restenosis following angioplasty and/or stent insertion); other acute and chronic inflammatory conditions (such as synovial inflammation caused by arthroscopy, hyperuremia, or trauma, osteoarthritis, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, nasal polyosis, enteritis, Behcet's disease, preeclampsia, oral lichen planus, Guillian-Barre

syndrome); acute and/or chronic transplant rejection (including xeno-transplantation); HIV infectivity (co-receptor usage); granulomatous diseases (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis); conditions associated with leptin production (such as obesity, cachexia, anorexia, type II diabetes, hyperlipidemia and hypergonadism);

5 Alzheimer's disease; and sequelae associated with certain cancers such as multiple myeloma; cancer metastasis, including but not limited to breast cancer, the production of metalloproteinases and cytokines at inflammatory sites (including but not limited to MMP9, TNF, IL-1, and IL-6) either directly or indirectly (as a consequence of decreasing cell infiltration) thus providing benefit for diseases or conditions linked to

10 these cytokines (such as joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, hepatic failure, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, septic shock, congestive heart failure, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith); tissue damage caused by inflammation induced by infectious agents (such as viral induced encephalomyelitis or demyelination, viral

15 inflammation of the lung or liver (e.g. caused by influenza or hepatitis), gastrointestinal inflammation (for example, resulting from *H. pylori* infection), inflammation resulting from: bacterial meningitis, HIV-1, HIV-2, HIV-3, cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (Herpes zoster and Herpes simplex) fungal meningitis, Lyme disease, malaria) in a mammal, comprising an

20 amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating or preventing such disorder or condition and a pharmaceutically acceptable carrier.

12. A pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or

25 condition that can be treated or prevented by inhibiting MIP-1 α and/or RANTES binding to the receptor CCR1 in a mammal, comprising an amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, effective in treating or preventing such disorder or condition and a pharmaceutically acceptable carrier.

30 13. A method for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, Takayasu arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis,

67

polymyalgia rheumatica, uveitis, thyroiditis and vasculitis); fibrosis (e.g. pulmonary fibrosis (i.e. idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial pulmonary fibrosis), fibrosis associated with end-stage renal disease, fibrosis caused by radiation, tubulointerstitial fibrosis, subepithelial fibrosis, scleroderma (progressive systemic sclerosis), hepatic fibrosis (including that caused by alcoholic or viral hepatitis), primary and secondary biliary cirrhosis); allergic conditions (such as asthma, contact dermatitis and atopic dermatitis); acute and chronic lung inflammation (such as chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, immune complex alveolitis); atherosclerosis; vascular inflammation resulting from tissue transplant or during restenosis (including, but not limited to restenosis following angioplasty and/or stent insertion); other acute and chronic inflammatory conditions (such as synovial inflammation caused by arthroscopy, hyperuremia, or trauma, osteoarthritis, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, nasal polyposis, enteritis, Behcet's disease, preeclampsia, oral lichen planus, Guillian-Barre syndrome); acute and/or chronic transplant rejection (including xeno-transplantation); HIV infectivity (co-receptor usage); granulomatous diseases (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis); conditions associated with leptin production (such as obesity, cachexia, anorexia, type II diabetes, hyperlipidemia and hypergonadism); Alzheimer's disease; sequelae associated with certain cancers such as multiple myeloma; cancer metastasis, including but not limited to breast cancer; the production of metalloproteinases and cytokines at inflammatory sites (including but not limited to MMP9, TNF, IL-1, and IL-6) either directly or indirectly (as a consequence of decreasing cell infiltration) thus providing benefit for diseases or conditions linked to these cytokines (such as joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, hepatic failure, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, septic shock, congestive heart failure, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith); tissue damage caused by inflammation induced by infectious agents (such as viral induced encephalomyelitis or demyelination, viral inflammation of the lung or liver (e.g. caused by influenza or hepatitis), gastrointestinal inflammation (for example, resulting from H. pylori infection), inflammation resulting from: bacterial meningitis, HIV-1, HIV-2, HIV-3, cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (Herpes zoster and Herpes simplex) fungal meningitis, Lyme disease, malaria) in a mammal, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an



amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating or preventing such disorder or condition.

- 5 14. A method for treating or preventing a disorder or condition that can be treated or prevented by antagonizing the CCR1 receptor in a mammal, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating or preventing such disorder or condition.

99

NUEVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud de Patente provisional de EE.UU. N° de Serie 60/397,263, presentada el 18 de Julio de 2.002, que se incorpora aquí en su totalidad para todos los fines.

5

Antecedentes del invento

El presente invento se refiere a nuevos derivados de piperidina, métodos de uso y composiciones farmacéuticas que los contienen.

Los compuestos del invento son potentes y selectivos inhibidores de la unión de la proteína inflamatoria 1α de macrófagos, MIP- 1α (CCL3), a su receptor CCR1 hallado en células (preferiblemente leucocitos y linfocitos) inflamatorias e inmunomoduladoras. A veces también se hace referencia al receptor CCR1 como receptor CC-CKR1. Estos compuestos también inhiben la quimiotaxis, inducida por MIP- 1α {y las quimioquinas relacionadas de las que se ha mostrado que interaccionan con CCR1 [por ejemplo, RANTES (CCL5), MCP-2 (CCL8), MCP-3 (CCL7), HCC-1 (CCL14) y HCC-2 (CCL15)]}, de células THP-1 y leucocitos humanos y son potencialmente útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades autoinmunes [tales como artritis reumatoide, artritis de Takayasu, artritis sorliásica, espondilitis anquilosante, diabetes de tipo I (inicio precoz), lupus, enfermedad inflamatoria del Intestino, enfermedad de Chronn, neuritis óptica, soriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis, tiroiditis y vasculitis]; fibrosis [por ejemplo, fibrosis pulmonar (es decir, fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis pulmonar intersticial), fibrosis asociada con enfermedad renal de fase terminal, fibrosis causada por radiación, fibrosis tubulointersticial, fibrosis subepitelial, esclerodermia (esclerosis sistémica progresiva), fibrosis hepática (incluyendo la causada por hepatitis alcohólica o vírica), y cirrosis biliares primarias y secundarias]; estados alérgicos (tales como asma, dermatitis de contacto y dermatitis atópica); inflamaciones pulmonares agudas y crónicas (tales como bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, síndrome de Insuficiencia respiratoria de la Infancia, y alveolitis por complejos Inmunes); aterosclerosis; inflamación vascular resultante de un trasplante tisular o durante la reestenosis [incluyendo, pero no limitándose a, la reestenosis posterior a una angioplastia y/o una inserción de una cánula intraluminal ("stent")]; otros estados inflamatorios agudos y crónicos (tales como inflamación sinovial causada por artroscopia, hiperuremia o traumatismo, osteoartritis, lesión por isquemia-reperfusión, glomerulonefritis, poliposis nasal, enteritis, enfermedad de Behcet, preeclampsia, liquen plano oral, y

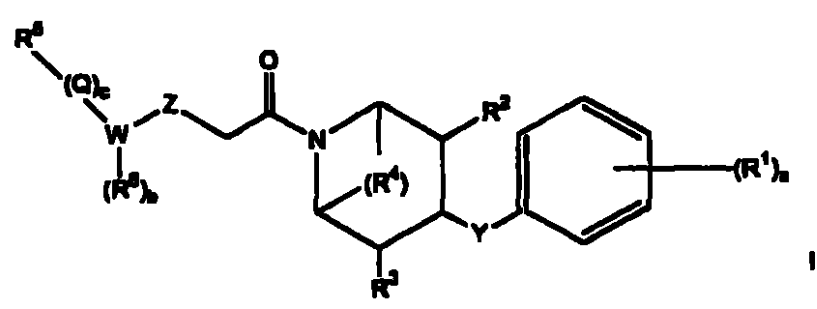
síndrome de Guillian-Barre); rechazo agudo y/o crónico de trasplantes (incluyendo el xenotrasplante); infectividad del HIV (empleo de correceptores); enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis); estados asociados con la producción de leptina (tales como obesidad, caquexia, anorexia, diabetes de tipo II, hiperlipidemia e hipergonadismo); enfermedad de Alzheimer; y secuelas asociadas con ciertos cánceres tales como el mieloma múltiple. Los compuestos de este invento son también potencialmente útiles para el tratamiento o la prevención de metástasis cancerosas, incluyendo, pero no limitándose a, el cáncer de mama. Los compuestos de este invento pueden también inhibir la producción de metaloproteinasas y citoquinas en sitios inflamatorios (incluyendo, pero no limitándose a, MMP9, TNF, IL-1 e IL-6) directa o indirectamente (como consecuencia de disminuir la infiltración celular), proporcionando de este modo beneficios para enfermedades o estados ligados a estas citoquinas (tales como daño en el tejido articular, hiperplasia, formación de pannus y resorción ósea, insuficiencia hepática, síndrome de Kawasaki, infarto de miocardio, insuficiencia aguda del hígado, shock séptico, insuficiencia cardíaca congestiva, y enfisema pulmonar o la disnea asociada con él). Los compuestos de este invento pueden también prevenir el daño tisular causado por la inflamación provocada por agentes infecciosos [tal como encefalomiелitis o desmielinización víricamente provocadas, inflamación vírica del pulmón o el hígado (causada, por ejemplo, por Influenza o hepatitis), inflamación gastrointestinal (como resultado de, por ejemplo, una infección por *H. pylori*), y la inflamación que resulta de meningitis bacteriana, HIV-1, HIV-2, HIV-3, citomegalovirus (CMV), adenovirus, herpesvirus (herpes zóster y herpes simplex), meningitis fúngica, enfermedad de Lyme y malaria].

MIP-1 α y RANTES son péptidos quimiotácticos solubles (quimioquinas) que son producidos por células inflamatorias, en particular linfocitos CD8⁺, leucocitos polimorfonucleares (PMN) y macrófagos [*J. Biol. Chem.*, **270** (30), 29.671-29.675 (1.995)]. Estas quimioquinas actúan al inducir la migración y activación de células inflamatorias e inmunomoduladoras clave. Se han hallado niveles elevados de quimioquinas en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide, tejido de rechazos crónicos y agudos de pacientes que han recibido trasplantes, y en las secreciones nasales de pacientes con rinitis alérgica después de una exposición al alérgeno [Teran et al., *J. Immunol.*, 1.806-1.812 (1.996), y Kuna et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 321 (1.994)]. Los anticuerpos que interfieren en la interacción de quimioquina/receptor al neutralizar MIP-1 α o la alteración génica han proporcionado evidencia directa del papel de MIP-1 α y RANTES en la enfermedad al limitar la reunión de monocitos y linfocitos.

tos CD8⁺ [Smith et al., J. Immunol. **153**, 4.704 (1.994), y Cook et al., Science, **269**, 1.583 (1.995)]. En conjunto, estos datos demuestran que antagonistas del receptor CCR1 serían potencialmente un tratamiento eficaz para diversas enfermedades de base inmune. Los compuestos aquí descritos son potentes y selectivos antagonistas del receptor CCR1.

Sumario del invento

El presente invento se refiere a un compuesto de fórmula



- o sales, tautómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo, fórmula
- 10 en que
 - a es 1, 2, 3, 4 ó 5;
 - b es 0, 1, 2, 3 ó 4;
 - c es 0 ó 1;
 - Q es alquilo(C₁-C₆);
 - 15 W es arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo(C₂-C₉);
 - Y es oxígeno, o NR^b en que R^b es hidrógeno o alquilo(C₁-C₆);
 - Z es oxígeno, o NR^b en que R^b es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) o acetilo;
 - cada R¹ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilo(C₁-C₆), hidroxilo,
 - 20 alquilo(C₁-C₆)carboniloxilo y alcoxilo(C₁-C₆);
 - cada uno de R² y R³ es independientemente hidrógeno o alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos halo;
 - R⁴ es alquilen(C₁-C₆) o -(CH₂)_x-O-(CH₂)_y- en que cada uno de x e y es independientemente 1 ó 2;
 - 25 R^b es seleccionado de una lista que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos halo, [alquil(C₁-C₆)]₂aminoalquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, aminoalquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₆)aminoalquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, ciano, nitro, alcoxilo(C₁-C₆), aminocarbonilo, alquil(C₁-

C_6 aminocarbonilo, [alquil(C_1-C_6)]₂aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil-
 (C_1-C_6)sulfonilaminocarbonilo, ureido, aminosulfonilo, [alquil(C_1-C_6)]₂aminosulfonilo,
 alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, [alquil(C_1-C_6)]₂aminocarbonilalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo,
 alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)ami-
 5 nocarbonilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilamino, hidroxialquil(C_1-C_6)carbonilamino, ureidoalquil-
 (C_1-C_6)aminocarbonilo, [alquil(C_1-C_6)]₂ureidoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)-
 ureidoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, heteroaril(C_2-C_6)aminocarbonilo, carboxilo, alcoxi-
 (C_1-C_6)alquil(C_1-C_6)heterociclo(C_2-C_6)carbonilo, heterociclo(C_2-C_6)carbonilo, hidroxihetero-
 ciclo(C_2-C_6)carbonilo, aminocarbonilheterociclo(C_2-C_6)carbonilo, carboxiheterociclo(C_2-C_6)carbonilo,
 10 aminoheteroaril(C_2-C_6)alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminohetero-
 aril(C_2-C_6)alquilo(C_1-C_6), [alquil(C_1-C_6)]₂aminoheteroaril(C_2-C_6)alquilo(C_1-C_6), hetero-
 aril(C_2-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), heteroaril(C_2-C_6)aminocarbonilalcoxilo(C_1-C_6), alquil-
 (C_1-C_6)sulfonilaminocarbonilalcoxilo(C_1-C_6), aminocarbonilalcoxilo(C_1-C_6), carboxial-
 coxilo(C_1-C_6), carboxialquil(C_1-C_6)carboniltiol, hidroxisulfonilalquil(C_1-C_6)tiol, aminosul-
 15 fonilo, alquil(C_1-C_6)carbonilaminosulfonilo, hidroxialquil(C_1-C_6)carbonilaminosulfonilo,
 alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminosulfonilo, alcoxi(C_1-C_6)alquil(C_1-C_6)carbonilaminosulfonilo,
 hidroxisulfonilo, hidroxilo, hidroxialquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, carboxiheterocicloxi-
 lo(C_2-C_6) o [carboxi][amino]alcoxilo(C_1-C_6), aminocarbonilalquil(C_1-C_6)carbonilamino,
 alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquil(C_1-C_6)carbonilamino, [alquil(C_1-C_6)]₂aminocarbonilal-
 20 quil(C_1-C_6)carbonilamino, aminoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, alquil(C_1-C_6)aminoalquil-
 (C_1-C_6)carbonilamino, [alquil(C_1-C_6)]₂aminoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, ureidoalquil-
 (C_1-C_6)carbonilamino, alquil(C_1-C_6)ureidoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, [alquil(C_1-C_6)]₂-
 ureidoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, aminoalquil(C_1-C_6)-
 carbonilaminosulfonilo, alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)carbonilaminosulfonilo, [alquil-
 25 (C_1-C_6)]₂aminoalquil(C_1-C_6)carbonilaminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquil(C_1-C_6)-
 aminosulfonilamino, [alquil(C_1-C_6)]₂aminosulfonilamino, heterocicloxi(C_2-C_6), hetero-
 ariloxilo(C_2-C_6), heterociclo(C_2-C_6)amino, heteroaril(C_2-C_6)amino, amino, alquil(C_1-C_6)-
 amino, [alquil(C_1-C_6)]₂amino, aminoalcoxilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminoalcoxilo(C_1-C_6),
 [alquil(C_1-C_6)]₂aminoalcoxilo(C_1-C_6), aminoalquil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)carbonil-
 30 aminoalquil(C_1-C_6)amino, ureidoalquil(C_1-C_6)amino, hidroxialquil(C_1-C_6)amino, alcoxi-
 (C_1-C_6)alquil(C_1-C_6)amino y alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)amino; y

cada R⁶ es independientemente seleccionado de una lista que consiste en
 hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos halo;
 ciano, alcoxilo(C_1-C_6), aminocarbonilo, carboxilo, alquil(C_1-C_6)carbonilo, nitro, y alcoxi-
 35 lo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos halo.

Los compuestos de fórmula I preferidos incluyen aquellos en que R¹ es halógeno y a es 1 ó 2.

Los compuestos de fórmula I preferidos incluyen aquellos en que Y es oxígeno.

5 Los compuestos de fórmula I preferidos incluyen aquellos en que Z es oxígeno.

Los compuestos de fórmula I preferidos incluyen aquellos en que Z es NH.

10 Los compuestos de fórmula I preferidos incluyen aquellos en que R⁴ es un diradical -CH₂-CH₂-.

Los compuestos de fórmula I preferidos incluyen aquellos en que R⁴ es "cis" con respecto al grupo Y, y tanto R² como R³ son hidrógeno.

Los compuestos de fórmula I preferidos incluyen aquellos en que W es fenilo.

15 Los compuestos de fórmula I preferidos incluyen aquellos en que W es piridilo.

Los compuestos de fórmula I preferidos incluyen aquellos en que c es 0, y R⁵ es seleccionado del grupo que consiste en aminocarbonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonil-amino, alquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, aminocarbonilalquil(C₁-C₆)amino-carbonilo, alquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, hidroxialquil(C₁-C₆)carbonilamino, aminocarbo-nilamino, carboxiheterociclo(C₂-C₆)alcoxilo, aminoheteroarilo(C₂-C₆), heteroaril(C₂-C₆)-amino, carboxiheteroaril(C₂-C₆)carbonilo, ureidoalquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, [alquil-(C₁-C₆)]₂aminoalquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilalcoxilo-(C₁-C₆), aminocarbonilalcoxilo(C₁-C₆) y carboxialcoxilo(C₁-C₆).

25 Los compuestos de fórmula I preferidos incluyen aquellos en que c es 1, y R⁵ es seleccionado del grupo que consiste en alquil(C₁-C₆)sulfonilaminocarbonil-alcoxilo(C₁-C₆), heteroaril(C₂-C₆)aminocarbonilalcoxilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)sulfonilami-nocarbonilo, aminocarbonilo y carboxilo.

Los compuestos de fórmula I preferidos incluyen aquellos en que b es 0, 1 ó 2, y R⁶ es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₆), ciano y alquil(C₁-C₆)carbonilo.

Los compuestos de fórmula I preferidos incluyen aquellos en que R¹ es halógeno; a es 1 ó 2; Y es oxígeno; Z es oxígeno; R⁴ es un diradical -CH₂-CH₂-; R⁴ es "cis" con respecto al grupo Y, y tanto R² como R³ son hidrógeno; W es fenilo; b es 0, 1 ó 2; c es 0; R⁵ es seleccionado del grupo que consiste en aminocarbonilo, alquil(C₁-

35

5 C₆)sulfonilamino, alquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, aminocarbonilalquil-
(C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, hidroxialquil(C₁-C₆)carbonilamino,
aminocarbonilamino, carboxiheterociclo(C₂-C₉)alcoxilo, aminoheteroarilo(C₂-C₉), hete-
roaril(C₂-C₉)amino, carboxiheteroaril(C₂-C₉)carbonilo, ureldoalquil(C₁-C₆)aminocarbo-
nilo, [alquil(C₁-C₆)]₂aminoalquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilaminocarbo-
nilalcoxilo(C₁-C₆), aminocarbonilalcoxilo(C₁-C₆) y carboxialcoxilo(C₁-C₆); y R⁶ es selec-
cionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₆), ciano y alquil(C₁-C₆)-
carbonilo.

10 Los compuestos de fórmula I preferidos incluyen aquellos en que R¹ es
halógeno; a es 1 ó 2; Y es oxígeno; Z es oxígeno o NH; R⁴ es un dirradical -CH₂-CH₂;
R⁴ es "cis" con respecto al grupo Y, y tanto R² como R³ son hidrógeno; W es piridilo; b
es 0, 1 ó 2; c es 0; R⁵ es seleccionado del grupo que consiste en aminocarbonilo, al-
quil(C₁-C₆)sulfonilamino, alquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, aminocarbonil-
alquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, hidroxialquil(C₁-C₆)carbonil-
15 amino, aminocarbonilamino, carboxiheterociclo(C₂-C₉)alcoxilo, aminoheteroarilo-
(C₂-C₉), heteroaril(C₂-C₉)amino, carboxiheteroaril(C₂-C₉)carbonilo, ureldoalquil(C₁-C₆)-
aminocarbonilo, [alquil(C₁-C₆)]₂aminoalquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonil-
aminocarbonilalcoxilo(C₁-C₆), aminocarbonilalcoxilo(C₁-C₆) y carboxialcoxilo(C₁-C₆); y
R⁶ es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₆), ciano y al-
20 quil(C₁-C₆)carbonilo.

Los compuestos de fórmula I preferidos incluyen aquellos en que R¹ es
halógeno; a es 1 ó 2; Y es oxígeno; Z es oxígeno; R⁴ es un dirradical -CH₂-CH₂; R⁴ es
"cis" con respecto al grupo Y, y tanto R² como R³ son hidrógeno; W es fenilo; b es 0, 1
ó 2; c es 1; R⁵ es seleccionado del grupo que consiste en alquil(C₁-C₆)sulfonilamino-
25 carbonilalcoxilo(C₁-C₆), heteroaril(C₂-C₉)aminocarbonilalcoxilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)sul-
fonilaminocarbonilo, aminocarbonilo y carboxilo; y R⁶ es seleccionado del grupo que
consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₆), ciano y alquil(C₁-C₆)carbonilo.

Los compuestos de fórmula I preferidos incluyen aquellos en que R¹ es
halógeno; a es 1 ó 2; Y es oxígeno; Z es oxígeno o NH; R⁴ es un dirradical -CH₂-CH₂;
30 R⁴ es "cis" con respecto al grupo Y, y tanto R² como R³ son hidrógeno; W es piridilo; b
es 0, 1 ó 2; c es 1; R⁵ es seleccionado del grupo que consiste en alquil(C₁-C₆)sul-
fonilaminocarbonilalcoxilo(C₁-C₆), heteroaril(C₂-C₉)aminocarbonilalcoxilo(C₁-C₆), alquil-
(C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilo, aminocarbonilo y carboxilo; y R⁶ es seleccionado del
grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₆), ciano y alquil(C₁-C₆)carbonilo.

35 Los compuestos de fórmula I más preferidos incluyen los seleccionados

del grupo que consiste en:

5-cloro-2-{2-[(*trans*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-
-benzamida;

5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-
5 -benzamida;

2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-4-metoxi-
-benzamida;

5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-
-bencenosulfonamida;

10 N-carbamoilmetil-5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-
-il]-2-oxo-etoxi}-benzamida;

ácido (5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-
-etoxi}-benzotilamino)-acético;

N-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-
15 -fenil)-metanosulfonamida;

N-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-
-fenil)-3-hidroxi-3-metil-butiramida;

(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fe-
nil)-urea;

20 (5-cloro-2-{2-[(*trans*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-
-fenil)-urea;

5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-N-
-(2-ureido-etil)-benzamida;

5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-N-
25 -(2H-tetrazol-5-il)-benzamida;

ácido 5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-
-etoxi}-benzoico;

5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-N-
-piridin-2-il-benzamida;

30 2-[4-cloro-2-((2R)-2-metoximetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenoxi]-1-[(*cis*)-3-(4-fluo-
ro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;

2-[4-cloro-2-(morfolina-4-carbonil)-fenoxi]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-bici-
clo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;

N-(2-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-5-trifluoro-
35 metil-fenil)-metanosulfonamida;

- 5-cloro-N-(2-dimetilamino-etil)-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzamida;
- 2-[4-cloro-2-((3*S*)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-fenoxi]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;
- 5 2-[4-cloro-2-((2*S*)-2-metoximetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenoxi]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;
- 2-[4-cloro-2-((3*R*)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-fenoxi]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;
- ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzoil)-(4*R*)-4-hidroxi-pirrolidina-(2*S*)-2-carboxílico;
- 10 N-(2-amino-etil)-5-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzamida;
- amida del ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzoil)-(4*S*)-4-hidroxi-pirrolidina-(2*S*)-2-carboxílico;
- 15 ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzoil)-(4*S*)-4-hidroxi-pirrolidina-(2*S*)-2-carboxílico;
- amida del ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzoil)-(4*R*)-4-hidroxi-pirrolidina-(2*S*)-2-carboxílico;
- amida del ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzoil)-(4*R*)-4-hidroxi-pirrolidina-(2*R*)-2-carboxílico;
- 20 ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzoil)-(4*R*)-4-hidroxi-pirrolidina-(2*R*)-2-carboxílico;
- 2-(5-cloro-quinolein-8-iloxi)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;
- 25 ácido (5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-acético;
- 5-cloro-2-{2-[(*trans*)-7-(4-fluoro-fenoxi)-3-oxa-8-aza-biciclo[3.3.1]non-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzamida;
- 2-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-acetamida;
- 30 N-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzoil)-metanosulfonamida;
- N-[(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-acetil]-metanosulfonamida;
- 35 2-[2-(5-amino-tetrazol-1-ilmetil)-4-cloro-fenoxi]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-

97
108

- biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;
2-[2-(5-amino-tetrazol-2-ilmetil)-4-cloro-fenoxi]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-
-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;
5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-N-
5 -pirimidin-4-il-benzamida;
2-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo-
[3.2.1]oct-8-il]-etanona;
2-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-fenoxi]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-bicl-
clo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;
10 ácido (5-cloro-2-{2-[(*trans*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-
-etoxi}-fenil)-acético;
N-[(5-cloro-2-{2-[(*trans*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-
-etoxi}-fenil)-acetil]-metanosulfonamida;
2-(5-cloro-2-{2-[(*trans*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-eto-
15 xi)-fenil)-acetamida;
2-[4-cloro-2-[(1H-tetrazol-5-ilamino)-metil]-fenoxi]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-
-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;
ácido (5-cloro-2-{2-[(*trans*)-7-(4-fluoro-fenoxi)-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-9-
-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-acético;
20 2-[4-cloro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenoxi]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-bicl-
clo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;
N-[(5-cloro-2-{2-[(*trans*)-7-(4-fluoro-fenoxi)-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-9-il]-2-
-oxo-etoxi}-fenil)-acetil]-metanosulfonamida;
ácido (5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-
25 -etoxi}-benciloxi)-acético;
2-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-eto-
xi)-benciloxi)-N-(1H-tetrazol-5-il)-acetamida;
N-[(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-eto-
xi)-benciloxi)-acetil]-metanosulfonamida;
30 2-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-eto-
xi)-benciloxi)-acetamida;
ácido (5-bromo-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-
-etoxi}-fenil)-acético;
2-(5-bromo-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-eto-
35 xi)-fenil)-acetamida;

- N-[(5-bromo-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-*il*]-2-oxo-etoxi}-fenil)-acetil]-metanosulfonamida;
- (5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-*il*]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metanosulfonamida;
- 5 N-acetil-C-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-*il*]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metanosulfonamida;
- (5-bromo-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-*il*]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metanosulfonamida;
- N-acetil-C-(5-bromo-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-*il*]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metanosulfonamida;
- 10 C-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-*il*]-2-oxo-etoxi}-fenil)-N-(2-hidroxi-2-metil-propionil)-metanosulfonamida;
- C-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-*il*]-2-oxo-etoxi}-fenil)-N-hidroxiacetil-metanosulfonamida;
- 15 C-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-*il*]-2-oxo-etoxi}-fenil)-N-(metoxicarbonil)-metanosulfonamida;
- ácido 3-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-*il*]-2-oxo-etoxi}-fenil)-propiónico;
- C-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-*il*]-2-oxo-etoxi}-fenil)-N-(1-hidroxi-ciclopropanocarbonil)-metanosulfonamida;
- 20 N-[3-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-*il*]-2-oxo-etoxi}-fenil)-propiionil]-metanosulfonamida;
- C-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-*il*]-2-oxo-etoxi}-fenil)-N-metoxiacetil-metanosulfonamida;
- 25 ácido 4-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-*il*]-2-oxo-etoxi}-benzoico;
- 1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-*il*]-2-fenoxi-etanona;
- 2-(4-bromo-fenoxi)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-*il*]-etanona;
- 30 1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-*il*]-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-etanona;
- 1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-*il*]-2-*p*-toliloxi-etanona;
- 2-(4-cloro-fenoxi)-1-(*cis*)-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-*il*]-etanona;
- 35 ácido (5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-*il*]-2-oxo-

97
109

- etoxi)-fenil)-metanosulfónico;
2-(2-acetil-4-cloro-fenoxi)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-
-etanona;
5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi)-N-
5 -metil-benzamida;
5-bromo-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi)-
-benzamida;
2-(4-cloro-2-hidroximetil-fenoxi)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]-
oct-8-il]-etanona;
10 2-(4-bromo-2-hidroxi-metil-fenoxi)-1-(*cis*)-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]-
oct-8-il]-etanona;
2-(4-cloro-2-hidroxi-fenoxi)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-
-il]-etanona;
ácido (5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-
15 -etoxi)-fenoxi)-acético;
2-(4-bromo-2-hidroxi-fenoxi)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-
-il]-etanona;
5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi)-N-
-(2-hidroxi-etil)-benzamida;
20 5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi)-N-
-(3-hidroxi-propil)-benzamida;
ácido 4-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-
-etoxi)-fenoxi)-pirrolidina-(2*S*)-2-carboxílico;
ácido (2*S*)-2-amino-4-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]-
25 oct-8-il]-2-oxo-etoxi)-fenoxi)-butírico;
ácido (*cis*)-5-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etil-
amino)-nicotínico;
5-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino)-ni-
cotinamida;
30 (*cis*)-5-cloro-N-(2-dimetilamino-etil)-2-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]-
oct-8-il]-2-oxo-etilamino)-nicotinamida;
(*cis*)-N-(2-amino-etil)-5-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]-oct-8-
-il]-2-oxo-etilamino)-nicotinamida;
ácido [(*cis*)-5-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-
35 -etilamino)-piridina-3-carbonil]-amino]-acético;

- 2-[5-cloro-3-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;
- 2-[5-cloro-3-((3S)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;
- 5 2-[5-cloro-3-((3R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;
- 2-[5-cloro-3-((2S)-2-metoximetil-pirrolidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;
- 2-[5-cloro-3-((2R)-2-metoximetil-pirrolidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;
- 10 (cis)-N-carbamollmetil-5-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino}-nicotinamida;
- amida del ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino}-piridina-3-carbonil)-(4R)-4-hidroxi-pirrolidina-(2S)-2-carboxílico;
- 15 amida del ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino}-piridina-3-carbonil)-(4S)-4-hidroxi-pirrolidina-(2S)-2-carboxílico;
- amida del ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino}-piridina-3-carbonil)-(4R)-4-hidroxi-pirrolidina-(2R)-2-carboxílico;
- ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino}-piridina-3-carbonil)-(4R)-4-hidroxi-pirrolidina-(2S)-2-carboxílico;
- 20 ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino}-piridina-3-carbonil)-(4S)-4-hidroxi-pirrolidina-(2S)-2-carboxílico;
- ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino}-piridina-3-carbonil)-(4R)-4-hidroxi-pirrolidina-(2R)-2-carboxílico;
- 25 5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino}-N-pirimidin-4-il-nicotinamida;
- N-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino}-piridina-3-carbonil)-metanosulfonamida;
- 5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino}-N-piridin-2-il-nicotinamida;
- 30 5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-nicotinamida;
- 2-(3-amino-5-cloro-piridin-2-iloxi)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;
- 35 (5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-pi-

ridin-3-il)-urea;

2-amino-N-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-acetamida;

5 ácido N-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-succinámico; y

N-acetil-5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-nicotinamida.

El presente invento también se refiere a una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o estado seleccionado entre enfermedades autoinmunes [tales como artritis reumatoide, artritis de Takayasu, artritis sorliásica, espondilitis anquilosante, diabetes de tipo I (inicio precoz), lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Chronn, neuritis óptica, soriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveitis, tiroiditis y vasculitis]; fibrosis [por ejemplo, fibrosis pulmonar (es decir, fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis pulmonar Intersticial), fibrosis asociada con
15 enfermedad renal de fase terminal, fibrosis causada por radiación, fibrosis tubulointersticial, fibrosis subepitelial, esclerodermia (esclerosis sistémica progresiva), fibrosis hepática (incluyendo la causada por hepatitis alcohólica o vírica), y cirrosis biliares primarias y secundarias]; estados alérgicos (tales como asma, dermatitis de contacto y dermatitis atópica); inflamaciones pulmonares agudas y crónicas (tales como bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, síndrome de insuficiencia respiratoria de la infancia, y alveolitis por
20 complejos inmunes); aterosclerosis; inflamación vascular resultante de un trasplante tisular o durante la reestenosis (incluyendo, pero no limitándose a, la reestenosis posterior a una angioplastia y/o una inserción de un "stent"); otros estados inflamatorios agudos y crónicos (tales como inflamación sinovial causada por artroscopia, hiperuremia o traumatismo, osteoartritis, lesión por isquemia-reperfusión, glomerulonefritis, poliposis nasal, enteritis, enfermedad de Behcet, preeclampsia, liquen plano oral, y síndrome de Guillan-Barre); rechazo agudo y/o crónico de trasplantes (incluyendo el xenotrasplante); infectividad del HIV (empleo de correceptores); enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis); estados asociados con la
30 producción de leptina (tales como obesidad, caquexia, anorexia, diabetes de tipo II, hiperlipidemia e hipergonadismo); enfermedad de Alzheimer; y secuelas asociadas con ciertos cánceres tales como el mieloma múltiple. Las composiciones farmacéuticas de este invento son también potencialmente útiles para el tratamiento o la prevención de metástasis cancerosas, incluyendo, pero no limitándose a, el cáncer de mama.

Las composiciones farmacéuticas de este invento pueden también inhibir la producción de metaloproteinasas y citoquinas en sitios inflamatorios (incluyendo, pero no limitándose a, MMP9, TNF, IL-1 e IL-6) directa o indirectamente (como consecuencia de disminuir la infiltración celular), proporcionando de este modo beneficios para enfermedades o estados ligados a estas citoquinas (tales como daño en el tejido articular, hiperplasia, formación de pannus y resorción ósea, insuficiencia hepática, síndrome de Kawasaki, infarto de miocardio, insuficiencia aguda del hígado, shock séptico, insuficiencia cardíaca congestiva, y enfisema pulmonar o la disnea asociada con él). Las composiciones farmacéuticas de este invento pueden también prevenir el daño tisular causado por la inflamación provocada por agentes infecciosos [tal como encefalomielite o desmielinización víricamente provocadas, inflamación vírica del pulmón o el hígado (causada, por ejemplo, por influenza o hepatitis), inflamación gastrointestinal (como resultado de, por ejemplo, una infección por *H. pylori*), y la inflamación que resulta de meningitis bacteriana, HIV-1, HIV-2, HIV-3, citomegalovirus (CMV), adenovirus, herpesvirus (herpes zóster y herpes simple), meningitis fúngica, enfermedad de Lyme y malaria] en un mamífero, preferiblemente un ser humano, composiciones que comprenden una cantidad de un compuesto de fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz en cuanto a tratar o prevenir dicho trastorno o estado, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El presente invento también se refiere a una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o estado que puede ser tratado o prevenido al inhibir la unión de quimioquinas al receptor CCR1 en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz en cuanto a tratar o prevenir dicho trastorno o estado, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Son ejemplos de dichos trastornos y estados los enumerados en el párrafo precedente.

El presente invento también se refiere a un método para tratar o prevenir un trastorno o estado seleccionado entre enfermedades autoinmunes [tales como artritis reumatoide, artritis de Takayasu, artritis sorliásica, espondilitis anquilosante, diabetes de tipo I (inicio precoz), lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Chronn, neuritis óptica, soriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveitis, tiroiditis y vasculitis]; fibrosis [por ejemplo, fibrosis pulmonar (es decir, fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis pulmonar intersticial), fibrosis asociada con enfermedad renal de fase terminal, fibrosis causada por radiación, fibrosis tubulointersticial, fibrosis subepitelial, esclerodermia (esclerosis sistémica progresiva), fibrosis hepática (inclu-

yendo la causada por hepatitis alcohólica o vírica), y cirrosis biliares primarias y secundarias]; estados alérgicos (tales como asma, dermatitis de contacto y dermatitis atópica); inflamaciones pulmonares agudas y crónicas (tales como bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, síndrome de insuficiencia respiratoria de la infancia, y alveolitis por complejos inmunes); aterosclerosis; inflamación vascular resultante de un trasplante tisular o durante la reestenosis (incluyendo, pero no limitándose a, la reestenosis posterior a una angioplastia y/o una inserción de un "stent"); otros estados inflamatorios agudos y crónicos (tales como inflamación sinovial causada por artroscopia, hiperuremia o traumatismo, osteoartritis, lesión por isquemia-reperfusión, glomerulonefritis, poliposis nasal, enteritis, enfermedad de Behcet, preeclampsia, liquen plano oral, y síndrome de Guillain-Barre); rechazo agudo y/o crónico de trasplantes (incluyendo el xenotrasplante); infectividad del HIV (empleo de correceptores); enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis); estados asociados con la producción de leptina (tales como obesidad, caquexia, anorexia, diabetes de tipo II, hiperlipidemia e hipergonadismo); enfermedad de Alzheimer; secuelas asociadas con ciertos cánceres tales como el mieloma múltiple; metástasis cancerosas, incluyendo, pero no limitándose a, el cáncer de mama; la producción de metaloproteinasas y citoquinas en sitios inflamatorios (incluyendo, pero no limitándose a, MMP9, TNF, IL-1 e IL-6) directa o indirectamente (como consecuencia de disminuir la infiltración celular), proporcionando de este modo beneficios para enfermedades o estados ligados a estas citoquinas (tales como daño en el tejido articular, hiperplasia, formación de pannus y resorción ósea, insuficiencia hepática, síndrome de Kawasaki, infarto de miocardio, insuficiencia aguda del hígado, shock séptico, insuficiencia cardíaca congestiva, y enfisema pulmonar o la disnea asociada con él); daño tisular causado por la inflamación provocada por agentes infecciosos [tal como encefalomiелitis o desmielinización víricamente provocadas, inflamación vírica del pulmón o el hígado (causada, por ejemplo, por influenza o hepatitis), inflamación gastrointestinal (como resultado de, por ejemplo, una infección por *H. pylori*), y la inflamación que resulta de meningitis bacteriana, HIV-1, HIV-2, HIV-3, citomegalovirus (CMV), adenovirus, herpesvirus (herpes zóster y herpes simple), meningitis fúngica, enfermedad de Lyme y malaria] en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento o dicha prevención, una cantidad de un compuesto de fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en cuanto a tratar o prevenir dicho trastorno o estado.

El presente invento también se refiere a un método para tratar o prevenir un trastorno o estado que puede ser tratado o prevenido al antagonizar el receptor CCR1 en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento o dicha prevención, una cantidad de un compuesto de fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en cuanto a tratar o prevenir dicho trastorno o estado.

El presente invento también se refiere a una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o estado seleccionado entre enfermedades autoinmunes (tales como artritis reumatoide, artritis de Takayasu, artritis soriasica, espondilitis anquilosante, diabetes de tipo I (inicio precoz), lupus, enfermedad inflamatoria del Intestino, enfermedad de Chrohn, neuritis óptica, soriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveitis, tiroiditis y vasculitis); fibrosis [por ejemplo, fibrosis pulmonar (es decir, fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis pulmonar intersticial), fibrosis asociada con enfermedad renal de fase terminal, fibrosis causada por radiación, fibrosis tubulointersticial, fibrosis subepitelial, esclerodermia (esclerosis sistémica progresiva), fibrosis hepática (incluyendo la causada por hepatitis alcohólica o vírica), y cirrosis biliares primarias y secundarias]; estados alérgicos (tales como asma, dermatitis de contacto y dermatitis atópica); inflamaciones pulmonares agudas y crónicas (tales como bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, síndrome de insuficiencia respiratoria de la infancia, y alveolitis por complejos Inmunes); aterosclerosis; inflamación vascular resultante de un trasplante tisular o durante la reestenosis (incluyendo, pero no limitándose a, la reestenosis posterior a una angioplastia y/o una inserción de un "stent"); otros estados inflamatorios agudos y crónicos (tales como inflamación sinovial causada por artroscopia, hiperuremia o traumatismo, osteoartritis, lesión por Isquemia-reperfusión, glomerulonefritis, poliposis nasal, enteritis, enfermedad de Behcet, preeclampsia, liquen plano oral, y síndrome de Guillan-Barre); rechazo agudo y/o crónico de trasplantes (Incluyendo el xenotrasplante); Infectividad del HIV (empleo de correceptores); enfermedades granulomatosas (Incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis); estados asociados con la producción de leptina (tales como obesidad, caquexia, anorexia, diabetes de tipo II, hiperlipidemia e hipergonadismo); enfermedad de Alzheimer, y secuelas asociadas con ciertos cánceres tales como el mieloma múltiple. Las composiciones farmacéuticas de este invento son también potencialmente útiles para el tratamiento o la prevención de metástasis cancerosas, Incluyendo, pero no limitándose a, el cáncer de mama.

Las composiciones farmacéuticas de este invento pueden también inhibir la produc-

ción de metaloproteinasas y citoquinas en sitios inflamatorios (incluyendo, pero no limitándose a, MMP9, TNF, IL-1 e IL-6) directa o indirectamente (como consecuencia de disminuir la infiltración celular), proporcionando de este modo beneficios para enfermedades o estados ligados a estas citoquinas (tales como daño en el tejido articular, hiperplasia, formación de pannus y resorción ósea, insuficiencia hepática, síndrome de Kawasaki, infarto de miocardio, insuficiencia aguda del hígado, shock séptico, insuficiencia cardíaca congestiva, y enfisema pulmonar o la disnea asociada con él). Las composiciones farmacéuticas de este invento pueden también prevenir el daño tisular causado por la inflamación provocada por agentes infecciosos (tal como encefalomiелitis o desmielinización víricamente provocadas, inflamación vírica del pulmón o el hígado (causada, por ejemplo, por Influenza o hepatitis), inflamación gastrointestinal (como resultado de, por ejemplo, una infección por *H. pylori*), y la inflamación que resulta de meningitis bacteriana, HIV-1, HIV-2, HIV-3, citomegalovirus (CMV), adenovirus, herpesvirus (herpes zóster y herpes simplex), meningitis fúngica, enfermedad de Lyme y malaria] en un mamífero, preferiblemente un ser humano, composiciones que comprenden una cantidad de un compuesto de fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz en cuanto a antagonizar el receptor CCR1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

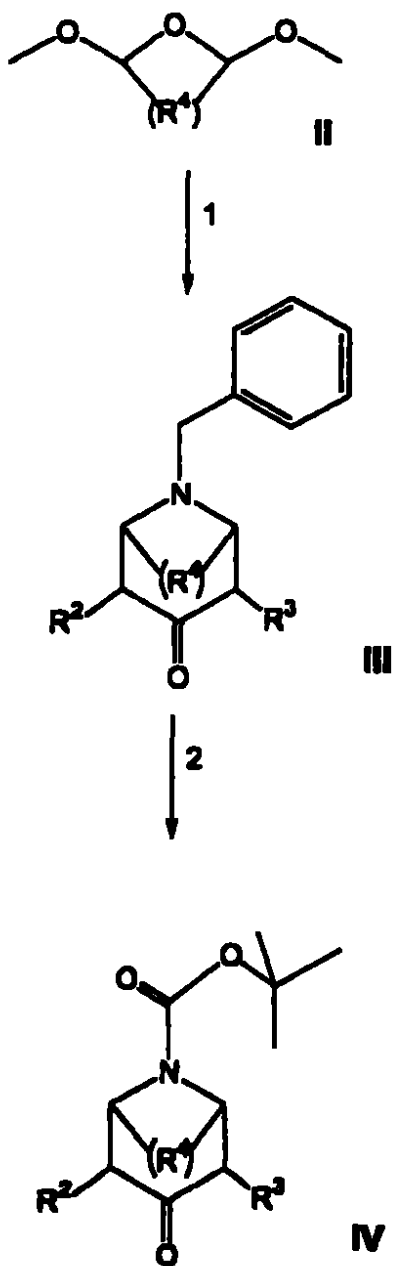
El presente invento también se refiere a una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o estado que puede ser tratado o prevenido al antagonizar el receptor CCR1 en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz en cuanto a antagonizar el receptor CCR1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El presente invento también se refiere a un método para tratar o prevenir un trastorno o estado seleccionado entre enfermedades autoinmunes [tales como artritis reumatoide, artritis de Takayasu, artritis sorliásica, espondilitis anquilosante, diabetes de tipo I (inicio precoz), lupus, enfermedad inflamatoria del Intestino, enfermedad de Chrohn, neuritis óptica, sorlisis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveitis, tiroiditis y vasculitis]; fibrosis [por ejemplo, fibrosis pulmonar (es decir, fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis pulmonar intersticial), fibrosis asociada con enfermedad renal de fase terminal, fibrosis causada por radiación, fibrosis tubulointersticial, fibrosis subepitelial, esclerodermia (esclerosis sistémica progresiva), fibrosis hepática (incluyendo la causada por hepatitis alcohólica o vírica), y cirrosis biliares primarias y secundarias]; estados alérgicos (tales como asma, dermatitis de contacto y dermatitis

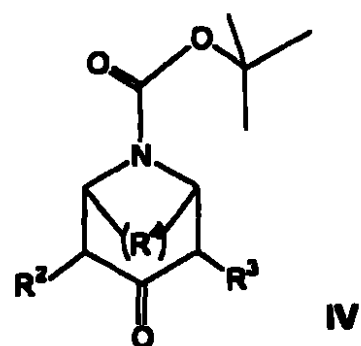
atópica); inflamaciones pulmonares agudas y crónicas (tales como bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, síndrome de insuficiencia respiratoria de la infancia, y alveolitis por complejos Inmunes); aterosclerosis; inflamación vascular resultante de un trasplante tisular o durante la reestenosis (incluyendo, pero no limitándose a, la reestenosis posterior a una angioplastia y/o una inserción de un "stent"); otros estados inflamatorios agudos y crónicos (tales como inflamación sinovial causada por artroscopia, hiperuremia o traumatismo, osteoartritis, lesión por isquemia-reperfusión, glomerulonefritis, poliposis nasal, enteritis, enfermedad de Behcet, preeclampsia, liquen plano oral, y síndrome de Guillain-Barre); rechazo agudo y/o crónico de trasplantes (incluyendo el xenotrasplante); infectividad del HIV (empleo de correceptores); enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis); estados asociados con la producción de leptina (tales como obesidad, caquexia, anorexia, diabetes de tipo II, hiperlipidemia e hipergonadismo); enfermedad de Alzheimer; secuelas asociadas con ciertos cánceres tales como el mieloma múltiple; metástasis cancerosas, incluyendo, pero no limitándose a, el cáncer de mama; la producción de metaloproteinasas y citoquinas en sitios inflamatorios (incluyendo, pero no limitándose a, MMP9, TNF, IL-1 e IL-6) directa o indirectamente (como consecuencia de disminuir la infiltración celular), proporcionando de este modo beneficios para enfermedades o estados ligados a estas citoquinas (tales como daño en el tejido articular, hiperplasia, formación de pannus y resorción ósea, insuficiencia hepática, síndrome de Kawasaki, infarto de miocardio, insuficiencia aguda del hígado, shock séptico, insuficiencia cardíaca congestiva, y enfisema pulmonar o la disnea asociada con él); daño tisular causado por la inflamación provocada por agentes infecciosos [tal como encefalomielitís o desmielinización víricamente provocadas, inflamación vírica del pulmón o el hígado (causada, por ejemplo, por influenza o hepatitis), inflamación gastrointestinal (como resultado de, por ejemplo, una infección por *H. pylori*), y la inflamación que resulta de meningitis bacteriana, HIV-1, HIV-2, HIV-3, citomegalovirus (CMV), adenovirus, herpesvirus (herpes zóster y herpes simplex), meningitis fúngica, enfermedad de Lyme y malaria] en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento o dicha prevención, una cantidad de un compuesto de fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz en cuanto a antagonizar el receptor CCR1.

Descripción detallada del invento

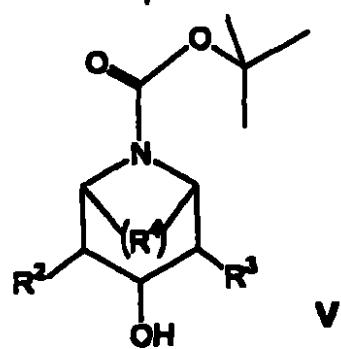
PREPARACIÓN A



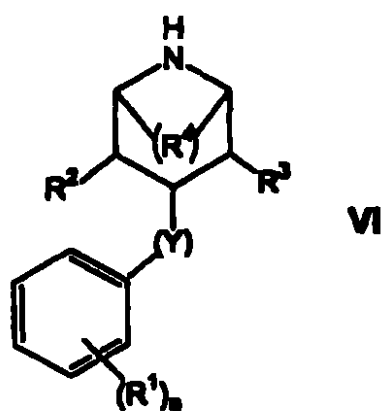
PREPARACIÓN B



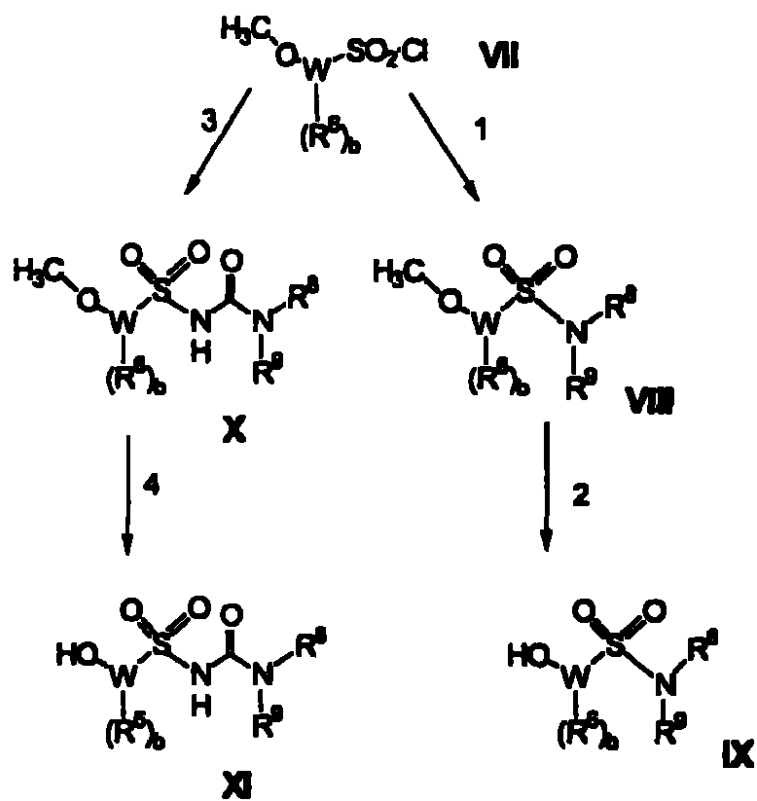
1



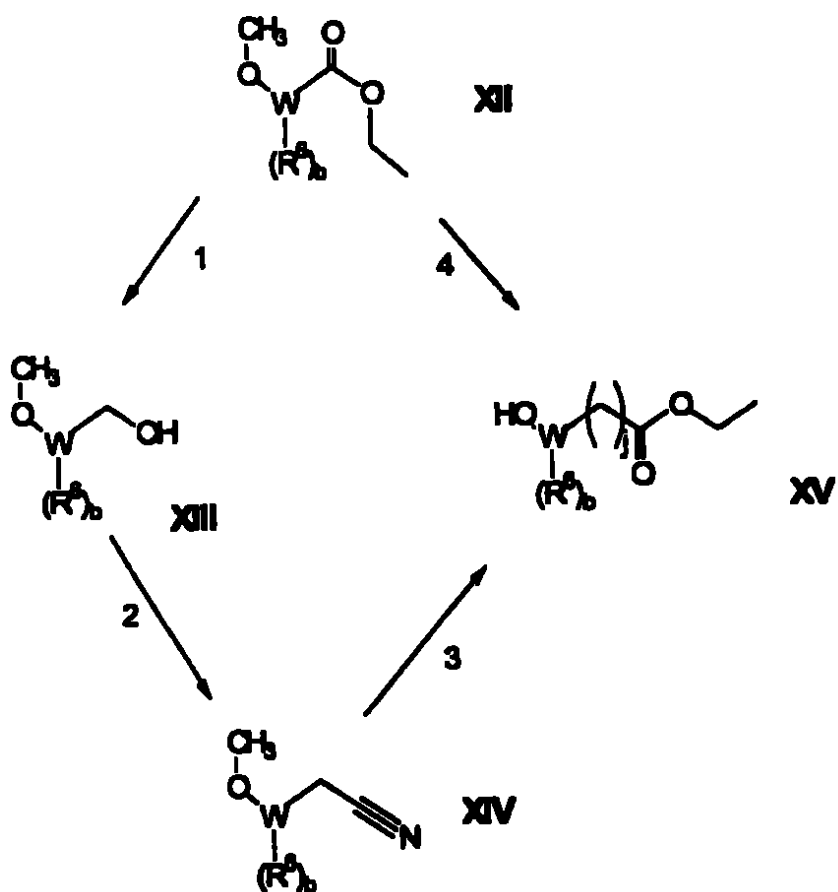
2



PREPARACIÓN C

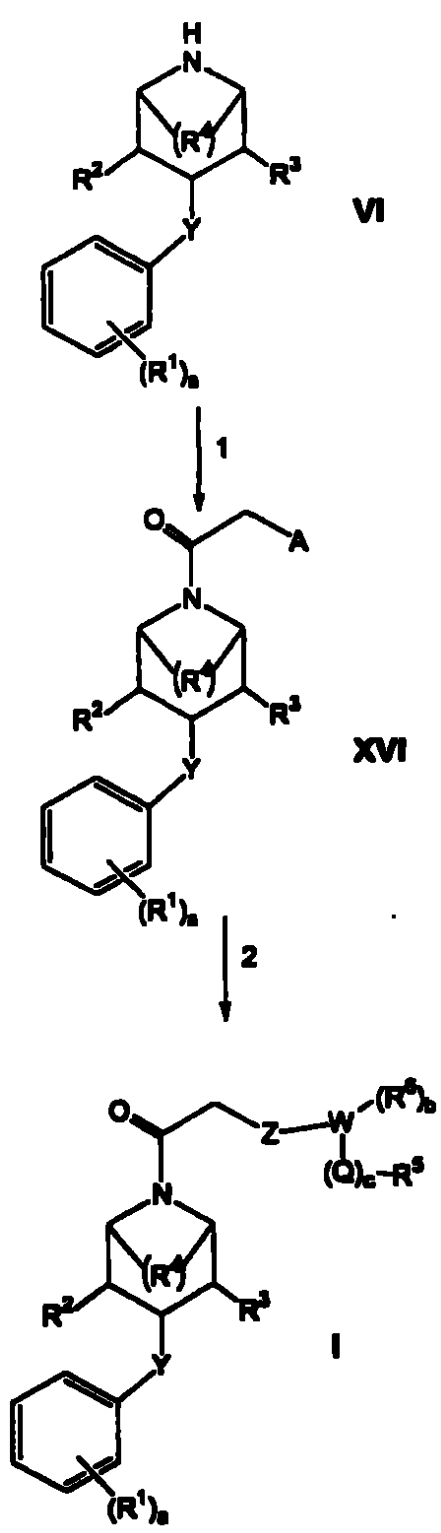


PREPARACIÓN D

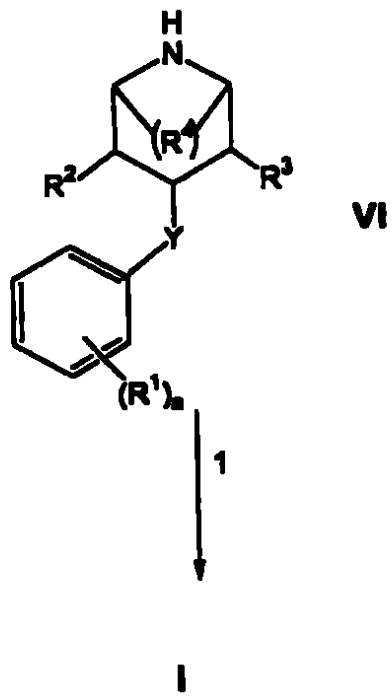


121

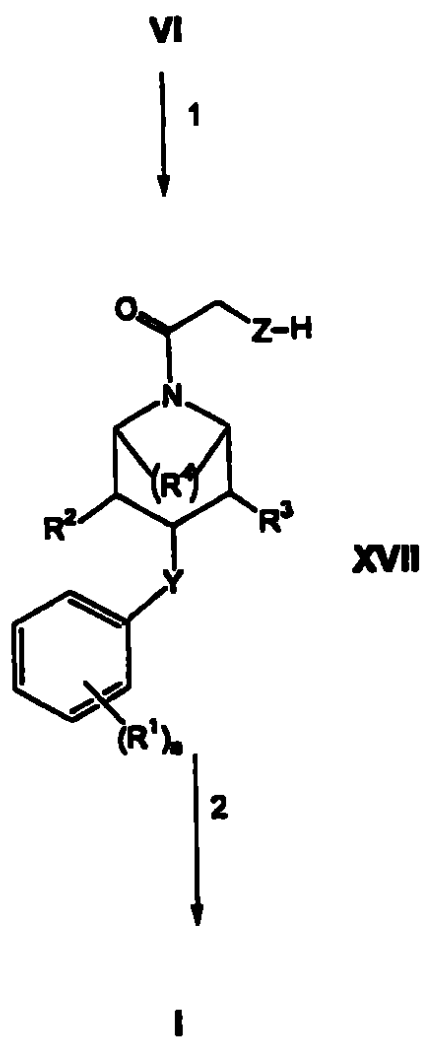
ESQUEMA 1



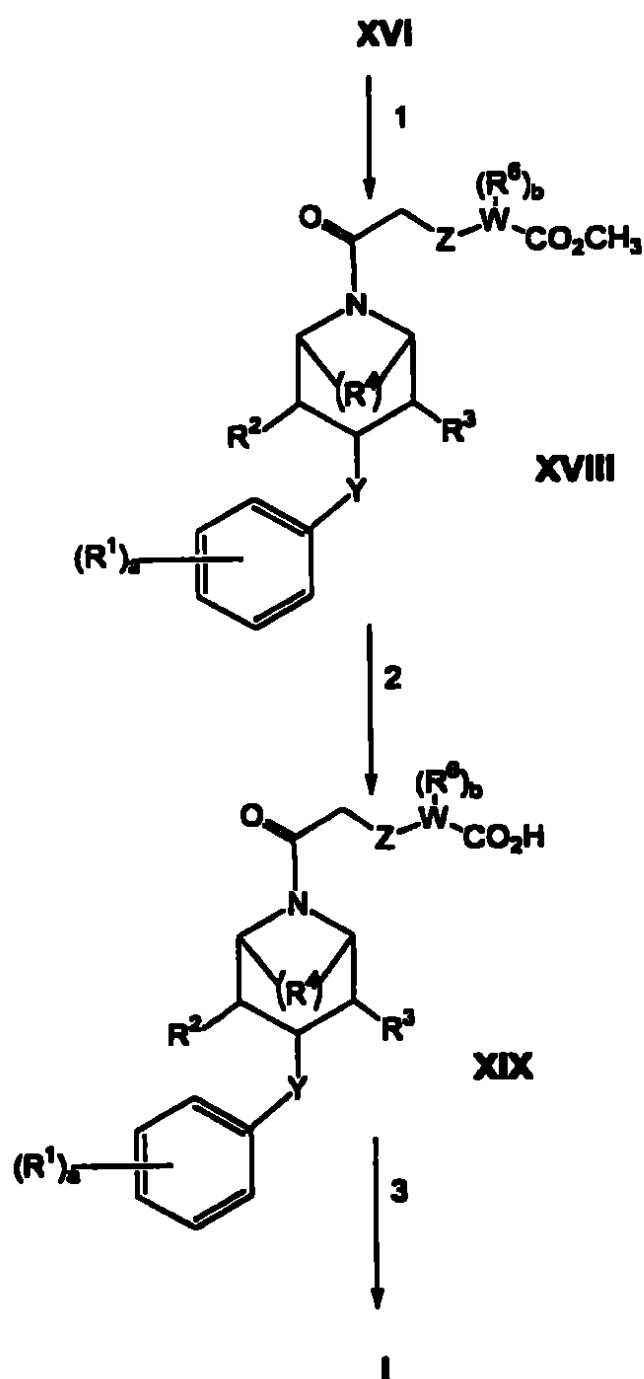
ESQUEMA 2



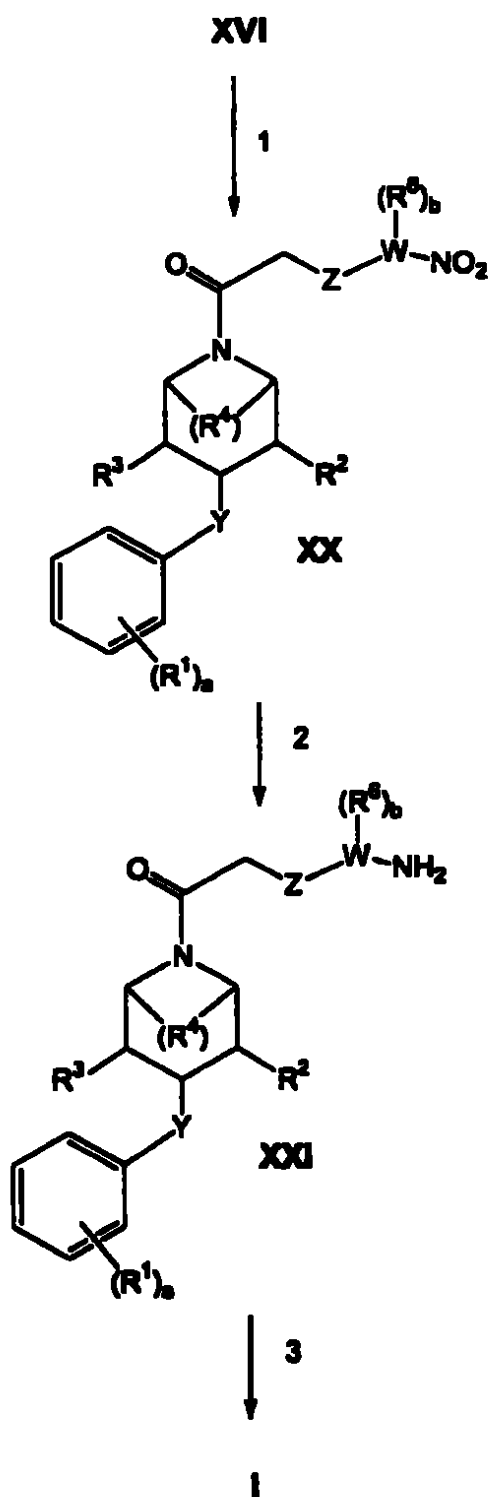
ESQUEMA 3



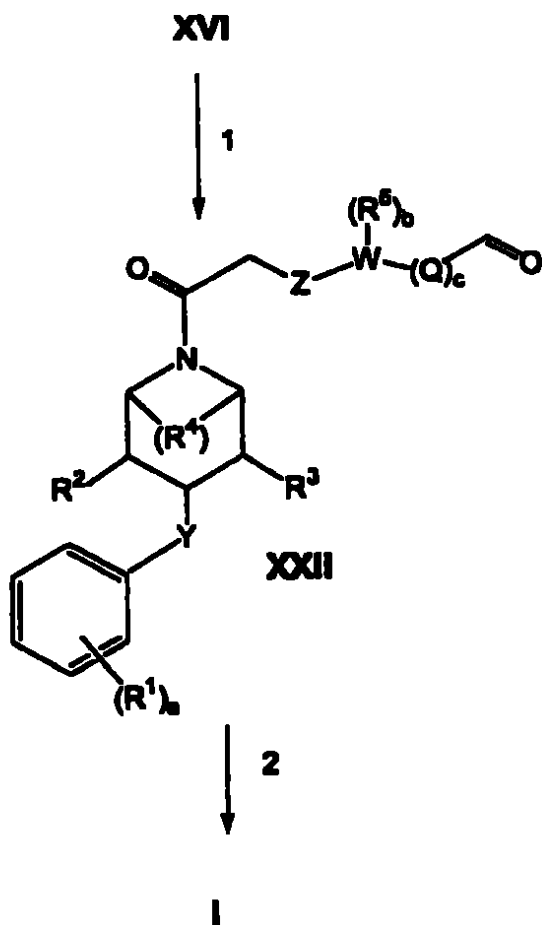
ESQUEMA 4



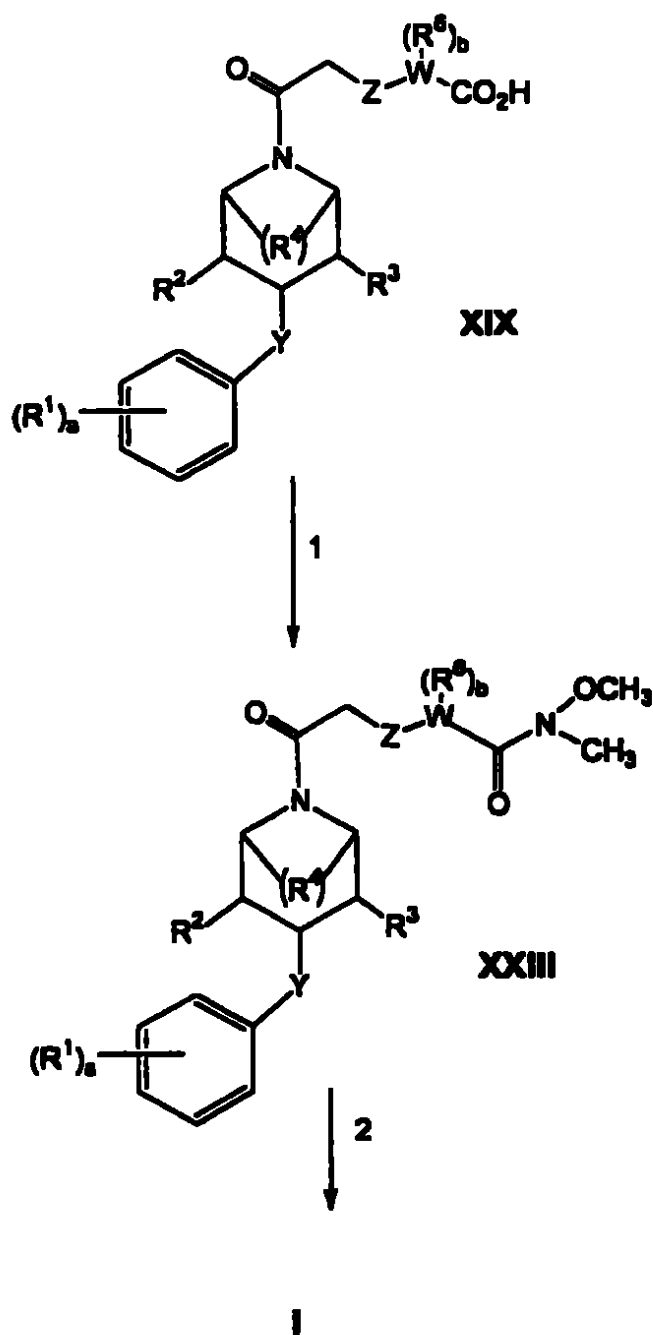
ESQUEMA 5



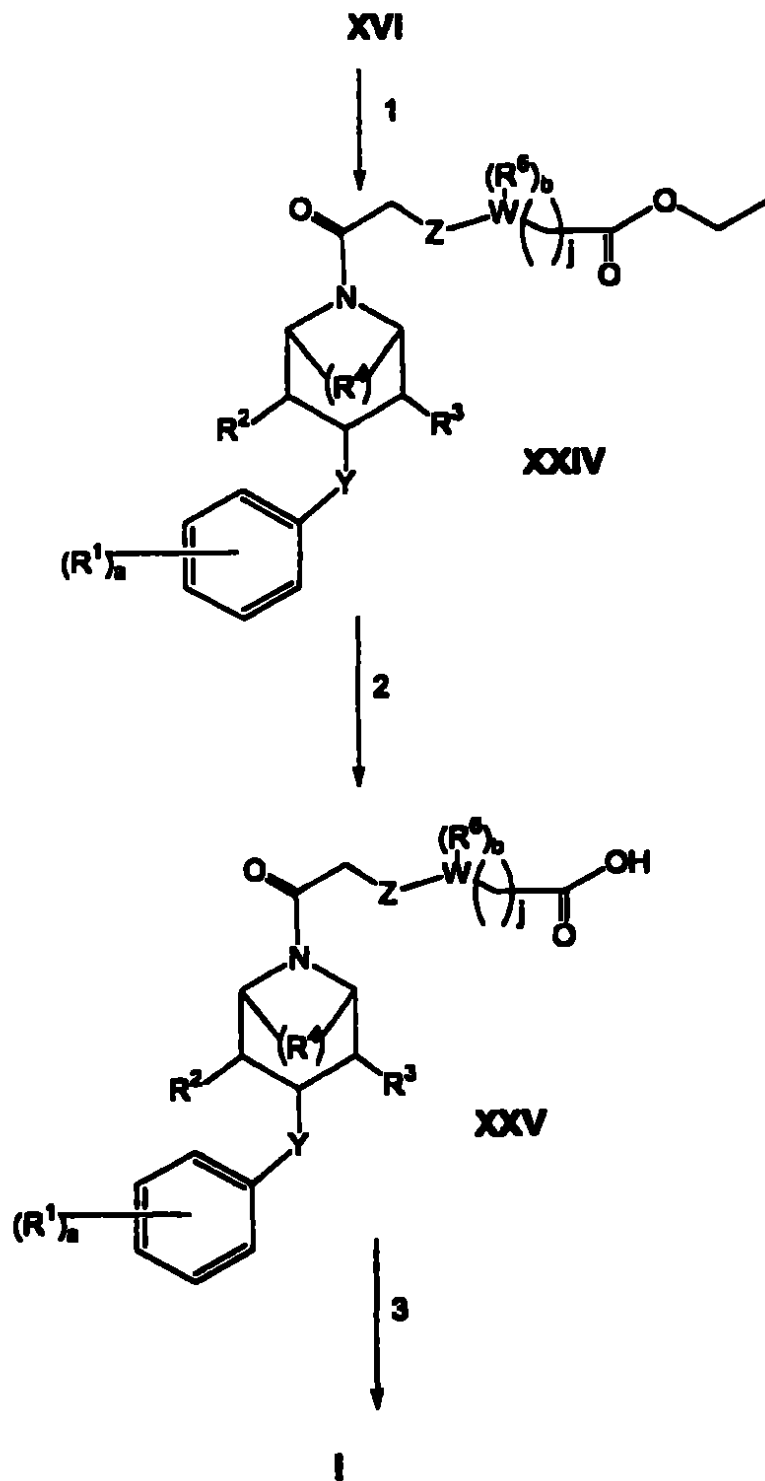
ESQUEMA 6



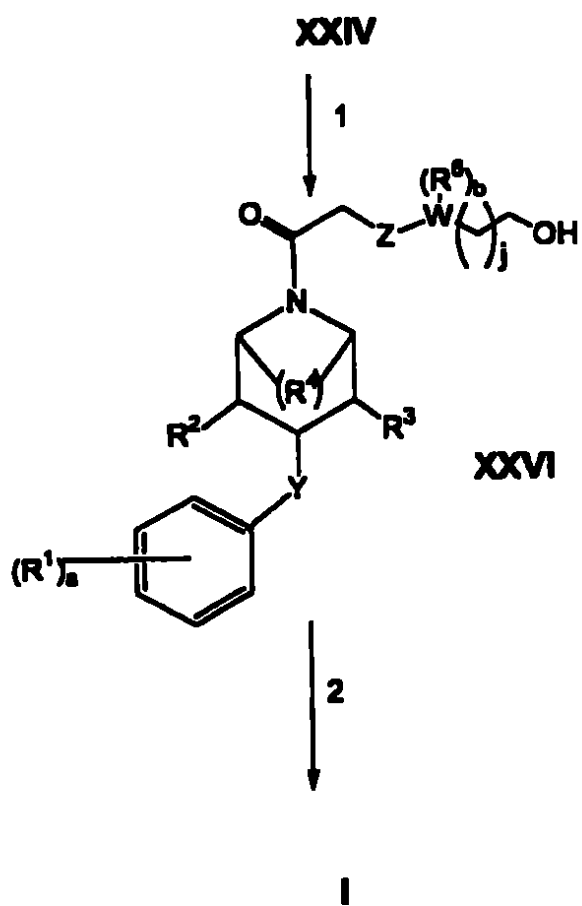
ESQUEMA 7



ESQUEMA 8

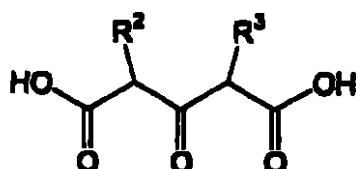


ESQUEMA 9



130

En la reacción 1 de la Preparación A, el compuesto de fórmula II, en la que R^1 es alquileo(C_1-C_6) o $-(CH_2)_x-O-(CH_2)_y-$ en que tanto x como y son independientemente 1 ó 2, es convertido en el correspondiente compuesto de fórmula III por reacción con una amina, tal como bencilamina, y un compuesto de fórmula:



5 en la que tanto R^2 como R^3 son independientemente hidrógeno o alquilo(C_1-C_6), en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico acuoso 0,25 M. La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiental durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 2 horas, preferiblemente de aproximadamente 1,5 horas, y es luego calentada a una temperatura de entre aproximada-
10 mente 40°C y aproximadamente 80°C, preferiblemente de aproximadamente 50°C, durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 4 horas, preferiblemente de aproximadamente 2 horas.

En la reacción 2 de la Preparación A, el compuesto de fórmula III es convertido en el correspondiente compuesto de fórmula IV al sacudir una disolución de
15 III en etanol, bajo una presión positiva de hidrógeno gaseoso, en presencia de un catalizador, tal como hidróxido de paladio sobre carbono, y éster di-terc-butilico del ácido carbónico.

En la reacción 1 de la Preparación B, el compuesto de fórmula IV, que es comercialmente asequible o ha sido preparado de acuerdo con la Preparación A, es
20 convertido en el correspondiente compuesto de fórmula V por reacción con un agente reductor, tal como tri-sec-butilborohidruro de litio (L-selectride), en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano, para obtener una mezcla de alcoholes diastereoisómeros que son separados en esta fase por cromatografía en gel de sílica.

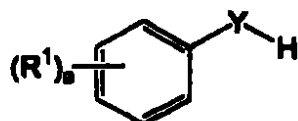
En la reacción 2 de la Preparación B, el compuesto de fórmula V es luego
25 go convertido en el correspondiente compuesto de fórmula VI al tratar el alcohol así formado con trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo en presencia de un agente nucleófilo de fórmula:



en la que Y es oxígeno y a es 1, 2, 3, 4 ó 5. Finalmente, el éter arílico resultante es

131

desprotegido con ácido trifluoroacético en un disolvente aprótico, tal como cloruro de metileno, para obtener el correspondiente compuesto de fórmula VI. En el caso de que Y sea NH, se trata un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula:



5 en la que Y es NH y a es 1, 2, 3, 4 ó 5, en presencia de un agente reductor, tal como cianoborohidruro sódico, en presencia de un disolvente aprótico polar, tal como dicloroetano. La desprotección con ácido trifluoroacético proporciona el correspondiente compuesto de fórmula VI.

10 En la reacción 1 de la Preparación C, el compuesto de fórmula VII es convertido en el correspondiente compuesto de fórmula VIII al hacer reaccionar VII con una apropiada amina de fórmula HNR^aR^b en que tanto R^a como R^b son independientemente seleccionados de un grupo que incluye, pero no se limita a, hidrógeno, un grupo heterocicloalquilo ($\text{C}_2\text{-C}_9$) o heteroarilo ($\text{C}_2\text{-C}_9$) que contiene nitrógeno, o un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_9$) opcionalmente sustituido, o R^{1a} y R^{1b} son tomados junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocicloalquilo ($\text{C}_2\text{-C}_9$) o heteroarilo ($\text{C}_2\text{-C}_9$),
15 en presencia de un disolvente aprótico polar, tal como cloruro de metileno. La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiental durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 24 horas, preferiblemente de aproximadamente 12 horas.

20 En la reacción 2 de la Preparación C, el compuesto de fórmula VIII es convertido en el correspondiente compuesto de fórmula IX al hacer reaccionar VIII con tiofenol en presencia de una base, tal como hidruro sódico, y un disolvente aprótico polar, tal como dimetilformamida. La mezcla de reacción es calentada a reflujo durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 10 horas, preferiblemente de aproximadamente 4 horas.

25 En la reacción 3 de la Preparación C, el compuesto de fórmula VII es convertido en el correspondiente compuesto de fórmula X al hacer reaccionar VII con clorato sódico en presencia de piridina y un disolvente aprótico polar, tal como acetonitrilo. La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiental durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 18 horas, preferiblemente de aproximadamente 10 horas. Luego se añade una apropiada amina de fórmula HNR^aR^b en que tanto R^a como R^b son independientemente seleccionados de un grupo que incluye, pero no se limita a, hidrógeno, un grupo heterocicloalquilo ($\text{C}_2\text{-C}_9$) o
30

heteroarilo(C₂-C₉) que contiene nitrógeno, o un alquilo(C₁-C₄) opcionalmente sustituido, o R¹⁸ y R¹⁹ son tomados junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocicloalquilo(C₂-C₉) o heteroarilo(C₂-C₉), y se agita la mezcla de reacción así formada, a temperatura ambiental, durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 24 horas, preferiblemente de aproximadamente 8 horas.

En la reacción 4 de la Preparación C, el compuesto de fórmula X es convertido en el correspondiente compuesto de fórmula XI de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito en la reacción 2 de la Preparación C.

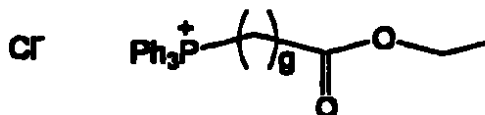
En la reacción 1 de la Preparación D, el compuesto de fórmula XII es convertido en el correspondiente compuesto de fórmula XIII por tratamiento con un agente reductor, tal como hidruro de litio y aluminio, en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano. La mezcla de reacción es calentada a reflujo durante un periodo de tiempo de entre 1 hora y 6 horas, preferiblemente de aproximadamente 2 horas.

En la reacción 2 de la Preparación D, el compuesto de fórmula XIII es convertido en el correspondiente compuesto de fórmula XIV al tratar primero con un agente activante tal como cloruro de sulfonilo, en presencia de un disolvente aprótico, tal como cloroformo. La mezcla de reacción es calentada a reflujo durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 10 horas, preferiblemente de aproximadamente 3 horas. El cloruro de alquilo resultante es luego tratado con una fuente de cianuro, tal como cianuro potásico, en presencia de un disolvente aprótico, tal como acetonitrilo. La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiental durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 10 horas, preferiblemente de aproximadamente 3 horas.

En la reacción 3 de la Preparación D, el compuesto de fórmula XIV es convertido en el compuesto de fórmula XV, en que j es 1, al tratar primero XIV con una base, tal como hidróxido potásico en agua. La mezcla de reacción es calentada a reflujo durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 10 horas, preferiblemente de aproximadamente 6 horas. El carboxilato resultante es tratado con ácido, tal como bromuro de hidrógeno acuoso al 47 %, para producir el fenol desprotegido. La mezcla de reacción es calentada a reflujo durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 10 horas y aproximadamente 30 horas, preferiblemente de aproximadamente 24 horas. El fenol desprotegido es finalmente convertido en el correspondiente compuesto de fórmula XV, en que j es 1, por calentamiento a reflujo en etanol en presencia de un ácido, tal como ácido sulfúrico, durante un periodo

de tiempo de entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 16 horas, preferiblemente de aproximadamente 12 horas.

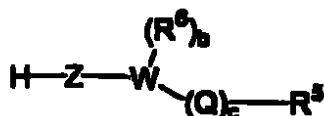
En la reacción 4 de la Preparación D, el compuesto de fórmula XII es convertido en el correspondiente compuesto de fórmula XV, en que j es 2 ó 3, al tratar primero el éster con un agente reductor, tal como hidruro de diisobutilaluminio, en presencia de un disolvente aprótico, tal como tolueno. El aldehído resultante es tratado con un iluro de fosfonio procedente de la sal de fosfonio de fórmula



en la que g es 1 ó 2, en presencia de un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano. La mezcla de reacción es hecha refluir durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 16 horas, preferiblemente de aproximadamente 10 horas. La olefina resultante es luego reducida por sacudimiento bajo una presión positiva de hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono, en presencia de un disolvente prótico tal como etanol. El éter metílico es desprotegido de acuerdo con el procedimiento descrito para la reacción 2 de la Preparación C.

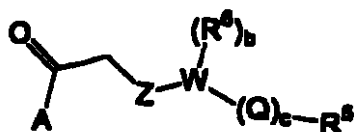
En la reacción 1 del Esquema 1, el compuesto de fórmula VI es convertido en el correspondiente compuesto de fórmula XVI al hacer reaccionar VI con un compuesto de fórmula A-(C=O)-(CH₂)_j-A en que A es cloro o bromo, en presencia de una base, tal como trietilamina, y un disolvente aprótico polar, tal como cloruro de metileno. La mezcla de reacción es agitada a una temperatura de entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 10°C durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 90 minutos, preferiblemente de aproximadamente 30 minutos.

En la reacción 2 del Esquema 1, el compuesto de fórmula XVI es convertido en el correspondiente compuesto de fórmula I al hacer reaccionar XVI con un compuesto de fórmula



en la que Z es oxígeno, que es comercialmente asequible o es preparado de acuerdo con las Preparaciones C y D, en presencia de una base tal como carbonato potásico, yoduro potásico y un disolvente aprótico, tal como butanona. La mezcla de reacción es

En la reacción 1 del Esquema 2, el compuesto de fórmula VI es convertido en el correspondiente compuesto de fórmula I al hacer reaccionar VI con un compuesto de fórmula



En la reacción 1 del Esquema 3, el compuesto de fórmula VI es convertido en el correspondiente compuesto de fórmula XVII al hacer reaccionar VI con un ácido carboxílico de fórmula:



25 En la reacción 2 del Esquema 3, el compuesto de fórmula XVII en que Z es oxígeno o NH, es convertido en el correspondiente compuesto de fórmula I en que W es un grupo heteroarilo (C_2-C_9) por reacción con un compuesto de fórmula Hal-W en que Hal es un cloro o un bromo y W es un grupo heteroarilo hecho apropiadamente funcional, en presencia de una base, tal como hidruro sódico, en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano.

30 En la reacción 1 del Esquema 4, el compuesto de fórmula XVI es convertido en el correspondiente compuesto de fórmula XVIII de acuerdo con el procedi-

135

miento anteriormente descrito en la reacción 2 del Esquema 1.

En la reacción 2 del Esquema 4, el compuesto de fórmula XVIII es convertido en el correspondiente compuesto de fórmula XIX al hacer reaccionar XVIII con hidróxido de litio monohidratado, en presencia de metanol, tetrahidrofurano y agua. La mezcla de reacción es agitada durante la noche a temperatura ambiental.

En la reacción 3 del Esquema 4, el compuesto de fórmula XIX es convertido en la correspondiente amida o acilsulfonamida de fórmula I al hacer reaccionar XIX con una amina o sulfonamida apropiada en presencia de 4-dimetilaminopiridina, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimina y un disolvente aprótico polar tal como cloruro de metileno. La mezcla de reacción resultante es agitada durante la noche a temperatura ambiental.

En la reacción 1 del Esquema 5, el compuesto de fórmula XVI es convertido en el correspondiente compuesto de fórmula XX de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito en la reacción 2 del Esquema 1.

En la reacción 2 del Esquema 5, el compuesto de fórmula XX es convertido en el correspondiente compuesto de fórmula XXI al hidrogenar XX en presencia de un catalizador, tal como platino sobre carbono, y un disolvente prótico polar, tal como etanol. La reacción es llevada a cabo bajo una presión positiva de hidrógeno gaseoso de entre aproximadamente 206,8 kPa y aproximadamente 275,8 kPa, preferiblemente de aproximadamente 241,3 kPa, durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 1 hora, preferiblemente de 30 minutos.

En la reacción 3 del Esquema 5, el compuesto de fórmula XXI es convertido en la correspondiente urea de fórmula I al hacer primero reaccionar XXI con cloroformiato de 4-nitrofenilo en presencia de una base, tal como piridina, y un disolvente aprótico polar, tal como cloruro de metileno, y hacer luego reaccionar el producto intermedio así formado con una amina apropiada. La mezcla de reacción así formada es dejada en agitación durante la noche a temperatura ambiental. El compuesto de fórmula XXI es hecho reaccionar con un cloruro de sulfonilo apropiado para formar las sulfonamidas de fórmula I, en presencia de una base, tal como trietilamina, y un disolvente aprótico polar, tal como cloruro de metileno. La mezcla de reacción es agitada durante la noche a temperatura ambiental. Para preparar clonoguanidinas de fórmula I, se trata primero el compuesto de fórmula XXI con hidruro sódico en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano, y se hace reaccionar luego el producto intermedio así formado con dimetil-N-clonoditio lminocarbonato. La mezcla de reacción resultante

es calentada a reflujo durante la noche. El producto intermedio de N-clano-S-metil-Iso-
tiourea es luego hecho reaccionar con una amina apropiada en presencia de un disol-
vente prótico polar, tal como metanol, para formar la cianoguanidina de fórmula I. Para
la preparación de amidas de fórmula I, el compuesto de fórmula XXI es hecho reaccio-
5 nar con un ácido apropiado en presencia de N-metilmorfolina, hexafluorofosfato de
O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio y un disolvente aprótico polar, tal como
cloruro de metileno, para formar la amida de fórmula I. Para la formación de aminas
secundarias, el compuesto de fórmula XXI es hecho reaccionar con un aldehído apro-
piado en presencia de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico, en
10 presencia de un disolvente polar, tal como metanol.

En la reacción 1 del Esquema 6, el compuesto de fórmula XVI es con-
vertido en el correspondiente compuesto de fórmula XXII en que m es 0, 1, 2, 3 ó 4, de
acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito en la reacción 2 del Esquema 1.

En la reacción 2 del Esquema 6, el compuesto de fórmula XXII es con-
15 vertido en el correspondiente compuesto de fórmula I al hacer reaccionar XXII con una
amina apropiada en presencia de una disolución de dicloroetano/ácido acético en rela-
ción 10:1. La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiental durante un pe-
riodo de tiempo de entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 2 horas,
preferiblemente de aproximadamente 1 hora. Luego se añade un agente reductor, tal
20 como cianoborohidruro sódico, a la mezcla y se deja la mezcla de reacción en agita-
ción durante la noche a temperatura ambiental. Si la amina así formada es secundaria,
el compuesto de fórmula I puede ser luego hecho reaccionar de acuerdo con el proce-
dimiento anteriormente descrito en la reacción 3 del Esquema 5, para obtener ureas,
sulfonamidas, cianoguanidinas o amidas.

En la reacción 1 del Esquema 7, el compuesto ácido de fórmula XIX es
25 convertido en el correspondiente compuesto de fórmula XXIII al tratar XIX con cloruro
de tionilo neto o en un disolvente aprótico, a temperatura ambiental, durante un perio-
do de tiempo de entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 24 horas, pre-
feriblemente de 1 hora. El cloruro de ácido así formado es disuelto en un disolvente
30 aprótico polar con un compuesto de fórmula $(\text{H}_3\text{CO})(\text{H}_3\text{C})\text{NH}\cdot\text{HCl}$ en presencia de una
base amínica, tal como trietilamina. La mezcla de reacción es agitada a temperatura
ambiental durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 1 hora y aproxi-
madamente 48 horas, preferiblemente de aproximadamente 12 horas.

En la reacción 2 del Esquema 7, el compuesto amídico de fórmula XXIII
35 es convertido en el correspondiente compuesto de fórmula I al hacer reaccionar XXIII

137

con un reactivo de heteroaril(C_2-C_9)litio en presencia de un disolvente aprótico polar a una temperatura de entre aproximadamente -100°C y la temperatura ambiental, preferiblemente de aproximadamente -78°C . La mezcla de reacción resultante es agitada durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 24 horas, preferiblemente de aproximadamente 12 horas, a una temperatura de entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 50°C , preferiblemente de aproximadamente 20°C .

En la reacción 1 del Esquema 8, el compuesto de fórmula XVI es convertido en el correspondiente compuesto de fórmula XXIV en que j es 1, 2 ó 3, de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito en la reacción 2 del Esquema 1.

En la reacción 2 del Esquema 8, el compuesto de fórmula XXIV en que j es 1, 2 ó 3 es convertido en el correspondiente compuesto de fórmula XXV en que j es 1, 2 ó 3, de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito en la reacción 2 del Esquema 4.

En la reacción 3 del Esquema 8, el compuesto de fórmula XXV en que j es 1, 2 ó 3 es convertido en la correspondiente amida o acilsulfonamida de fórmula I en que j es 1, 2 ó 3, por tratamiento con una amina o sulfonamida apropiada de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito en la reacción 3 del Esquema 4. El compuesto de fórmula XXV en que j es 1, 2 ó 3 es convertido en otros compuestos de fórmula I de acuerdo con los procedimientos anteriormente descritos para el del Esquema 7.

En la reacción 1 del Esquema 9, el compuesto de fórmula XXIV en que j es 0, 1, 2 ó 3 es convertido en el correspondiente compuesto de fórmula XXVI en que j es 0, 1, 2 ó 3, por reacción con un agente reductor, tal como borohidruro sódico, en un disolvente prótico, tal como alcohol terc-butílico.

En la reacción 2 del Esquema 9, el compuesto de fórmula XXVI en que j es 0, 1, 2 ó 3 es convertido en el correspondiente compuesto de fórmula I por tratamiento primero con cloruro de tionilo en presencia de un disolvente aprótico, tal como cloroformo. La mezcla de reacción es calentada a reflujo durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 10 horas, preferiblemente de aproximadamente 3 horas. El cloruro de alquilo resultante es luego tratado con sulfito sódico en un disolvente prótico polar, tal como etanol y agua, y es calentado a una temperatura de entre 90°C y 150°C , preferiblemente de aproximadamente 110°C , durante un periodo de tiempo de entre 10 y 20 horas, preferiblemente de 12 horas. Para preparar sulfonamidas de fórmula I, el sulfonato resultante es tratado con pentacloruro

de fósforo en un disolvente aprótico, tal como tolueno, a una temperatura entre la ambiental y la de reflujo, preferiblemente a reflujo durante un periodo de tiempo de entre 1 hora y 8 horas, preferiblemente de 3 horas, para obtener el correspondiente cloruro de sulfonilo. El cloruro de sulfonilo es luego hecho reaccionar con una amina apropiada en un disolvente aprótico polar, tal como tetrahidrofurano, a temperatura ambiental durante un periodo de tiempo de entre 3 horas y 24 horas, preferiblemente de 12 horas. La sulfonamida puede ser conducida hasta acilsulfonamidas de fórmula I por tratamiento con un cloruro de ácido en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente aprótico, tal como diclorometano, a temperatura ambiental.

10 A menos que se indique otra cosa, la presión de cada una de las reacciones anteriores no es crítica. Generalmente, las reacciones son llevadas a cabo bajo una presión de aproximadamente 101,3 a aproximadamente 304,0 kPa, preferiblemente bajo la presión ambiental (aproximadamente 101,3 kPa).

Los compuestos de fórmula I que son de naturaleza básica son capaces de formar una gran variedad de diferentes sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque dichas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para su administración a animales, en la práctica es a menudo deseable aislar inicialmente un compuesto de fórmula I de la mezcla de reacción en forma de sal farmacéuticamente inaceptable y luego simplemente convertir ésta de nuevo en el compuesto básico libre por tratamiento con un reactivo alcalino, y posteriormente convertir la base libre en una sal farmacéuticamente aceptable por adición de ácido. Las sales de los compuestos básicos de este invento por adición de ácido son fácilmente preparadas al tratar el compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado tal como metanol o etanol. Tras una cuidadosa evaporación del disolvente, puede obtenerse una sal sólida.

Los ácidos que se usan para preparar las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de este invento por adición de ácido son aquellos que forman sales por adición de ácido atóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales de hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, lactato, citrato o citrato ácido, tartrato o bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

35 Los compuestos de fórmula I que son además de naturaleza ácida son

capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales incluyen las sales de metales alcalinos y metales alcalinotérreos y, particularmente, las sales de sodio y potasio. Todas estas sales se preparan mediante técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como reactivos para preparar las sales básicas farmacéuticamente aceptables de este invento son aquéllas que forman sales básicas atóxicas con los compuestos ácidos de fórmula I aquí descritos. Estas sales básicas atóxicas incluyen las procedentes de cationes farmacológicamente aceptables tales como sodio, potasio, calcio, magnesio, etc. Estas sales pueden ser fácilmente preparadas al tratar los correspondientes compuestos ácidos con una disolución acuosa que contiene los deseados cationes farmacológicamente aceptables y evaporar luego la disolución resultante hasta sequedad, preferiblemente bajo presión reducida. Alternativamente, pueden ser también preparadas al mezclar entre sí disoluciones de los compuestos ácidos y del deseado alcóxido de metal alcalino en alcanoles inferiores y evaporar luego la disolución resultante hasta sequedad de la misma manera que antes. En cualquier caso, se emplean preferiblemente cantidades estequiométricas de reactivos con objeto de asegurar la compleción de la reacción y los máximos rendimientos en cuanto al producto.

El presente invento también se refiere a compuestos de fórmula I en que cualesquiera de los hidrógenos pueden estar opcionalmente sustituidos por deuterio.

A menos que se indique otra cosa, los grupos alquilo a los que aquí se hace referencia pueden ser lineales o ramificados, y pueden ser también cíclicos (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo) o bicíclicos (por ejemplo, norbomanilo y biciclo[3.2.1]octano) o contener grupos cíclicos. Pueden contener también de cero a dos niveles de insaturación y pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consista en, pero no se limita a, halo-, HO-, NC-, H₂N-, y HO-(C=O)-.

A menos que se indique otra cosa, halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Quando se usa aquí, heterociclilo(C₂-C₉) se refiere, pero no se limita, a pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, tetrahydropiranilo, piranilo, tiopiranilo, aziridinilo, oxiranilo, metilendioxilo, cromenilo, barbiturilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,2-tetrahydrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahydrodiazin-3-ilo, tetrahydrotiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahydrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahydrodiazin-1-ilo, tetrahydro-

azepinilo, piperazinilo y cromanilo. Dicho anillo de heterociclilo(C₂-C₉) está unido a través de un átomo de carbono o nitrógeno.

Cuando se usa aquí, heteroarilo(C₂-C₉) se refiere, pero no se limita, a furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinolinilo, pteridilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]pirindinilo, benzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolein-3-ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoimidazolilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizinilo, indazolilo, isoquinoleilo, quinoleilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo y benzoxazinilo, y puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en, pero no se limita a, H-, HO-, halo-, alquilo(C₁-C₈)- opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor, alquil(C₁-C₈)- -O- en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor, HO-alquilo(C₁-C₈)-, NC-, H₂N-, H₂N-alquilo(C₁-C₈)-, HO-(C=O)-, alquil(C₁-C₈)-(C=O)-, alquil(C₁-C₈)-(C=O)-alquilo(C₁-C₈)-, H₂N-(C=O)-, H₂N-(C=O)-alquilo(C₁-C₈)-, H₂NSO₂-, y alquil(C₁-C₈)-SO₂-NH-.

Cuando se utiliza aquí, arilo se refiere a fenilo o naftilo que pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en, pero no se limita a, H-, HO-, halo-, alquilo(C₁-C₈)- opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor, alquil(C₁-C₈)-O- en que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor, HO-alquilo(C₁-C₈)-, NC-, H₂N-, H₂N-alquilo(C₁-C₈)-, HO-(C=O)-, alquil(C₁-C₈)-(C=O)-, alquil(C₁-C₈)-(C=O)-alquilo(C₁-C₈)-, H₂N-(C=O)-, H₂N-(C=O)-alquilo(C₁-C₈)-, H₂NSO₂-, y alquil(C₁-C₈)-SO₂-NH-.

Este invento también abarca composiciones farmacéuticas que contienen, y métodos para tratamiento o prevención que comprenden administrar, profármacos de compuestos de fórmula I. Los compuestos de fórmula I que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxilo pueden ser convertidos en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en que un resto de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos de aminoácido, está covalentemente unido a grupos amino, hidroxilo o ácido carboxílico libres de compuestos de fórmula I a través de enlaces peptídicos. Los restos de aminoácido incluyen los 20 aminoácidos presentes en la naturaleza, comúnmente designados mediante símbolos de tres letras, y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosi-

na, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina-sulfona. Los profármacos también incluyen compuestos en que carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres alquílicos están covalentemente enlazados a los anteriores sustituyentes de fórmula I a través del carbono carbonílico de la cadena lateral del profármaco. Este invento también proporciona la introducción de isótopos de hidrógeno (es decir, deuterio y tritio) al sustituir $^1\text{H}_2$ por $^2\text{H}_2$ o $^3\text{H}_2$ en el procedimiento anterior.

Los compuestos de este invento incluyen todos los isómeros conformacionales (por ejemplo, los isómeros cis y trans). Los compuestos del presente invento tienen centros asimétricos y, por lo tanto, existen en diferentes formas enantiómeras y diastereoisómeras. Este invento se refiere al uso de todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos del presente invento, y mezclas de los mismos, y a todas las composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento en que se emplean o que los contienen. A este respecto, el invento incluye tanto las configuraciones E como las Z. Los compuestos de fórmula I pueden también existir como tautómeros. Este invento se refiere al uso de todos los citados tautómeros y mezclas de los mismos.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables (a los que en adelante se hace referencia colectivamente como "los compuestos activos") son potentes inhibidores de la unión de MIP-1 α (CCL3) a su receptor CCR1 hallado en células (preferiblemente leucocitos y linfocitos) inflamatorias e inmunomoduladoras. Al receptor CCR1 se hace también referencia a veces como receptor CC-CKR1. Estos compuestos también inhiben la quimiotaxis, inducida por MIP-1 α {y las quimioquinas relacionadas de las que se ha mostrado que interaccionan con CCR1 [por ejemplo, RANTES (CCL5), MCP-2 (CCL8), MCP-3 (CCL7), HCC-1 (CCL14) y HCC-2 (CCL15)]}, de células THP-1 y leucocitos humanos y son potencialmente útiles para el tratamiento y la prevención de los siguientes trastornos y estados: enfermedades autoinmunes (tales como artritis reumatoide, artritis de Takayasu, artritis sorliásica, artritis juvenil, espondilitis anquilosante, diabetes de tipo I (Inicio precoz), lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Chronn, neuritis óptica, soriasis, enfermedad neuroinmunológica [esclerosis múltiple (MS; del inglés, multiple sclerosis), MS progresiva primaria, MS progresiva secundaria, MS progresiva crónica, MS recidivante progresiva, MS recidivante-remitente y MS de agravamiento], polimialgia reumática, uveítis, tiroiditis y vasculitis); fibrosis (tal como fibrosis pulmonar (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis pulmonar intersticial), fibrosis asociada con enfermedad renal de fase terminal, fibrosis causada por radiación, fibrosis tubulointersticial, fibrosis

subepitelial, esclerodermia (esclerosis sistémica progresiva), fibrosis hepática (incluyendo la causada por hepatitis alcohólica o vírica), y cirrosis biliares primarias y secundarias]; estados alérgicos (tales como asma, dermatitis de contacto y dermatitis atópica); estados inflamatorios agudos y crónicos, incluyendo inflamación ocular, estenosis, inflamación pulmonar (tal como bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, síndrome de insuficiencia respiratoria de la infancia, y alveolitis por complejos inmunes); inflamación vascular resultante de un trasplante tisular o durante la reestenosis (incluyendo, pero no limitándose a, la reestenosis posterior a una angioplastia y/o una inserción de un "stent"); y otros estados inflamatorios agudos y crónicos (tales como inflamación sinovial causada por artroscopia, hiperuremia o traumatismo, osteoartritis, lesión por isquemia-reperfusión, glomerulonefritis, poliposis nasal, enteritis, enfermedad de Behcet, preeclampsia, liquen plano oral, y síndrome de Guillain-Barre); rechazos agudos y crónicos de trasplantes (incluyendo el xenotrasplante); infectividad del HIV (empleo de correceptores); enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis); enfermedad de Alzheimer; síndrome de fatiga crónica; dolor; aterosclerosis; estados asociados con la producción de leptina (tales como obesidad, caquexia, anorexia, diabetes de tipo II, hiperlipidemia e hipergonadismo); y secuelas asociadas con ciertos cánceres tales como el mieloma múltiple. Este método de tratamiento puede tener también utilidad para la prevención de metástasis cancerosas, incluyendo, pero no limitándose a, el cáncer de mama.

Este método de tratamiento puede también inhibir la producción de metaloproteinasas y citoquinas en sitios inflamatorios (incluyendo, pero no limitándose a, MMP9, TNF, IL-1 e IL-6) directa o indirectamente (como consecuencia de disminuir la infiltración celular), proporcionando de este modo beneficios para enfermedades o estados ligados a estas citoquinas (tales como daño en el tejido articular, hiperplasia, formación de pannus y resorción ósea, insuficiencia hepática, síndrome de Kawasaki, infarto de miocardio, insuficiencia aguda del hígado, shock séptico, insuficiencia cardíaca congestiva, y enfisema pulmonar o la disnea asociada con él). Este método de tratamiento puede también prevenir el daño tisular causado por la inflamación provocada por agentes infecciosos [tal como encefalomiелitis o desmielinización víricamente provocadas, inflamación vírica del pulmón o el hígado (causada, por ejemplo, por influenza o hepatitis), inflamación gastrointestinal (como resultado de, por ejemplo, una infección por *H. pylori*), y la inflamación que resulta de meningitis bacteriana, HIV-1, HIV-2, HIV-3, citomegalovirus (CMV), adenovirus, herpesvirus (herpes zóster y herpes

simplex), meningitis fúngica, enfermedad de Lyme y malaria].

La actividad de los compuestos del invento puede ser evaluada de acuerdo con procedimientos conocidos por quienes tienen una experiencia normal en la técnica. En Current Protocols in Immunology, compilado por J. E. Coligan, A. M. Krulsbeek, D. H. Margulies, E. M. Shevach y W. Strober, 6.12.1-6.12.3 (John Wiley and Sons, New York, EE.UU., 1.991), pueden hallarse ejemplos de métodos reconocidos para determinar migración inducida por CCR1. A continuación se describe con detalle un ejemplo específico sobre cómo determinar la actividad de un compuesto para inhibir la migración.

10

Ensayo de quimiotaxis

La capacidad de compuestos para inhibir la quimiotaxis por diversas quimioquinas puede ser evaluada usando cámaras Boyden estándares de 48 ó 96 pocillos, con un filtro de polycarbonato de 5 micrómetros. Todos los reactivos y las células pueden prepararse en medio RPMI estándar para cultivo tisular (BioWhittaker Inc.) complementado con 1 mg/ml de albúmina sérica bovina. En resumen, se dispone MIP-1 α (Peprotech, Inc., P.O. Box 275, Rocky Hill, New Jersey, EE.UU.) u otros agonistas de ensayo en las cámaras inferiores de la cámara Boyden. Luego se aplica un filtro de polycarbonato y se fija la cámara superior. La cantidad de agonista elegida es aquella de la que se determina que proporciona la máxima cantidad de quimiotaxis en este sistema (por ejemplo, para MIP-1 α , 1 nM debería ser adecuada).

Luego pueden añadirse células THP-1 (ATCC TIB-202), monocitos humanos primarios o linfocitos primarios, aislados mediante técnicas estándares, a las cámaras superiores, por triplicado, junto con el compuesto de ensayo en diversas concentraciones. Pueden prepararse diluciones del compuesto usando técnicas serológicas estándares, diluciones que se mezclan con las células antes de su adición a la cámara. Después de un adecuado periodo de incubación a 37 grados centígrados (por ejemplo, 3,5 horas para células THP-1, 90 minutos para monocitos primarios), se saca la cámara, se aspiran las células de la cámara superior y se limpia la parte superior del filtro; el número de células que migran puede ser determinado de acuerdo con el método siguiente.

Para células THP-1, la cámara (una variedad de 96 pocillos fabricada por Neuroprobe) puede ser centrifugada para extraer las células de la cámara inferior, y el número de células puede ser cuantificado frente a una curva estándar mediante un cambio de color del colorante diacetato de fluoresceína.

35

Para monocitos humanos primarios o linfocitos, el filtro puede ser teñido con colorante Dif Quik® (American Scientific Products) y el número de células que migran puede ser determinado microscópicamente.

5 El número de células que migran en presencia del compuesto es dividido por el número de células que migran en los pocillos testigo (sin el compuesto). El cociente es el % de inhibición por el compuesto, que puede ser luego representado gráficamente frente a la concentración del compuesto usado empleando técnicas gráficas estándares. Luego se determina el punto de 50 % de inhibición usando un análisis de ajuste lineal para todas las concentraciones ensayadas. Para que el ensayo sea
10 considerado válido, el ajuste lineal para todos los puntos de datos debe tener un coeficiente de correlación (R cuadrado) > 90 %.

Todos los compuestos del invento ilustrados en los ejemplos siguientes tenían una concentración inhibitoria para 50 % (IC₅₀; del inglés, inhibitory concentration) inferior a 10 µM en el ensayo de quimiotaxis.

15 Las composiciones del presente invento pueden ser formuladas de un modo convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. De este modo, los compuestos activos del invento pueden ser formulados para administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal, o en una forma adecuada para administración por inhalación o
20 insuflación. Los compuestos activos del invento pueden ser también formulados para distribución continua.

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, tabletas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona e hidroxipropilmetilcelulosa), cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina y fosfato cálcico), lubricantes (por ejemplo, estearato magnésico, talco y sílice), agentes disgregativos (por ejemplo, almidón de patata y almidón-glicolato sódico) y agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato sódico). Las tabletas pueden ser revestidas mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral
30 pueden tomar la forma de, por ejemplo, disoluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden ser preparadas por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como
35 agentes suspendedores (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa y grasas

comestibles hidrogenadas), agentes emulsivos (por ejemplo, lecitina y goma arábica), vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos y alcohol etílico), y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo y de propilo, y ácido sórbico).

5 Para administración bucal, la composición puede tomar la forma de tabletas o pastillas formuladas de modo convencional.

 Los compuestos activos del invento pueden ser formulados para administración parenteral mediante inyección, incluyendo el uso de infusión y técnicas de cateterismo convencionales. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en
10 una forma de dosificación unitaria, tal como, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes suspendedores, estabilizadores y/o dispersivos. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar
15 en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, tal como, por ejemplo, agua estéril exenta de agentes pirogénicos, antes de su uso.

 Los compuestos activos del invento pueden ser también formulados en composiciones rectales tales como enemas para la retención y supositorios, que contienen, por ejemplo, bases convencionales para supositorios, tales como manteca de
20 cacao y otros glicéridos.

 Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos del invento son convenientemente distribuidos en forma de disolución o suspensión mediante un recipiente para pulverización por bomba que es apretado o accionado por el paciente, o como una presentación para pulverización de aerosoles a
25 partir de un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un agente propulsor adecuado, tal como, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol bajo presión, la unidad de dosificación puede ser determinada al proporcionar una válvula que distribuye una cantidad calibrada. El recipiente presurizado o el nebulizador
30 puede contener una disolución o suspensión del compuesto activo. Pueden formularse cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador, que contengan una mezcla pulverulenta de un compuesto del invento y una base adecuada para polvos tal como lactosa o almidón.

 Una dosis propuesta de los compuestos activos del invento para administración oral, parenteral o bucal a un ser humano adulto medio para el tratamiento de
35

los estados anteriormente referidos (por ejemplo, la artritis reumatoide) es de 0,1 a 1.000 mg del ingrediente activo por dosis unitaria, la cual podría administrarse, por ejemplo, de 1 a 4 veces al día.

5 Las formulaciones en aerosol para el tratamiento de los estados anteriormente referidos (por ejemplo, la artritis reumatoide) en un ser humano adulto medio son dispuestas preferiblemente de modo que cada dosis o "chorro" calibrado de aerosol contenga de 20 µg a 1.000 µg del compuesto del invento. La dosis diaria global con un aerosol estará en el intervalo de 0,1 mg a 1.000 mg. Pueden realizarse varias administraciones al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8, proporcionándose, por ejemplo, 1, 2 ó
10 3 dosis cada vez.

Los agentes activos pueden ser formulados para distribución continua de acuerdo con métodos bien conocidos por quienes tienen una experiencia normal en la técnica. En las Patentes de EE.UU. n^º 3.538.214, 4.060.598, 4.173.826, 3.119.742 y 3.492.397 pueden hallarse ejemplos de dichas formulaciones.

15 Los compuestos del invento pueden ser también utilizados en una terapia de combinación con otros agentes terapéuticos, tales como aquellos que inhiben la activación de células inmunes y/o la secreción o acción de citoquinas [es decir, ciclosporina A, ISAb247, rapamicina, everolimus, FK-506, azatioprina, micofenolato mofetilo, ácido micofenólico, daclizumab, basiliximab, muromonab, globulina antitímocítica de caballo, globulina antitímocítica policlonal de conejo, leflunomida, FK-778
20 (MNA-715), FTY-720, BMS-188667 (CTLA4-Ig), BMS-224818 (CTLA4-Ig), RG-1046 (CTLA4-Ig), prednisona, prednisolona, suleptanato de metilprednisolona, cortisona, hidrocortisona, metotrexato, sulfasalazina, etanercept, infliximab, adalimumab (D2E7), CDP-571, CDP-870, anakinra, y anticuerpo monoclonal anti-receptor de Interleuquina
25 6 (MRA)], fármacos antiinflamatorios no esteroideos (aspirina, acetaminofeno, naproxeno, ibuprofeno, ketoprofeno, diclofenaco y piroxicam), inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) (celecoxib, valdecoxib, rofecoxib, parecoxib, etoricoxib, L-745337, COX-189, BMS-347070, S-2474, JTE-522, CS-502, P-54, y DFP), acetato de glatiramero, interferón beta 1-a, interferón beta 1-b, mitoxantrona, pimecrolimus, y
30 agentes que inhiben los mecanismos de reclutamiento celular (por ejemplo, inhibidores de la suprarregulación o la función de integrinas) o alteran el tráfico de leucocitos.

EJEMPLOS

Los ejemplos siguientes se presentan con objeto de proporcionar, a
35 quienes tienen una experiencia normal en la técnica, una descripción de cómo se pre-

147

5 paran y evalúan los compuestos, las composiciones y los métodos aquí reivindicados, y están destinados a ser netamente ejemplares del invento y no a limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invento. A menos que se indique otra cosa, el porcentaje es porcentaje en peso considerando el componente y el peso total de la composición, la temperatura está en °C o es la temperatura ambiental, y la presión es la atmosférica o está próxima a la atmosférica. Los reactivos comerciales se utilizaron sin una purificación ulterior.

Ejemplo 1

10 (trans)-5-cloro-2-(2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-yl]-2-oxo-etoxi)-benzamida

8-(4-fluoro-bencil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona

15 Se agitó durante la noche, a 0°C, una disolución de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (30,0 gramos, 230 milimoles) en ácido clorhídrico 0,025 M (100 ml). A esta disolución se añadieron hidrocloreuro de 4-fluorobencilamina (33,7 gramos, 270 milimoles), ácido 3-oxo-pentanodiolico (33,6 gramos, 230 milimoles), acetato sódico (10,4 gramos, 120 milimoles) y agua (200 ml). La mezcla de reacción fue dejada calentar a la temperatura ambiental y fue agitada durante 90 minutos, y luego fue calentada a 50°C y agitada durante dos horas. La mezcla de reacción fue luego enfriada a 0°C, 20 alcalinizada hasta un pH = 10 con una disolución acuosa 6 N de hidróxido sódico y sometida a extracción con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato magnésico, filtradas y concentradas *in vacuo*. Una cromatografía en gel de sílice proporcionó el compuesto del título (28,03 gramos, 52 % de rendimiento).

25

8-(4-fluoro-bencil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol

30 Se añadió una disolución de 8-(4-fluoro-bencil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona (5,0 gramos, 21,4 milimoles) en tetrahydrofurano (50 ml) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,89 gramos, 49,8 milimoles) en tetrahydrofurano (50 ml) a 0°C. La mezcla de reacción fue dejada calentar a la temperatura ambiental y fue agitada durante tres horas. La mezcla de reacción fue luego enfriada a 0°C y la reacción fue sofocada lentamente con agua. Esto fue seguido de la adición de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 50 % (50 ml) y éter dietílico (50 ml) y una agitación enérgica durante dos horas. La mezcla de reacción fue luego filtrada a través de celita, 35 y el producto de filtración fue concentrado *in vacuo* para obtener el compuesto del título.

lo (5,62 gramos, > 100 %).

Éster terc-butílico del ácido (cis)-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico y éster terc-butílico del ácido (trans)-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

5 Se añadieron éster di-terc-butílico del ácido carbónico (5,5 gramos, 25,2 milimoles) e hidróxido de paladio sobre carbono (0,3 gramos, al 20 % sobre carbono) a una disolución de 8-(4-fluoro-bencil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol (5,02 gramos, 21,4 milimoles) en etanol (150 ml) en un reactor Parr. La mezcla de reacción fue sometida a 344,74 kPa de hidrógeno gaseoso durante 3 días. La mezcla de reacción fue luego
10 filtrada a través de un filtro de 0,54 µm. Una concentración *in vacuo* del producto de filtración seguida de una cromatografía en gel de sílice proporcionaron los compuestos del título: (cis) (1,8 gramos, 37 % de rendimiento) y (trans) (2,3 gramos, 47 % de rendimiento).

15 Éster terc-butílico del ácido (trans)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

Se añadieron 4-fluoro-fenol (1,35 gramos, 12 milimoles) y trifenil-fosfina (3,15 gramos, 12 milimoles) seguidos de azidocarboxilato de dietilo (1,9 ml, 12 milimoles) a una disolución de éster terc-butílico del ácido (cis)-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]-
20 octano-8-carboxílico (1,8 gramos, 7,92 milimoles) en tetrahidrofurano (40 ml). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche a temperatura ambiental y fue luego concentrada *in vacuo*, lo que fue seguido de cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,55 gramos, 61 % de rendimiento).

25 (trans)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una disolución de éster terc-butílico del ácido (trans)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0,777 gramos, 2,41 milimoles) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante tres horas. La reacción fue sofocada con una disolu-
30 ción acuosa saturada de bicarbonato sódico, y la mezcla de reacción fue sometida a extracción con diclorometano (2 veces). Las capas orgánicas fueron combinadas y fueron secadas sobre sulfato magnésico. Una filtración y una concentración *in vacuo* proporcionaron el compuesto del título (535 mg, 100 % de rendimiento).

(trans)-5-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzamida

Se añadieron trietilamina (0,115 ml, 0,825 milimoles) y cloruro de cloroacetilo (0,050 ml, 0,655 milimoles) a una disolución de (trans)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano (118,5 mg, 0,535 milimoles) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante tres horas y fue luego concentrada *in vacuo*. El residuo resultante fue luego diluido en dimetilformamida (1 ml), lo que fue seguido de la adición de 5-cloro-2-hidroxi-benzamida (100 mg, 0,583 milimoles), bicarbonato potásico (185 mg, 1,34 milimoles) y yoduro potásico (100 mg, 0,602 milimoles). La mezcla de reacción fue calentada a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción fue luego enfriada, diluida con acetato de etilo y lavada con agua (2 veces) y salmuera. Las capas orgánicas fueron secadas sobre sulfato magnésico, filtradas y concentradas *in vacuo* para obtener un aceite marrón. Una cromatografía en gel de sílice proporcionó el compuesto del título [71,8 mg, 31 % de rendimiento; espectrometría de masas de baja resolución (LRMS; del inglés, low resolution mass spectrometry): M+H = 433,2].

Ejemplo	Nombre según la IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry)	LRMS, M+H
2	(5-cloro-2-{2-[(trans)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-urea	448,2
3	Ácido (5-cloro-2-{2-[(trans)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-acético	448,1
4	N-[(5-cloro-2-{2-[(trans)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-acetil]-metano-sulfonamida	525,1
5	2-(5-cloro-2-{2-[(trans)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-acetamida	447,1

150

Ejemplo 6

(*cis*)-5-cloro-2-[2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8- Π -2-oxo- -etoxi]-benzamida

Éster terc-butílico del ácido (*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

5 Se añadieron 4-fluoro-fenol (1,75 gramos, 15,6 milimoles), trifenil-fosfina (4,02 gramos, 15,3 milimoles) y azidocarboxilato de dietilo (2,4 ml, 15,2 milimoles) a una disolución de éster terc-butílico del ácido (*trans*)-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (2,3 gramos, 10,1 milimoles) en tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla
10 de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y fue sometida a cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (2,38 gramos, 73 % de rendimiento).

(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

15 Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una disolución de éster terc-butílico del ácido (*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (1,2 gramos, 3,73 milimoles) en diclorometano (20 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante tres horas. La reacción fue luego sofocada con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y la mezcla de reacción fue sometida
20 a extracción con diclorometano (2 veces). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato magnésico, filtradas y concentradas para obtener el compuesto del título (1,07 gramos, > 100 %).

(*cis*)-2-cloro-1-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8- Π -etanona

25 Se añadieron trietilamina (0,80 ml, 5,73 milimoles) y cloruro de cloroacetilo (0,35 ml, 4,6 milimoles) a una disolución de (*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano (1,07 g, 3,73 milimoles) en diclorometano (20 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante dos horas, concentrada y sometida a cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (924 mg, 83 % de
30 rendimiento).

(*cis*)-5-cloro-2-[2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8- Π -2-oxo-etoxi]-benzamida

35 Se añadieron 5-cloro-2-hidroxi-benzamida (251 mg, 1,46 milimoles), carbonato potásico (450 mg, 3,25 milimoles) y yoduro potásico (225 mg, 1,35 milimoles) a

151

una disolución de (c/s)-2-cloro-1-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etano-
na (402 mg, 1,35 milimoles) en dimetilformamida (4 ml). La mezcla de reacción fue
calentada a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción fue enfriada y fue diluida
con acetato de etilo y agua. El precipitado blanco resultante fue recogido por filtración
5 y fue lavado con acetato de etilo, agua y éter dietílico para obtener el compuesto del
título (376 mg, 64 % de rendimiento; LRMS: M+H = 433,1).

Los compuestos de título de los Ejemplos 7-41 fueron preparados me-
diante un método análogo al descrito en el Ejemplo 5.

10

Ejemplo	Nombre según la IUPAC	LRMS, M+H
7	5-cloro-2-{2-[(c/s)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo- [3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-bencenosulfonamida	469,2
8	2-{2-[(c/s)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]- oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-4-metoxi-benzamida	429,2
9	N-carbamoilmetil-5-cloro-2-{2-[(c/s)-3-(4-fluoro-fe- nox)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-ben- zamida	490,2
10	Ácido (5-cloro-2-{2-[(c/s)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza- -biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzoilamino)- -acético	489,3
11	N-(5-cloro-2-{2-[(c/s)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-bi- ciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-3-hidroxi-3- -metil-butiramida	505,3
12	(5-cloro-2-{2-[(c/s)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo- [3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-urea	448,2
13	5-cloro-2-{2-[(c/s)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo- [3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-N-(2-ureido-etil)-ben- zamida	519,2
14	5-cloro-2-{2-[(c/s)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo- [3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-N-(2H-tetrazol-5-il)-ben- zamida	501,1
15	2-[4-cloro-2-((2R)-2-metoximetil-pirrolidina-1-carbo-	531,2

152

	nil)-fenoxi]-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona	
16	N-(2-amino-etil)-5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzamida	476,2
17	2-[4-cloro-2-(morfolina-4-carbonil)-fenoxi]-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona	503,2
18	-[4-cloro-2-((2 <i>S</i>)-2-metoximetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenoxi]-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona	531,2
19	5-cloro-N-(2-dimetilamino-etil)-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzamida	504,3
20	Ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzoi)-(4 <i>R</i>)-4-idroxi-pirrolidina-(2 <i>S</i>)-2-carboxílico	547,1
21	2-[4-cloro-2-((3 <i>R</i>)-3-idroxi-pirrolidina-1-carbonil)-fenoxi]-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona	503,2
22	2-[4-cloro-2-((3 <i>S</i>)-3-idroxi-pirrolidina-1-carbonil)-fenoxi]-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona	503,2
23	5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-N-piridin-2-il-benzamida	510,2
24	N-(2-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-5-trifluorometil-fenil)-metanosulfonamida	517,1
25	Ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzoi)-(4 <i>R</i>)-4-idroxi-pirrolidina-(2 <i>R</i>)-2-carboxílico	547,1
26	Ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzoi)-(4 <i>S</i>)-4-idroxi-pirrolidina-(2 <i>R</i>)-2-carboxílico	547,1

	droxi-pirrolidina-(2S)-2-carboxílico	
27	Amida del ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzoil)-(4S)-4-hidroxi-pirrolidina-(2S)-2-carboxílico	546,1
28	Amida del ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzoil)-(4R)-4-hidroxi-pirrolidina-(2S)-2-carboxílico	546,1
29	Amida del ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzoil)-(4R)-4-hidroxi-pirrolidina-(2R)-2-carboxílico	546,1
30	N-(5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzoil)-metanosulfonamida	511,1
31	2-[4-cloro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenoxi]-1-(<i>cis</i>)-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona	430,1
32	2-(5-cloro-quinolein-8-iloxi)-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona	441,2
33	2-(5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-acetamida	447,2
34	N-[(5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-acetil]-metanosulfonamida	525,1
35	Ácido 5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzoico	434,1
36	N-(5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metanosulfonamida	483,1
37	Ácido (5-bromo-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-acético	M-H: 492,2
38	2-(5-bromo-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-acetamida	491,1

154

39	N-[(5-bromo-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-2-oxo-etoxi}-fenil)-acetil]-metano-sulfonamida	570,1
40	Ácido 3-(5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-2-oxo-etoxi}-fenil)-proplónico	M-H: 480,3
41	N-[3-(5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-2-oxo-etoxi}-fenil)-propionil]-metanosulfonamida	539,3

Los compuestos de título de los Ejemplos 42-68 fueron también preparados mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 5.

5

Ejemplo	Nombre según la IUPAC	LRMS, M+H
42	1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-2-fenoxi-etanona	356,2
43	2-(4-bromo-fenoxi)-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-etanona	434,1
44	1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-etanona	424,2
45	1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-2- <i>p</i> -toliloxi-etanona	370,2
46	2-(4-cloro-fenoxi)-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-etanona	390,2
47	2-(2-acetil-4-cloro-fenoxi)-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-etanona	432,1
48	5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-2-oxo-etoxi}-N-metil-benzamida	447,2
49	5-bromo-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-2-oxo-etoxi}-benzamida	479,2
50	2-(4-cloro-2-hidroximetil-fenoxi)-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-etanona	420,2

155

51	2-(4-bromo-2-hidroximetil-fenoxi)-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona	464,1
52	2-(4-cloro-2-hidroxi-fenoxi)-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona	406,4
53	Ácido (5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenoxi)-acético	462,3
54	2-(4-bromo-2-hidroxi-fenoxi)-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona	450,1
55	5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida	477,2
56	5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-N-(3-hidroxi-propil)-benzamida	491,2
57	Ácido 4-(5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenoxi)-pirrolidina-(2S)-2-carboxílico	519,3
58	Ácido (2S)-2-amino-4-(5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenoxi)-butílico	507,3
59	(5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metanosulfonamida	483,1
60	N-acetil-C-(5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metanosulfonamida	525,1
61	(5-bromo-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metanosulfonamida	M-H: 527,2
62	N-acetil-C-(5-bromo-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metanosulfonamida	M-H: 569,1
63	C-(5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-N-(2-hidroxi-2-metil-propionil)-metanosulfonamida	569,3

64	C-(5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-N-hidroxiacetil-metanosulfonamida	541,3
65	C-(5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-N-(metoxicarbonil)-metanosulfonamida	541,1
66	C-(5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-N-(1-hidroxi-ciclopropanocarbonil)-metanosulfonamida	567,3
67	C-(5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-N-metoxiacetil-metanosulfonamida	555,4
68	Ácido (5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metano-sulfónico	M-H: 482,3

Elemplo 69

(*c/s*)-5-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino)-nicotinamida

Éster terc-butílico del ácido (*cis*)-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etil}-carbámico

Se añadieron ácido terc-butoxicarbonilaminoacético (688 mg, 3,93 milimoles), hidrocioruro de [3-(dimetilamino)propil]etil-carbodilimida (1,03 gramos, 5,36 milimoles), [1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (627 mg, 4,64 milimoles) y trietilamina (1,48 ml, 10,7 milimoles) a una disolución de (*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano (790 mg, 3,57 milimoles) en diclorometano (20 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante la noche. La mezcla de reacción fue luego diluida con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y fue sometida a extracción con diclorometano (3 veces). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato magnésico, filtradas y concentradas *in vacuo*. Una purificación por cromatografía en gel de sílice proporcionó el compuesto del título (449,1 mg, 74 % de rendimiento).

157

(cis)-2-amino-1-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-etanona

Se añadió ácido trifluoroacético (7 ml) a una disolución de éster terc-butílico del ácido (cis)-[2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-2-oxo-etil]-carbámico (888 mg, 2,35 milimoles) en diclorometano (15 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante tres horas. La mezcla de reacción fue alcalinizada con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 50 % y fue sometida a extracción con diclorometano (2 veces) y acetato de etilo. Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato magnésico, filtradas y concentradas *in vacuo* para obtener el compuesto del título (619 mg, 95 % de rendimiento).

(cis)-5-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-2-oxo-etilamino}-nicotinamida

Se añadieron 2,5-dicloro-nicotinamida (53 mg, 0,277 milimoles) y trietilamina (42 µl, 0,302 milimoles) a una disolución de (cis)-2-amino-1-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-etanona (70 mg, 0,252 milimoles) en dimetilformamida (1 ml). La mezcla de reacción fue agitada a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción fue luego enfriada, diluida con agua y sometida a extracción con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato sódico y concentradas *in vacuo*. Una purificación por cromatografía en gel de sílice proporcionó el compuesto del título (24,1 mg, 20 % de rendimiento; LRMS: M+H = 433,1).

Los compuestos de título de los Ejemplos 70-88 fueron preparados mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 69.

Ejemplo	Nombre según la IUPAC	LRMS, M+H
70	(cis)-5-cloro-N-(2-dimetilamino-etil)-2-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-2-oxo-etilamino}-nicotinamida	504,2
71	(cis)-N-(2-amino-etil)-5-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-2-oxo-etilamino}-nicotinamida	476,2
72	Ácido [(cis)-(5-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-2-oxo-etilamino}-piridina-3-carbonil)-amino]-acético	491,1

138

73	2-[5-cloro-3-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona	503,2
74	2-[5-cloro-3-((3 <i>S</i>)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona	M-H: 501,3
75	2-[5-cloro-3-((3 <i>R</i>)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona	503,2
76	2-[5-cloro-3-((2 <i>S</i>)-2-metoximetil-pirrolidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona	531,2
77	2-[5-cloro-3-((2 <i>R</i>)-2-metoximetil-pirrolidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona	531,2
78	Amida del ácido 1-(5-cloro-2-[2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino]-piridina-3-carbonil)-(4 <i>R</i>)-4-hidroxi-pirrolidina-(2 <i>S</i>)-2-carboxílico	546,1
79	Amida del ácido 1-(5-cloro-2-[2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino]-piridina-3-carbonil)-(4 <i>R</i>)-4-hidroxi-pirrolidina-(2 <i>R</i>)-2-carboxílico	546,1
80	Amida del ácido 1-(5-cloro-2-[2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino]-piridina-3-carbonil)-(4 <i>S</i>)-4-hidroxi-pirrolidina-(2 <i>S</i>)-2-carboxílico	546,1
81	Ácido 1-(5-cloro-2-[2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino]-piridina-3-carbonil)-(4 <i>R</i>)-4-hidroxi-pirrolidina-(2 <i>S</i>)-2-carboxílico	547,1
82	Ácido 1-(5-cloro-2-[2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino]-piridina-	547,1

	-3-carbonil)-(4S)-4-hidroxi-pirrolidina-(2S)-2-carboxílico	
83	Ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino}-piridina-3-carbonil)-(4R)-4-hidroxi-pirrolidina-(2R)-2-carboxílico	547,1
84	(<i>cis</i>)-N-carbamoilmetil-5-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino}-nicotinamida	490,2
85	Ácido (<i>cis</i>)-5-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino}-nicotínico	M-H: 432,2
86	5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino}-N-pirimidin-4-il-nicotinamida	511,2
87	N-(5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino}-piridina-3-carbonil)-metanosulfonamida	511,2 513,2
88	5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino}-N-piridin-2-il-nicotinamida	510,1 512,1

Ejemplo 89

5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-nicotinamida

5

Éster 2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etílico del ácido acético

10

Se añadieron trietilamina (0,69 ml, 4,95 milimoles) y éster clorocarbonylmetílico del ácido acético (0,425 ml, 3,95 milimoles) a una disolución de (*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano (920 mg, 3,3 milimoles) en diclorometano (15 ml) a 0°C. La mezcla de reacción fue dejada calentar a la temperatura ambiental y fue agitada durante dos horas. La mezcla de reacción fue luego diluida con diclorometano y fue lavada con una disolución acuosa 0,2 M de ácido clorhídrico. La capa orgánica fue separada, secada sobre sulfato magnésico, filtrada y concentrada *in vacuo* para

obtener el compuesto del título (1,08 g, 100 % de rendimiento).

(*cis*)-1-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-hidroxi-etanona

Se añadió hidróxido de litio monohidratado (203 mg, 4,84 milimoles) a una disolución de éster 2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etílico del ácido acético en tetrahidrofurano (6 ml), metanol (6 ml) y agua (3 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue luego diluida con agua y fue sometida a extracción con acetato de etilo (2 veces). Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, secadas sobre sulfato magnésico, filtradas y concentradas *in vacuo* para obtener el compuesto del título (803 mg, 87 % de rendimiento).

5-cloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi]-nicotinamida

Se añadió hidruro sódico (20 mg, 0,5 milimoles, dispersión al 60 % en aceite mineral) a una disolución de 1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-hidroxi-etanona (101 mg, 0,358 milimoles) en tolueno (2 ml) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada durante 15 minutos a 0°C, lo que fue seguido de la adición de 2,5-dicloro-nicotinamida. La mezcla de reacción fue dejada calentar a la temperatura ambiental y fue agitada durante la noche. La mezcla de reacción fue luego diluida con agua y acetato de etilo, precipitando un sólido blanco. El sólido fue recogido por filtración, lavado con agua, etanol y éter dietílico y luego dejado secar al aire para obtener el compuesto del título (63,8 mg, 41 % de rendimiento; LRMS: M+H = 434,2).

Los compuestos de título de los Ejemplos 90-94 fueron preparados mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 89.

Ejemplo	Nombre según la IUPAC	LRMS, M+H
90	N-acetil-5-cloro-2-[2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi]-nicotinamida	476,0
91	2-(3-amino-5-cloro-piridin-2-iloxi)-1-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona	406,2
92	(5-cloro-2-[2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi]-piridin-3-il)-urea	449,2

161

93	2-amino-N-(5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8- -aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)- -acetamida	483,2
94	N-acetil-5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza- -biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-nicotinamida	506,2

Ejemplo 95

**(*cis*)-5-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-fenilamino)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-
-etoxi}-benzamida**

5

8-bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona

Se añadió 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano (30 ml, 231 milimoles) a una
disolución acuosa 0,025 M de ácido clorhídrico (100 ml) a 0°C. La mezcla de reacción
fue agitada a 0°C durante la noche. Se diluyó luego la mezcla de reacción con agua
10 (200 ml) y se añadieron hidrocloruro de bencilamina (40 gramos, 278 milimoles), ácido
3-oxo-pentanodioico (33,7 gramos, 231 milimoles) y acetato sódico (10,7 gramos, 130
milimoles). La mezcla de reacción fue agitada durante 5 minutos a 0°C, calentada a la
temperatura ambiental y agitada durante 90 minutos, y luego calentada a 50°C durante
dos horas, enfriada a 0°C y alcalinizada hasta un pH = 10 con una disolución acuosa
15 de hidróxido sódico al 50 % (14 ml). La mezcla de reacción fue sometida a extracción
con acetato de etilo (3 veces), y las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con
una disolución saturada de cloruro sódico, secadas sobre sulfato magnésico, filtradas
y concentradas *in vacuo* para obtener un aceite marrón. Una cromatografía en gel de
sílice proporcionó el compuesto del título (33,46 gramos, 67 % de rendimiento).

20

(*cis*)-(8-bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-(4-fluoro-fenil)-amina

Se añadieron 4-fluoro-fenil-amina (1,4 ml, 14,78 milimoles), ácido acéti-
co (1,2 ml, 20,96 milimoles) y triacetoxiborohidruro sódico (4,64 gramos, 21,89 milimo-
les) a una disolución de 8-bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona (3,09 gramos, 14,35
25 milimoles) en dicloroetano. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental
durante cuatro días. La reacción fue luego sofocada con hidróxido sódico acuoso 1 M,
y la mezcla de reacción fue agitada durante 10 minutos. La mezcla de reacción fue
sometida a extracción con diclorometano (2 veces), y las capas orgánicas combinadas
fueron secadas sobre sulfato magnésico, filtradas y concentradas *in vacuo* para obte-
30 ner un sólido amarillo. Una cromatografía en gel de sílice proporcionó el compuesto

162

del título (3,28 gramos, 73 % de rendimiento).

(cis)-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ii)-(4-fluoro-fenil)-amina

Se añadieron formiato amónico (3,3 gramos, 52,3 milimoles) y paladio
5 sobre carbono (300 mg, al 10 % sobre carbono) a una disolución de (cis)-(8-bencil-8-
-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ii)-(4-fluoro-fenil)-amina (3,28 gramos, 10,56 milimoles) en me-
tanol (80 ml). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante dos horas. La
mezcla de reacción fue enfriada, filtrada a través de un filtro de 0,45 µm y concentrada
10 *in vacuo*. El residuo resultante fue recogido en diclorometano y fue lavado con una
disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica fue separada,
secada sobre sulfato magnésico, filtrada y concentrada para obtener el compuesto del
título (1,54 g, 66 % de rendimiento).

(cis)-2-cloro-1-[3-(4-fluoro-fenilamino)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-etanona

15 Se añadieron trietilamina (0,350 ml, 2,51 milimoles) y cloruro de cloro-
acetilo (0,175 ml, 2,29 milimoles) a una disolución de (cis)-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ii)-
-(4-fluoro-fenil)-amina (503 mg, 2,28 milimoles) en diclorometano a 0°C. La mezcla de
reacción fue agitada a 0°C durante treinta minutos. Una cromatografía en gel de sílice
proporcionó el compuesto del título (404 mg, 60 % de rendimiento).

20 (cis)-5-cloro-2-[2-[3-(4-fluoro-fenilamino)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-2-oxo-etoxi]-ben-
zamida

Se añadieron 5-cloro-2-hidroxi-benzamida (35 mg, 0,203 milimoles),
carbonato potásico (61 mg, 0,44 milimoles) y yoduro potásico (31 mg, 0,186 milimoles)
25 a una disolución de (cis)-2-cloro-1-[3-(4-fluoro-fenilamino)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-
-etanona (51,5 mg, 0,173 milimoles) en dimetilformamida (0,5 ml). La mezcla de reac-
ción fue calentada a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción fue enfriada, dilui-
da con agua y sometida a extracción con acetato de etilo (2 veces). Las capas orgáni-
cas fueron combinadas, secadas sobre sulfato magnésico, filtradas y concentradas
30 para obtener un sólido. El sólido fue triturado en éter dietílico, y los líquidos fueron se-
parados por decantación para obtener el compuesto del título (65,9 mg, 88 % de ren-
dimiento; LRMS: M+H = 432,2).

163

Ejemplo 96

5-cloro-2-(2-((trans)-7-(4-fluoro-fenoxi)-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-8-yl)-2-oxo-etoxi)-benzamida

2-(2,2-dietoxi-etoxi)-1,1-dietoxi-etano

5 Se añadió 2,2-dietoxi-etanol (15,3 g, 114 milimoles) gota a gota, por medio de una cánula, a una suspensión de hidruro sódico (3,0 g, dispersión al 60 % en aceite mineral, 125 milimoles) en xilenos bajo nitrógeno. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante dos horas y fue enfriada a la temperatura ambiental, lo que fue seguido de la adición de 2-bromo-1,1-dietoxi-etano (25,6 ml, 170 milimoles) gota a gota. La mezcla de reacción fue luego calentada a reflujo durante la noche. Los xilenos fueron separados por destilación bajo presión atmosférica. El compuesto del título fue separado por destilación bajo vacío (800 Pa) a 120°C (12,0 gramos, 42 % de rendimiento).

9-bencil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3,7-diona

15 Una disolución de 2-(2,2-dietoxi-etoxi)-1,1-dietoxi-etano (12,0 gramos, 47,9 milimoles) en ácido acético (2,8 ml) y agua (12 ml) fue calentada a reflujo durante una hora, enfriada a la temperatura ambiental y agitada durante la noche. Luego se añadieron hidrocloreto de bencilamina (6,9 gramos, 47,9 milimoles), ácido 3-oxo-pentanodiolico (5,48 gramos, 39,9 milimoles), acetato sódico (2,7 gramos, 20 milimoles) y agua (24 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción fue agitada durante una hora, calentada a 50°C durante tres horas, enfriada a la temperatura ambiental y luego alcalinizada con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 50 %. La mezcla de reacción fue sometida a extracción con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas *in vacuo*. Una cromatografía en gel de sílice proporcionó el compuesto del título (4,23 gramos, 38 % de rendimiento).

(cis)-9-bencil-7-hidroxi-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-3-ona

30 Se añadió borohidruro de litio (5,5 ml, disolución 2 M en THF, 11,1 milimoles) gota a gota a una disolución de 9-bencil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3,7-diona (855 mg, 3,7 milimoles) en tetrahidrofurano (11 ml) a 0°C. La mezcla de reacción fue dejada calentar a la temperatura ambiental y fue agitada durante 21 horas. La mezcla de reacción fue luego enfriada a 0°C y fue sofocada con agua (1 ml) seguida de ácido clorhídrico acuoso 2 M (1 ml). La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo*, tratada

164

con ácido clorhídrico y hecha refluir durante una hora. La mezcla de reacción fue en-
friada a la temperatura ambiental, alcalinizada con una disolución acuosa de hidróxido
sódico al 50 %, y sometida a extracción con diclorometano (3 veces). Las capas orgá-
nicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas *in*
5 *vacuo* para obtener el compuesto del título (868 mg, 100 % de rendimiento).

Éster terc-butílico del ácido (cis)-3-hidroxi-7-oxo-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxi-
llico

Se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (430 mg, al 20 % sobre
10 carbono) a una disolución de 9-bencil-7-hidroxi-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-3-ona (860
mg, 3,69 milimoles) en etanol (4 ml). La mezcla de reacción fue luego sometida a
344,74 kPa de hidrógeno gaseoso durante 27,5 horas. La mezcla de reacción fue fil-
trada a través de un filtro de nailon y fue concentrada *in vacuo*. Una cromatografía en
gel de sílice proporcionó el compuesto del título (701 mg, 78 % de rendimiento).

15

Éster terc-butílico del ácido (trans)-3-(4-fluoro-fenoxi)-7-oxo-9-aza-biciclo[3.3.1]nona-
no-9-carboxílico

Se añadieron 4-fluorofenol (242 mg, 2,16 milimoles), trifenil-fosfina (566
mg, 2,16 milimoles) y azidocarboxilato de dietilo (0,340 ml, 2,16 milimoles) a una diso-
lución de éster terc-butílico del ácido (cis)-3-hidroxi-7-oxo-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-
20 -9-carboxílico (350 mg, 1,44 milimoles) en tetrahidrofurano (7 ml). La mezcla de reac-
ción fue agitada a temperatura ambiental durante 18 horas, concentrada *in vacuo* y
sometida a cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (58,4
mg, 12 % de rendimiento).

25

(trans)-7-(4-fluoro-fenoxi)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-3-ona

Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una disolución de éster ter-
-butílico del ácido (trans)-3-(4-fluoro-fenoxi)-7-oxo-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-9-carbo-
xillico (48 mg, 0,142 milimoles) en diclorometano (1 ml). La mezcla de reacción fue
30 agitada durante 2,5 horas a temperatura ambiental. La mezcla de reacción fue luego
diluida con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, sometida a extrac-
ción con diclorometano (3 veces), secada sobre sulfato sódico, filtrada y concentrada
para obtener el compuesto del título (32 mg, 95 % de rendimiento).

165

(trans)-5-cloro-2-(2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-7-oxo-9-aza-biciclo[3.3.1]non-9-il]-2-oxo-etoxi)-benzamida

Se añadieron trietilamina (28 µl, 0,202 milimoles) y cloruro de cloro-acetilo (12 µl, 0,148 milimoles) a una disolución de (trans)-7-(4-fluoro-fenoxi)-9-aza-bi-
5 ciclo[3.3.1]nonan-3-ona (32 mg, 0,135 milimoles) en diclorometano a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada durante una hora y fue luego concentrada *in vacuo*. El residuo resultante fue disuelto en dimetilformamida (0,5 ml). A esta disolución se añadieron 5-cloro-2-hidroxi-benzamida (25 mg, 0,149 milimoles), carbonato potásico (37 mg, 0,270 milimoles) y yoduro potásico (22 mg, 0,135 milimoles). La mezcla de reacción
10 fue calentada a 80°C durante la noche, enfriada a la temperatura ambiental, diluida con agua y sometida a extracción con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas *in vacuo*. Una cromatografía en gel de sílice proporcionó el compuesto del título (12,3 mg, 20 % de rendimiento; LRMS: M+H = 449,3).

15

Los compuestos de título de los Ejemplos 97-98 fueron preparados mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 96.

Ejemplo	Nombre según la IUPAC	LRMS, M+H
97	Ácido (5-cloro-2-(2-[(trans)-7-(4-fluoro-fenoxi)-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-9-il]-2-oxo-etoxi)-fenil)-acético	464,1
98	N-[(5-cloro-2-(2-[(trans)-7-(4-fluoro-fenoxi)-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-9-il]-2-oxo-etoxi)-fenil)-acetil]-metanosulfonamida	541,0

20

Ejemplo 99

N-[(5-cloro-2-(2-[(c/s)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi)-benciloxi)-acetil]-metanosulfonamida

5-cloro-2-(2-[(c/s)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi)-benzalde-
25 hído

Se añadieron 5-cloro-2-hidroxi-benzaldehído (256 mg, 1,44 milimoles), carbonato potásico (362 mg, 2,62 milimoles) y yoduro potásico (217 mg, 1,31 milimo-

156
166

les) a una disolución de 2-cloro-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-
-etanona (390 mg, 1,31 milimoles) en dimetilformamida (4 ml). La mezcla de reacción
fue agitada a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción fue luego enfriada, diluida
con agua y sometida a extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combina-
das fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas *in vacuo*. Una cro-
matografía en gel de sílice proporcionó el compuesto del título (489 mg, 89 % de ren-
dimiento).

10 2-(4-cloro-2-hidroximetil-fenoxi)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-
-etanona

Se añadió borohidruro unido a resina (1,2 g, 2,87 milimoles) a una diso-
lución de 5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-2-oxo-etoxi]-
-benzaldehído (480 mg, 1,15 milimoles) en metanol (15 ml). La mezcla de reacción fue
agitada a temperatura ambiental durante 21 horas, y fue luego filtrada y concentrada *in*
15 *vacuo* para obtener el compuesto del título (445,1 mg, 92 % de rendimiento).

Éster terc-butilico del ácido (5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]-
oct-8-ii]-2-oxo-etoxi]-benciloxi)-acético

Se añadieron 2-(4-cloro-2-hidroximetil-fenoxi)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-
20 -8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-etanona (300 mg, 0,714 milimoles) y éster terc-butilico del
ácido bromoacético (26 mg, 2,14 milimoles) a una disolución de hidruro sódico (26 mg,
1,07 milimoles) en tetrahidrofurano (3,5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción fue dejada
calentar a la temperatura ambiental y fue agitada durante 17 horas. La reacción fue
sofocada con agua y la mezcla de reacción fue sometida a extracción con acetato de
25 etilo (3 veces). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico,
filtradas y concentradas *in vacuo*. Una cromatografía en gel de sílice proporcionó el
compuesto del título (278,3 mg, 73 % de rendimiento).

30 Ácido (5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-2-oxo-etoxi]-
-benciloxi)-acético

Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una disolución de éster terc-bu-
tilico del ácido (5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-2-oxo-
-etoxi]-benciloxi)-acético (270 mg, 0,560 milimoles) en diclorometano (5 ml). La mezcla
de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante la noche. La mezcla de reac-
35 ción fue diluida con ácido clorhídrico acuoso 0,2 N y fue sometida a extracción con

152
162

diclorometano (3x). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas para obtener el compuesto del título (239,8 mg, 99 % de rendimiento).

5 N-[5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-ben-
ciloxi)-acetil]-metanosulfonamida

Se añadieron 4-(dimetilamino)piridina (19 mg, 0,157 milimoles), hidro-
cloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (30 mg, 0,156 milimoles), trietil-
amina (23 mg, 0,230 milimoles) y metanosulfonamida (12 mg, 0,126 milimoles) a una
10 disolución de ácido (5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-
-oxo-etoxi}-benciloxi)-acético (50 mg, 0,105 milimoles) en diclorometano (1 ml). La
mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante la noche. La mezcla
de reacción fue diluida con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato
sódico y fue sometida a extracción con diclorometano (3 veces). Las capas orgánicas
15 fueron combinadas, secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas *in vacuo*.
Una cromatografía en gel de sílice proporcionó el compuesto del título (29,3 mg, 50 %
de rendimiento; LRMS: M+H = 555,2).

Los compuestos de título de los Ejemplos 100-102 fueron preparados
20 mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 99.

Ejemplo	Nombre según la IUPAC	LRMS, M+H
100	Ácido (5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza- -biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benciloxi)-acético	M-H: 476,3
101	2-(5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-bici- clo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benciloxi)-acetamida	M-H: 475,3
102	2-(5-cloro-2-{2-[(<i>cis</i>)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-bict- clo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benciloxi)-N-(1H-te- trazol-5-il)-acetamida	545,2

168

Ejemplo 103

2-(4-cloro-2-[(1H-tetrazol-5-ilamino)-metil]-fenoxi)-1-[(c/s)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona

Se añadieron 2-aminotetrazol monohidratado (59 mg, 0,574 milimoles) y
 5 ácido acético (34 mg, 0,574 milimoles) a una disolución de 5-cloro-2-{2-[(c/s)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzaldehído (240 mg, 0,574 milimoles) en etanol (2 ml). La mezcla de reacción fue agitada durante 35 minutos a temperatura ambiental y fue luego hecha refluir durante 4 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a la temperatura ambiental y fue concentrada. El residuo resultante fue
 10 diluido con etanol (3 ml) y fue tratado con borohidruro sódico (70 mg, 1,84 milimoles) lentamente añadido. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada, diluida con agua, neutralizada con ácido clorhídrico acuoso 2 M y sometida a extracción con diclorometano (3 veces). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas *in vacuo*. Una cromatografía en gel de sílice proporcionó el compuesto del
 15 título (58,8 mg, 22 % de rendimiento; LRMS: M+H = 487,2).

Ejemplos 104 y 105

2-[2-(5-amino-tetrazol-2-ilmetil)-4-cloro-fenoxi]-1-[(c/s)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona y 2-[2-(5-amino-tetrazol-1-ilmetil)-4-cloro-fenoxi]-1-[(c/s)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona

20

2-(4-cloro-2-clorometil-fenoxi)-1-[(c/s)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona

Se añadió cloruro de tionilo (66 mg, 0,557 milimoles) a una disolución
 25 de 2-(4-cloro-2-hidroximetil-fenoxi)-1-[(c/s)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona (195 mg, 0,464 milimoles) en diclorometano (4 ml). La mezcla de reacción fue hecha refluir durante dos horas, enfriada y concentrada. Una cromatografía en gel de sílice proporcionó el compuesto del título (152,3 mg, 75 % de rendimiento).

2-[2-(5-amino-tetrazol-2-ilmetil)-4-cloro-fenoxi]-1-[(c/s)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona y 2-[2-(5-amino-tetrazol-1-ilmetil)-4-cloro-fenoxi]-1-[(c/s)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona

30

Se añadieron 2-aminotetrazol (16 mg, 0,188 milimoles), carbonato potásico (47 mg, 0,342 milimoles) y yoduro potásico (28 mg, 0,171 milimoles) a una disolución
 35 de 2-(4-cloro-2-clorometil-fenoxi)-1-[(c/s)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-

159

-8-ii]-etanona (75 mg, 0,171 milimoles) en 2-butanona (1 ml). La mezcla de reacción fue calentada a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción fue enfriada, diluida con agua y sometida a extracción con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas *in vacuo*. Una cromatografía en gel de sílice proporcionó los compuestos del título (2-[2-(5-amino-tetrazol-1-ilmetil)-4-cloro-fenoxi]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-etanona: 10,8 mg, 14 %; LRMS: M+H = 487,2; 2-[2-(5-amino-tetrazol-2-ilmetil)-4-cloro-fenoxi]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-etanona: 11,6 mg, 15 %; LRMS: M+H = 487,2).

Ejemplo 106

2-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-fenoxi]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-etanona

(5-cloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-2-oxo-etoxi]-fenil)-acetonitrilo

Se añadieron cianuro sódico (17 mg, 0,342 milimoles) y 18-corona-6 (5 mg, 0,017 milimoles) a una disolución de 2-(4-cloro-2-clorometil-fenoxi)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-etanona (75 mg, 0,171 milimoles) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y fue sometida a extracción con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas *in vacuo*. Una cromatografía en gel de sílice proporcionó el compuesto del título (58,4 mg, 73 % de rendimiento).

2-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-fenoxi]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-etanona

Se añadió azida de trimetilestano (33 mg, 0,162 milimoles) a una disolución de (5-cloro-2-[2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ii]-2-oxo-etoxi]-fenil)-acetonitrilo (58 mg, 0,135 milimoles) en tolueno (2 ml). La mezcla de reacción fue calentada a 100°C durante 36 horas. La mezcla de reacción fue enfriada, concentrada y sometida a cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (30,4 mg, 48 % de rendimiento; LRMS: M+H = 472,1).

A lo largo de esta solicitud, se hace referencia a diversas publicaciones. Las descripciones de estas publicaciones en sus totalidades son incorporadas a esta

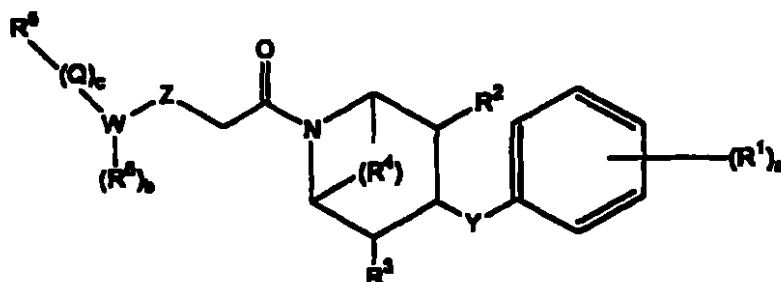
solicitud por referencia para todos los fines.

5 Ser4 evidente para los expertos en la t4cnica que pueden hacerse diversas modificaciones y variaciones en el presente invento sin apartarse del alcance ni el esp4ritu del invento. Otras realizaciones del invento ser4n evidentes para los expertos en la t4cnica a partir de la consideraci4n de la memoria descriptiva y la pr4ctica del invento aqu4 descrito. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos sean considerados s4lo ejemplares, viniendo indicados por las reivindicaciones siguientes un alcance y un esp4ritu verdaderos del invento.

171

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



o sales, tautómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo, fórmula en que

- 5 a es 1, 2, 3, 4 ó 5;
 b es 0, 1, 2, 3 ó 4;
 c es 0 ó 1;
 Q es alquilo(C₁-C₈);
 W es arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo(C₂-C₆);
- 10 Y es oxígeno, o NR⁵ en que R⁵ es hidrógeno o alquilo(C₁-C₈);
 Z es oxígeno, o NR⁶ en que R⁶ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₈) o acetilo;
 cada R¹ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilo(C₁-C₈), hidroxilo, alquil(C₁-C₈)carboniloxilo y alcoxilo(C₁-C₈);
- 15 cada uno de R² y R³ es independientemente hidrógeno o alquilo(C₁-C₈) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos halo;
 R⁴ es alquilen(C₁-C₈) o -(CH₂)_x-O-(CH₂)_y en que cada uno de x e y es independientemente 1 ó 2;
 R⁵ es seleccionado de una lista que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₈) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos halo, [alquil(C₁-C₈)]₂aminoalquil(C₁-C₈)aminocarbonilo, aminoalquil(C₁-C₈)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₈)aminoalquil(C₁-C₈)aminocarbonilo, ciano, nitro, alcoxilo(C₁-C₈), aminocarbonilo, alquil(C₁-C₈)aminocarbonilo, [alquil(C₁-C₈)]₂aminocarbonilo, alquil(C₁-C₈)sulfonilamino, alquil(C₁-C₈)sulfonilaminocarbonilo, ureido, aminosulfonilo, [alquil(C₁-C₈)]₂aminosulfonilo, alquil(C₁-C₈)aminosulfonilo, [alquil(C₁-C₈)]₂aminocarbonilalquil(C₁-C₈)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₈)aminocarbonilalquil(C₁-C₈)aminocarbonilo, aminocarbonilalquil(C₁-C₈)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₈)sulfonilamino, hidroxialquil(C₁-C₈)carbonilamino, ureidoalquil(C₁-C₈)aminocarbonilo, [alquil(C₁-C₈)]₂ureidoalquil(C₁-C₈)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₈)-
- 20 quilo(C₁-C₈) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos halo, [alquil(C₁-C₈)]₂aminoalquil(C₁-C₈)aminocarbonilo, aminoalquil(C₁-C₈)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₈)aminoalquil(C₁-C₈)aminocarbonilo, ciano, nitro, alcoxilo(C₁-C₈), aminocarbonilo, alquil(C₁-C₈)aminocarbonilo, [alquil(C₁-C₈)]₂aminocarbonilo, alquil(C₁-C₈)sulfonilamino, alquil(C₁-C₈)sulfonilaminocarbonilo, ureido, aminosulfonilo, [alquil(C₁-C₈)]₂aminosulfonilo, alquil(C₁-C₈)aminosulfonilo, [alquil(C₁-C₈)]₂aminocarbonilalquil(C₁-C₈)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₈)aminocarbonilalquil(C₁-C₈)aminocarbonilo, aminocarbonilalquil(C₁-C₈)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₈)sulfonilamino, hidroxialquil(C₁-C₈)carbonilamino, ureidoalquil(C₁-C₈)aminocarbonilo, [alquil(C₁-C₈)]₂ureidoalquil(C₁-C₈)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₈)-
- 25 quilo(C₁-C₈) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos halo, [alquil(C₁-C₈)]₂aminoalquil(C₁-C₈)aminocarbonilo, aminoalquil(C₁-C₈)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₈)aminoalquil(C₁-C₈)aminocarbonilo, ciano, nitro, alcoxilo(C₁-C₈), aminocarbonilo, alquil(C₁-C₈)aminocarbonilo, [alquil(C₁-C₈)]₂aminocarbonilo, alquil(C₁-C₈)sulfonilamino, alquil(C₁-C₈)sulfonilaminocarbonilo, ureido, aminosulfonilo, [alquil(C₁-C₈)]₂aminosulfonilo, alquil(C₁-C₈)aminosulfonilo, [alquil(C₁-C₈)]₂aminocarbonilalquil(C₁-C₈)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₈)aminocarbonilalquil(C₁-C₈)aminocarbonilo, aminocarbonilalquil(C₁-C₈)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₈)sulfonilamino, hidroxialquil(C₁-C₈)carbonilamino, ureidoalquil(C₁-C₈)aminocarbonilo, [alquil(C₁-C₈)]₂ureidoalquil(C₁-C₈)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₈)-

- ureidoalquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, heteroaril(C₂-C₆)aminocarbonilo, carboxilo, alcoxi-(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆)heterociclo(C₂-C₆)carbonilo, heterociclo(C₂-C₆)carbonilo, hidroxiheterociclo(C₂-C₆)carbonilo, aminocarbonilheterociclo(C₂-C₆)carbonilo, carboxiheterociclo(C₂-C₆)carbonilo, aminoheteroaril(C₂-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)aminoheteroaril(C₂-C₆)alquilo(C₁-C₆), [alquil(C₁-C₆)]₂aminoheteroaril(C₂-C₆)alquilo(C₁-C₆), heteroaril(C₂-C₆)aminoalquilo(C₁-C₆), heteroaril(C₂-C₆)aminocarbonilalcoxilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilalcoxilo(C₁-C₆), aminocarbonilalcoxilo(C₁-C₆), carboxialcoxilo(C₁-C₆), aminosulfonilo, alquil(C₁-C₆)carbonilaminosulfonilo, hidroxialquil(C₁-C₆)carbonilaminosulfonilo, alcoxi(C₁-C₆)carbonilaminosulfonilo, alcoxi(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆)carbonilaminosulfonilo, hidroxisulfonilo, hidroxisulfonilalquil(C₁-C₆)carboniltiol, carboxialquil(C₁-C₆)tiol, hidroxilo, hidroxialquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, carboxiheterociclooxilo(C₂-C₆) o [carboxil][amino]alcoxilo(C₁-C₆), aminocarbonilalquil(C₁-C₆)carbonilamino, alquil(C₁-C₆)aminocarbonilalquil(C₁-C₆)carbonilamino, [alquil(C₁-C₆)]₂aminocarbonilalquil(C₁-C₆)carbonilamino, aminoalquil(C₁-C₆)carbonilamino, alquil(C₁-C₆)aminoalquil(C₁-C₆)carbonilamino, [alquil(C₁-C₆)]₂aminoalquil(C₁-C₆)carbonilamino, ureidoalquil(C₁-C₆)carbonilamino, alquil(C₁-C₆)ureidoalquil(C₁-C₆)carbonilamino, [alquil(C₁-C₆)]₂ureidoalquil(C₁-C₆)carbonilamino, aminoalquil(C₁-C₆)sulfonilamino, aminoalquil(C₁-C₆)carbonilaminosulfonilo, alquil(C₁-C₆)aminoalquil(C₁-C₆)carbonilaminosulfonilo, [alquil(C₁-C₆)]₂aminoalquil(C₁-C₆)carbonilaminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquil(C₁-C₆)aminosulfonilamino, [alquil(C₁-C₆)]₂aminosulfonilamino, heterociclooxilo(C₂-C₆), heteroariloxilo(C₂-C₆), heterociclo(C₂-C₆)amino, heteroaril(C₂-C₆)amino, amino, alquil(C₁-C₆)amino, [alquil(C₁-C₆)]₂amino, aminoalcoxilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)aminoalcoxilo(C₁-C₆), [alquil(C₁-C₆)]₂aminoalcoxilo(C₁-C₆), aminoalquil(C₁-C₆)amino, alquil(C₁-C₆)carbonilaminoalquil(C₁-C₆)amino, ureidoalquil(C₁-C₆)amino, hidroxialquil(C₁-C₆)amino, alcoxi(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆)amino y alquil(C₁-C₆)sulfonilaminoalquil(C₁-C₆)amino; y

cada R⁶ es independientemente seleccionado de una lista que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos halo; ciano, alcoxilo(C₁-C₆), aminocarbonilo, carboxilo, nitro, alquil(C₁-C₆)carbonilo, y alcoxilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos halo.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que R¹ es halógeno; a es 1 ó 2; Y es oxígeno; Z es oxígeno; R⁴ es un dirradical -CH₂-CH₂-; R⁴ es "cis" con respecto al grupo Y; tanto R² como R³ son hidrógeno; W es fenilo; b es 0, 1 ó 2; y R⁵ es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₆), ciano y alquil(C₁-C₆)carbonilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que R¹ es

173

halógeno; a es 1 ó 2; Y es oxígeno; Z es oxígeno o NH; R⁴ es un dirradical -CH₂-CH₂-; R⁴ es "cis" con respecto al grupo Y; tanto R² como R³ son hidrógeno; W es piridilo; b es 0, 1 ó 2; y R⁶ es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₆), ciano y alquil(C₁-C₆)carbonilo.

5 4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que c es 0, y R⁵ es seleccionado del grupo que consiste en aminocarbonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonil-amino, alquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, aminocarbonilalquil(C₁-C₆)amino-carbonilo, alquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, hidroxialquil(C₁-C₆)carbonilamino, aminocarbonilamino, carboxiheterociclo(C₂-C₆)alcoxilo, aminoheteroarilo(C₂-C₆), heteroaril(C₂-C₆)-
10 amino, carboxiheteroaril(C₂-C₆)carbonilo, ureidoalquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, [alquil-(C₁-C₆)]₂aminoalquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilalcoxilo-(C₁-C₆), aminocarbonilalcoxilo(C₁-C₆) y carboxialcoxilo(C₁-C₆).

 5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que c es 1, y R⁵ es seleccionado del grupo que consiste en alquil(C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilalco-
15 xilo(C₁-C₆), heteroaril(C₂-C₆)aminocarbonilalcoxilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)sulfonilamino-carbonilo, aminocarbonilo y carboxilo.

 6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que c es 0; R⁵ es seleccionado del grupo que consiste en aminocarbonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonil-amino, alquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, aminocarbonilalquil(C₁-C₆)amino-
20 carbonilo, alquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, hidroxialquil(C₁-C₆)carbonilamino, aminocarbonilamino, carboxiheterociclo(C₂-C₆)alcoxilo, aminoheteroarilo(C₂-C₆), heteroaril(C₂-C₆)-amino, carboxiheteroaril(C₂-C₆)carbonilo, ureidoalquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, [alquil-(C₁-C₆)]₂aminoalquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilalcoxilo-(C₁-C₆), aminocarbonilalcoxilo(C₁-C₆) y carboxialcoxilo(C₁-C₆); y R⁶ es seleccionado
25 del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₆), ciano y alquil(C₁-C₆)carbonilo.

 7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3, en el que c es 0; R⁵ es seleccionado del grupo que consiste en aminocarbonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonil-amino, alquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, aminocarbonilalquil(C₁-C₆)amino-
30 carbonilo, alquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, hidroxialquil(C₁-C₆)carbonilamino, aminocarbonilamino, carboxiheterociclo(C₂-C₆)alcoxilo, aminoheteroarilo(C₂-C₆), heteroaril(C₂-C₆)-amino, carboxiheteroaril(C₂-C₆)carbonilo, ureidoalquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, [alquil-(C₁-C₆)]₂aminoalquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilalcoxilo-(C₁-C₆), aminocarbonilalcoxilo(C₁-C₆) y carboxialcoxilo(C₁-C₆); y R⁶ es seleccionado
del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₆), ciano y alquil(C₁-C₆)carbonilo.

35 8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que c es 1;

R⁵ es seleccionado del grupo que consiste en alquil(C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilalcoxilo(C₁-C₆), heteroaril(C₂-C₉)aminocarbonilalcoxilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilo, aminocarbonilo y carboxilo; y R⁶ es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₆), ciano y alquil(C₁-C₆)carbonilo.

5 9. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3, en el que c es 1; R⁵ es seleccionado del grupo que consiste en alquil(C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilalcoxilo(C₁-C₆), heteroaril(C₂-C₉)aminocarbonilalcoxilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilo, aminocarbonilo y carboxilo; y R⁶ es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁-C₆), ciano y alquil(C₁-C₆)carbonilo.

10 10. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, compuesto que es seleccionado del grupo que consiste en:

5-cloro-2-{2-[(*trans*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzamida;

15 5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzamida;

2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-4-metoxi-benzamida;

5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-bencenosulfonamida;

20 N-carbamoilmetil-5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzamida;

ácido (5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzoilamino)-acético;

25 N-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metanosulfonamida;

N-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-3-hidroxi-3-metil-butiramida;

(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-urea;

30 (5-cloro-2-{2-[(*trans*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-urea;

5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-N-(2-ureido-etil)-benzamida;

35 5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-N-(2H-tetrazol-5-il)-benzamida;

19546

- ácido 5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-
-etoxi}-benzoico;
- 5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-N-
-piridin-2-il-benzamida;
- 5 2-[4-cloro-2-((2R)-2-metoximetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenoxi]-1-[(*cis*)-3-(4-fluo-
ro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;
- 2-[4-cloro-2-(morfolina-4-carbonil)-fenoxi]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-bici-
clo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;
- N-(2-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-5-trifluoro-
10 metil-fenil)-metanosulfonamida;
- 5-cloro-N-(2-dimetilamino-etil)-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]-
oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzamida;
- 2-[4-cloro-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-fenoxi]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fe-
noxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;
- 15 2-[4-cloro-2-((2S)-2-metoximetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenoxi]-1-[(*cis*)-3-(4-fluo-
ro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;
- 2-[4-cloro-2-((3R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-fenoxi]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fe-
noxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;
- ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-
20 -etoxi}-benzoil)-(4R)-4-hidroxi-pirrolidina-(2S)-2-carboxílico;
- N-(2-amino-etil)-5-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-
-oxo-etoxi}-benzamida;
- amida del ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-
-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzoil)-(4S)-4-hidroxi-pirrolidina-(2S)-2-carboxílico;
- 25 ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-
-etoxi}-benzoil)-(4S)-4-hidroxi-pirrolidina-(2S)-2-carboxílico;
- amida del ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-
-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzoil)-(4R)-4-hidroxi-pirrolidina-(2S)-2-carboxílico;
- amida del ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-
30 -8-il]-2-oxo-etoxi}-benzoil)-(4R)-4-hidroxi-pirrolidina-(2R)-2-carboxílico;
- ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-
-etoxi}-benzoil)-(4R)-4-hidroxi-pirrolidina-(2R)-2-carboxílico;
- 2-(5-cloro-quinolein-8-iloxi)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-
-il]-etanona;
- 35 ácido (5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-

- etoxi]-fenil)-acético;
- 5-cloro-2-{2-[(*trans*)-7-(4-fluoro-fenoxi)-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-9-il]-2-oxo-
-etoxi]-benzamida;
- 2-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-eto-
xi]-fenil)-acetamida;
- 5 N-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-eto-
xi)-benzoil)-metanosulfonamida;
- N-[(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-eto-
xi)-fenil)-acetil]-metanosulfonamida;
- 10 2-[2-(5-amino-tetrazol-1-ilmetil)-4-cloro-fenoxi]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-
-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;
- 2-[2-(5-amino-tetrazol-2-ilmetil)-4-cloro-fenoxi]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-
-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;
- 5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-9-il]-2-oxo-etoxi)-N-
15 -pirimidin-4-il-benzamida;
- 2-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo-
[3.2.1]oct-8-il]-etanona;
- 2-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-fenoxi]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;
- 20 ácido (5-cloro-2-{2-[(*trans*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-
-etoxi]-fenil)-acético;
- N-[(5-cloro-2-{2-[(*trans*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-
-etoxi]-fenil)-acetil]-metanosulfonamida;
- 2-(5-cloro-2-{2-[(*trans*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-eto-
25 xi]-fenil)-acetamida;
- 2-[4-cloro-2-[(1H-tetrazol-5-ilamino)-metil]-fenoxi]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-
-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;
- ácido (5-cloro-2-{2-[(*trans*)-7-(4-fluoro-fenoxi)-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-9-
-il]-2-oxo-etoxi]-fenil)-acético;
- 30 2-[4-cloro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenoxi]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;
- N-[(5-cloro-2-{2-[(*trans*)-7-(4-fluoro-fenoxi)-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-9-il]-2-
-oxo-etoxi]-fenil)-acetil]-metanosulfonamida;
- ácido (5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-
35 -etoxi]-benciloxi)-acético;

177 167

2-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benciloxi)-N-(1H-tetrazol-5-il)-acetamida;

N-{(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benciloxi)-acetil]-metanosulfonamida;

5 2-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benciloxi)-acetamida;

ácido (5-bromo-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-acético;

10 2-(5-bromo-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-acetamida;

N-{(5-bromo-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-acetil]-metanosulfonamida;

(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metanosulfonamida;

15 N-acetil-C-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metanosulfonamida;

(5-bromo-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metanosulfonamida;

20 N-acetil-C-(5-bromo-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metanosulfonamida;

C-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-N-(2-hidroxi-2-metil-propionil)-metanosulfonamida;

C-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-N-hidroxiacetil-metanosulfonamida;

25 C-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-N-(metoxicarbonil)-metanosulfonamida;

ácido 3-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-propiónico;

30 C-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-N-(1-hidroxi-ciclopropanocarbonil)-metanosulfonamida;

N-[3-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-propionil]-metanosulfonamida;

C-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-N-metoxiacetil-metanosulfonamida;

35 ácido 4-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-ben-

zoico;

1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-fenoxi-etanona;

2-(4-bromo-fenoxi)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;

5 1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-etanona;

1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-p-toliloxi-etanona;

2-(4-cloro-fenoxi)-1-(*cis*)-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;

10 ácido (5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metanosulfónico;

2-(2-acetil-4-cloro-fenoxi)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;

15 5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-N-metil-benzamida;

5-bromo-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-benzamida;

2-(4-cloro-2-hidroximetil-fenoxi)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;

20 2-(4-bromo-2-hidroximetil-fenoxi)-1-(*cis*)-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;

2-(4-cloro-2-hidroxi-fenoxi)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;

25 ácido (5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenoxi)-acético;

2-(4-bromo-2-hidroxi-fenoxi)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;

5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida;

30 5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-N-(3-hidroxi-propil)-benzamida;

ácido 4-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenoxi)-pirrolidina-(2S)-2-carboxílico;

35 ácido (2S)-2-amino-4-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-fenoxi)-butírico;

ácido (*cis*)-5-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etil-amino}-nicotínico;

5-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino}-ni-cotinamida;

5 (*cis*)-5-cloro-N-(2-dimetilamino-etil)-2-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]-oct-8-il]-2-oxo-etilamino}-nicotinamida;

(*cis*)-N-(2-amino-etil)-5-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]-oct-8-il]-2-oxo-etilamino}-nicotinamida;

10 ácido [(*cis*)-5-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino}-piridina-3-carbonil)-amino]-acético;

2-[5-cloro-3-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;

2-[5-cloro-3-((3*S*)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;

15 2-[5-cloro-3-((3*R*)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;

2-[5-cloro-3-((2*S*)-2-metoximetil-pirrolidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;

20 2-[5-cloro-3-((2*R*)-2-metoximetil-pirrolidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona;

(*cis*)-N-carbamoilmetil-5-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]-oct-8-il]-2-oxo-etilamino}-nicotinamida;

amida del ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino}-piridina-3-carbonil)-(4*R*)-4-hidroxi-pirrolidina-(2*S*)-2-carboxílico;

25 amida del ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino}-piridina-3-carbonil)-(4*S*)-4-hidroxi-pirrolidina-(2*S*)-2-carboxílico;

amida del ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino}-piridina-3-carbonil)-(4*R*)-4-hidroxi-pirrolidina-(2*R*)-2-carboxílico;

30 ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino}-piridina-3-carbonil)-(4*R*)-4-hidroxi-pirrolidina-(2*S*)-2-carboxílico;

ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino}-piridina-3-carbonil)-(4*S*)-4-hidroxi-pirrolidina-(2*S*)-2-carboxílico;

ácido 1-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilamino}-piridina-3-carbonil)-(4*R*)-4-hidroxi-pirrolidina-(2*R*)-2-carboxílico;

35 5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilami-

- no)-N-pirimidin-4-il-nicotinamida;
- N-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etil-amino}-piridina-3-carbonil)-metanosulfonamida;
- 5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etilami-
- 5 no)-N-piridin-2-il-nicotinamida;
- 5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-ni-
- cotinamida;
- 2-(3-amino-5-cloro-piridin-2-iloxi)-1-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]-
- oct-8-il]-etanona;
- 10 (5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-etoxi}-pi-
- ridin-3-il)-urea;
- 2-amino-N-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-
- oxo-etoxi)-piridin-3-il)-acetamida;
- ácido N-(5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-
- 15 -etoxi)-piridin-3-il)-succinámico; y
- N-acetil-5-cloro-2-{2-[(*cis*)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-2-oxo-
- etoxi}-nicotinamida.

11. Una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o estado seleccionado entre enfermedades autoinmunes [tales como artritis reumatoide, artritis de Takayasu, artritis sorliásica, espondilitis anquilosante, diabetes de tipo I (in-

20 cio precoz), lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Chrohn, neu-
ritis óptica, soriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis, tiroiditis y vascu-
litis]; fibrosis [por ejemplo, fibrosis pulmonar (es decir, fibrosis pulmonar idiopática y
fibrosis pulmonar intersticial), fibrosis asociada con enfermedad renal de fase terminal,

25 fibrosis causada por radiación, fibrosis tubulointersticial, fibrosis subepitelial, esclero-
dermia (esclerosis sistémica progresiva), fibrosis hepática (incluyendo la causada por
hepatitis alcohólica o vírica), y cirrosis biliares primarias y secundarias]; estados alérgi-
cos (tales como asma, dermatitis de contacto y dermatitis atópica); inflamaciones pul-
monares agudas y crónicas (tales como bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obs-

30 tructiva crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, síndrome de insufi-
ciencia respiratoria de la infancia, y alveolitis por complejos inmunes); aterosclerosis;
Inflamación vascular resultante de un trasplante tisular o durante la reestenosis [Inclu-
yendo, pero no limitándose a, la reestenosis posterior a una angioplastia y/o una inser-
ción de una cánula intraluminal ("stent")]; otros estados inflamatorios agudos y cróni-

35 cos (tales como inflamación sinovial causada por artroscopia, hiperuremia o trauma-

181 121

tismo, osteoartritis, lesión por isquemia-reperfusión, glomerulonefritis, poliposis nasal, enteritis, enfermedad de Behcet, preeclampsia, liquen plano oral, y síndrome de Guillain-Barre); rechazo agudo y/o crónico de trasplantes (incluyendo el xenotrasplante); infectividad del HIV (empleo de correceptores); enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis); estados asociados con la producción de leptina (tales como obesidad, caquexia, anorexia, diabetes de tipo II, hiperlipidemia e hipergonadismo); enfermedad de Alzheimer, y secuelas asociadas con ciertos cánceres tales como el mieloma múltiple; metástasis cancerosas, incluyendo, pero no limitándose a, el cáncer de mama; la producción de metaloproteinasas y citoquinas en sitios inflamatorios (incluyendo, pero no limitándose a, MMP9, TNF, IL-1 e IL-6) directa o indirectamente (como consecuencia de disminuir la infiltración celular), proporcionando de este modo beneficios para enfermedades o estados ligados a estas citoquinas (tales como daño en el tejido articular, hiperplasia, formación de pannus y resorción ósea, insuficiencia hepática, síndrome de Kawasaki, infarto de miocardio, insuficiencia aguda del hígado, shock séptico, insuficiencia cardíaca congestiva, y enfisema pulmonar o la disnea asociada con él); daño tisular causado por la inflamación provocada por agentes infecciosos [tal como encefalomielitís o desmielinización víricamente provocadas, inflamación vírica del pulmón o el hígado (causada, por ejemplo, por influenza o hepatitis), inflamación gastrointestinal (como resultado de, por ejemplo, una infección por *H. pylori*), y la inflamación que resulta de meningitis bacteriana, HIV-1, HIV-2, HIV-3, citomegalovirus (CMV), adenovirus, herpesvirus (herpes zóster y herpes simple), meningitis fúngica, enfermedad de Lyme y malaria] en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en cuanto a tratar o prevenir dicho trastorno o estado, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o estado que puede ser tratado o prevenido al inhibir la unión de MIP-1 α y/o RANTES al receptor CCR1 en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz en cuanto a tratar o prevenir dicho trastorno o estado, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Un método para tratar o prevenir un trastorno o estado seleccionado entre enfermedades autoinmunes [tales como artritis reumatoide, artritis de Takayasu, artritis soriásica, espondilitis anquilosante, diabetes de tipo I (Inicio precoz), lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Chronn, neuritis óptica, soriasis,

esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveitis, tiroiditis y vasculitis]; fibrosis [por ejemplo, fibrosis pulmonar (es decir, fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis pulmonar intersticial), fibrosis asociada con enfermedad renal de fase terminal, fibrosis causada por radiación, fibrosis tubulointersticial, fibrosis subepitelial, esclerodermia (esclerosis sistémica progresiva), fibrosis hepática (incluyendo la causada por hepatitis alcohólica o vírica), y cirrosis biliares primarias y secundarias]; estados alérgicos (tales como asma, dermatitis de contacto y dermatitis atópica); inflamaciones pulmonares agudas y crónicas (tales como bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, síndrome de insuficiencia respiratoria de la infancia, y alveolitis por complejos inmunes); aterosclerosis; inflamación vascular resultante de un trasplante tisular o durante la reestenosis (incluyendo, pero no limitándose a, la reestenosis posterior a una angioplastia y/o una inserción de un "stent"); otros estados inflamatorios agudos y crónicos (tales como inflamación sinovial causada por artroscopia, hiperuremia o traumatismo, osteoartritis, lesión por isquemia-reperfusión, glomerulonefritis, poliposis nasal, enteritis, enfermedad de Behcet, preeclampsia, líquen plano oral, y síndrome de Guillain-Barre); rechazo agudo y/o crónico de trasplantes (incluyendo el xenotrasplante); infectividad del HIV (empleo de coreceptores); enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis); estados asociados con la producción de leptina (tales como obesidad, caquexia, anorexia, diabetes de tipo II, hiperlipidemia e hipergonadismo); enfermedad de Alzheimer; secuelas asociadas con ciertos cánceres tales como el mieloma múltiple; metástasis cancerosas, incluyendo, pero no limitándose a, el cáncer de mama; la producción de metaloproteínas y citoquinas en sitios inflamatorios (incluyendo, pero no limitándose a, MMP9, TNF, IL-1 e IL-6) directa o indirectamente (como consecuencia de disminuir la infiltración celular), proporcionando de este modo beneficios para enfermedades o estados ligados a estas citoquinas (tales como daño en el tejido articular, hiperplasia, formación de pannus y resorción ósea, insuficiencia hepática, síndrome de Kawasaki, infarto de miocardio, insuficiencia aguda del hígado, shock séptico, insuficiencia cardíaca congestiva, y enfisema pulmonar o la disnea asociada con él); daño tisular causado por la inflamación provocada por agentes infecciosos (tal como encefalomielitis o desmielinización víricamente provocadas, inflamación vírica del pulmón o el hígado (causada, por ejemplo, por influenza o hepatitis), inflamación gastrointestinal (como resultado de, por ejemplo, una infección por *H. pylori*), y la inflamación que resulta de meningitis bacteriana, HIV-1, HIV-2, HIV-3, citomegalovirus (CMV), adenovirus, herpesvirus (herpes zóster y herpes simple), meningitis fúngica,

143-23

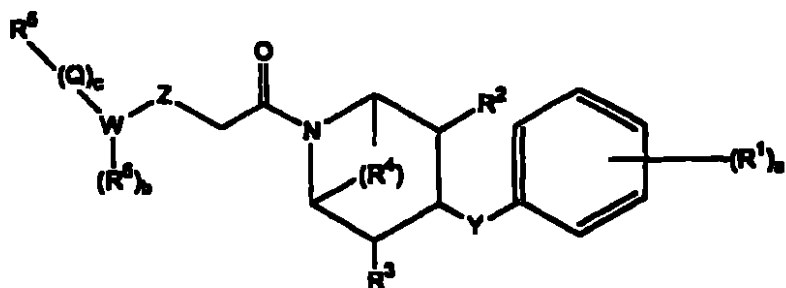
enfermedad de Lyme y malaria] en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento o dicha prevención, una cantidad de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en cuanto a tratar o prevenir dicho trastorno o estado.

- 5 14. Un método para tratar o prevenir un trastorno o estado que puede ser tratado o prevenido al antagonizar el receptor CCR1 en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento o dicha prevención, una cantidad de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en cuanto a tratar o prevenir dicho trastorno o estado.
- 10

NUEVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA

RESUMEN

Compuestos de fórmula



5 en la que a, b, c, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Q, W, Y, y Z son como se definieron anteriormente, útiles como potentes y selectivos inhibidores de la unión de MIP-1 α (CCL3) a su receptor CCR1 hallado en células (preferiblemente leucocitos y linfocitos) inflamatorias e inmunomoduladoras.

PATENT COOPERATION TREATY

185

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To: Lumb, J. Trevor PFIZER INC. 201 Tabor Road Morris Plains, New Jersey 07950 ETATS-UNIS D'AMERIQUE	PCT NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1) Date of mailing (day/month/year) 15.06.2004
Applicant's or agent's file reference PC11805A	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/IB 03/03155	International filing date (day/month/year) 07.07.2003
Priority date (day/month/year) 18.07.2002	
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.	

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the International preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523858 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Hundt, D Tel. +49 89 2399-8042
---	--



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

186

Applicant's or agent's file reference PC11805A		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/410)	
International application No. PCT/IB 03/03155	International filing date (day/month/year) 07.07.2003	Priority date (day/month/year) 18.07.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D451/08			
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. 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 5 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 <u>0</u> 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 22.09.2003		Date of completion of this report 15.06.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80299 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485		Authorized Officer Goss, I Telephone No. +49 89 2399-8292 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB 03/03155**

187-77

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

1-71 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 as originally filed

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

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

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

6. Additional observations, if necessary:

188-725

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB 03/03155**

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

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 13,14

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

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

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

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

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

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

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

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	2,3,6-10
	No: Claims	1,4,5,11-14
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-14
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	13,14

2. Citations and explanations

see separate sheet

169 170

Re Item III

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

Claims 13 and 14 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Novelty

The present application relates to compounds of general formula I which are characterized by the presence of an Aza-bicyclic ring further substituted at position 8/9 (at the N atom) and 3/7 (according to all the examples given) depending on the size (oct-yl or non-yl derivative) of the ring.

D1 describes a compound $R_1-C=O-R_2$ wherein R_1 may be a phenoxyacetic acid type residue and R_2 a tropane ring.

This is the only specific example which appears novelty destroying for the subject-matter claimed. The other compounds described in D1 to D3 are actually structurally far away.

The novelty rendering feature is however not clearly defined and is not easily identifiable for all the possible compounds falling within the scope of present claim 1 as formulated.

Inventive step

The problem underlying the present application appears to reside in the provision of further compounds useful as antagonists/inhibitors of the CCR1 chemokine receptors for use as potential therapeutics in autoimmunodiseases as well as inflammatory diseases involving MIP-1 α , RANTES, and CCR1.

The solution resides in the provision of compounds of formula I which are structurally defined as given above under novelty.

The closest prior art is represented by D1 which refers to novel potent CCR1 and CCR3

190 286

receptors antagonists derived from the lead structure of a xanthenecarboxamide (3) as given on page 1220.

Based on the structure of (3), the authors hypothesized 3 functional groups as necessary requirement for CCR1/CCR3 inhibitory activity:

- (1) a carbonyl group as a hydrogen bonding acceptor;
- (2) an amine moiety for electrostatic interaction to the target receptor; and
- (3) an aromatic group for a hydrophobic interaction site (see in this respect Figure 1).

According to Figure 2, when for the acid part (R_1CO_2H) two compounds (1st and 4th) from the phenoxyacetic acid type are combined with the amine part (R_2 = tropane) the results are two structurally closely related compounds which have exactly the same activity profile.

In this respect, the applicant was kindly requested to take position on that relevant point and to exactly show how the proposed solution to the problem can be considered inventive in the light of the very exhaustive drug design strategy proposed in D1.

Industrial applicability

For the assessment of the present claims 13 and 14 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/03155

191

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D451/06 C07D451/14 A61K31/46 A61P37/02

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 and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, 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.
X	NAYA A ET AL: "Discovery of a Novel CCR3 selective Antagonist" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 11, no. 9, 2001, pages 1219-1223, XP002255550 ISSN: 0960-894X page 120, left-hand column, paragraph 2 -page 1220, right-hand column, paragraph 1 page 1221; figure 2 — -/-	1

☒ 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 (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 November 2003

Date of mailing of the international search report

26/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-3016
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

GROSS, I

182
192

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SCOZZAFAVA A ET AL: "NON-PEPTIDIC CHEMOKINE RECEPTORS ANTAGONISTS AS EMERGING ANTI-HIV AGENTS" JOURNAL OF ENZYME INHIBITION AND MEDICINAL CHEMISTRY, TAYLOR, READING, GB, vol. 17, no. 2, 2002, pages 69-76, XP009011723 ISSN: 1475-6366 the whole document	1
A	WO 01 98272 A (ASTRAZENECA AB ;ERIKSSON TOMAS (SE); HENRIKSSON KRISTER (SE)) 27 December 2001 (2001-12-27) page 1, line 5 -page 4, line 20	1

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 13 and 14 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/03155

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0198272	A	27-12-2001	AU 7476401 A	02-01-2002
			BR 0111669 A	01-04-2003
			CA 2411255 A1	27-12-2001
			CN 1447794 T	08-10-2003
			CZ 20024147 A3	14-05-2003
			EP 1299356 A1	09-04-2003
			NO 20026081 A	04-02-2003
			WO 0198272 A1	27-12-2001

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	INDICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	/
MODELO DE UTILIDAD	()	/
- 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: 

Fecha:

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
CARLOS OLARTE
Apoderado(a)
PFIZER PRODUCTS INC

REFERENCIA:	Radicación N°	04-129059
	Solicitud internacional	PCT/IB2003/003155
	Fecha límite inicio fase nacional	2005-02-18
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1897
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase

Dado en Bogotá D C,

31 ENE. 2005

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones (

197



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 04-129059

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 550

DE FECHA 31 DE MARZO DEL 2005, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR

LA LEY EXPIRA EL 28 DE JUNIO DEL 2005

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud calga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ☐ ☐

NO ☐ ☒ ☐

Bogotá D.C., Octubre de 2006

148

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 4-129059

EDICTO No. 18049

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 29341 de 30-OCT-2006. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Declarar abandonada la solicitud de privilegio de patente de invención que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente resolución.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Carlos Reinaldo Olarte, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de

Pfizer Products Inc., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los

30 OCT 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIME HUMBERTO OBARR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 20-NOV-2006
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 18049

Este edicto se desfiga hoy 01-DIC-2006 a las cinco (5:00 p.m.)