

3f



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-29042

TITULO: DERIVADOS DE TROPANO

CIP: C07D 471/04, A61K 31/4188, A61P 31/18

SOLICITANTE: PFIZER INC.

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

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Marzo 23 de 2006

06/50 X

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación: 06029042 00000000

Folios: 175

Fecha (MIB): 2005-03-23 17:14:20

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR

Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

03-05-2006

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

S LICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER INC

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

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

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

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: PAUL ANTHONY STUPPLE

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

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/003153

Fecha Septiembre 28, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/033107

Fecha Abril 14, 2005

6

Título (54) DERIVADOS DE TROPANO

Clasificación Internacional (51) C07D471/04, A61K 31/4188, A61P 31/18

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

GB

GB

GB

(32) Fecha

Octubre 3, 2003

Octubre 27, 2003

Agosto 19, 2004

(31) Número de Solicitud

0323236.0

0325020.6

0418566.6

7

Comprobante de pago No. 06 - 21,058

Fecha Marzo 16, 2006

10

ANEXOS

☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

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

☒

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

3-B

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06029042 00000000 folios: 173
Fecha (HH): 2006-03-23 17:14:30
Tramite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 21,058
FECHA : MARZO 16 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51156203	16/03/2006	3,953,000.00

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

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER INC.**

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

CERTIFICACION NOTARIAL

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

Firma del notario: Kenneth Greenwood

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

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

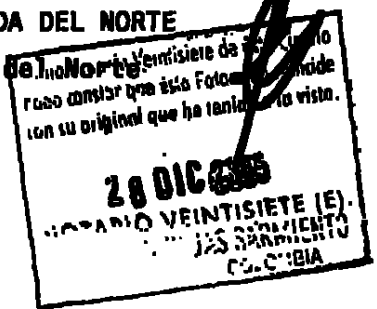
1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento Público
3. ha sido firmado por K. Greenwood
4. ejerce funciones de Notario Público
5. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

6. En Londres
7. El 17 de julio de 2003
8. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
9. No. G210434
10. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
11. 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 al país.

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


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1997

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

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

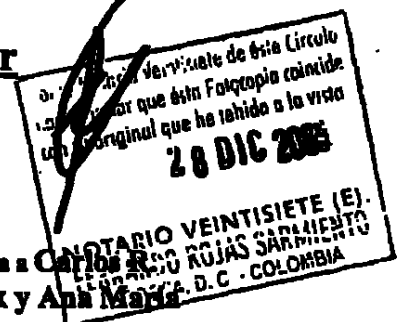
by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end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

El suscrito,
Pfizer Inc.

domiciliado en

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

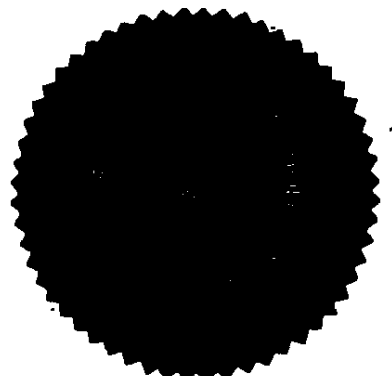
Poder



Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

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



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

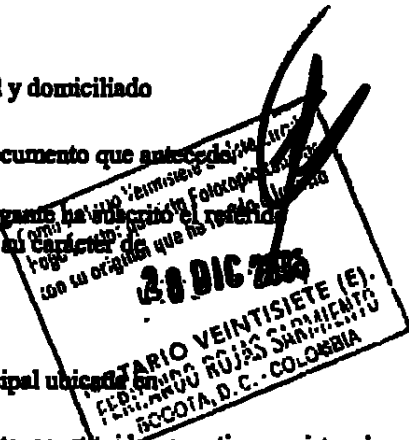
1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in *New York, USA*
signed the foregoing document.
2. That the grantor has executed the foregoing document as Assistant General Patent Counsel of Pfizer Inc.
3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in New York, New York, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.
5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que *J. Trevor Lumb*
mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede en su carácter de
de
2. Que el otorgante ha suscrito el documento en su carácter de
de
4. Que
con sede principal ubicada en
está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.
4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.
5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



NOTARY PUBLIC (Signature):

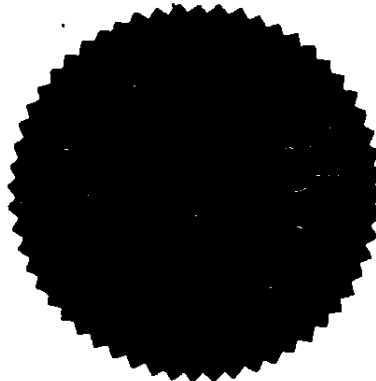
EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This 14th

Day Of July

2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HONNORABLE AND FREEMAN



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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

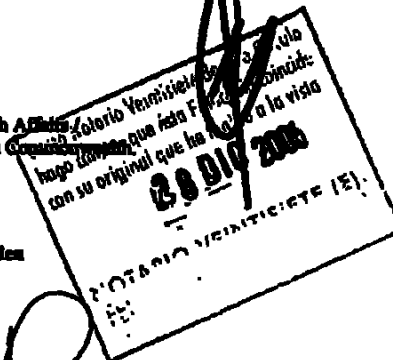
2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/Londres
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 Commerce
8. Number/ous No G210434
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: R. Rawden



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.



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 April 2005 (14.04.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/033107 A1

(51) International Patent Classification: C07D 471/04, A61K 31/4182, A61P 31/18

(74) Agent: WOOD, David, J.; Pfizer Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(21) International Application Number: PCT/IB2004/003153

(22) International Filing Date: 28 September 2004 (28.09.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:
0323236.0 3 October 2003 (03.10.2003) GB
0329030.6 27 October 2003 (27.10.2003) GB
0418566.6 19 August 2004 (19.08.2004) GB

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KI, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IL, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TO).

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

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

(72) Inventor: and

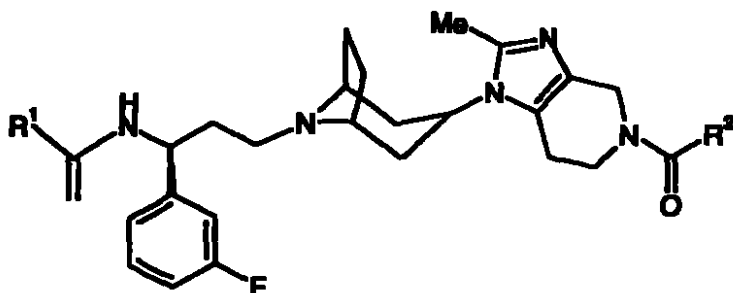
(75) Inventor/Applicant (for US only): STUPPLE, Paul, Anthony (GB/GB); Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

Published:

— with international search report

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

(54) Title: IMIDAZOPYRIDINE SUBSTITUTED TROPANE DERIVATIVES WITH CCR5 RECEPTOR ANTAGONIST ACTIVITY FOR THE TREATMENT OF HIV AND INFLAMMATION



(I)

(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I) wherein R¹ and R² are as defined hereinabove. The compounds of the present invention are modulators, especially antagonists, of the activity of chemokine CCR5 receptors. Modulators of the CCR5 receptor may be useful in the treatment of various inflammatory diseases and conditions, and in the treatment of infection by HIV and genetically related retroviruses.

8

IMIDAZOPYRIDINE SUBSTITUTED TROPANE DERIVATIVES WITH CCR5 RECEPTOR ANTAGONIST ACTIVITY FOR THE TREATMENT OF HIV AND INFLAMMATION

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

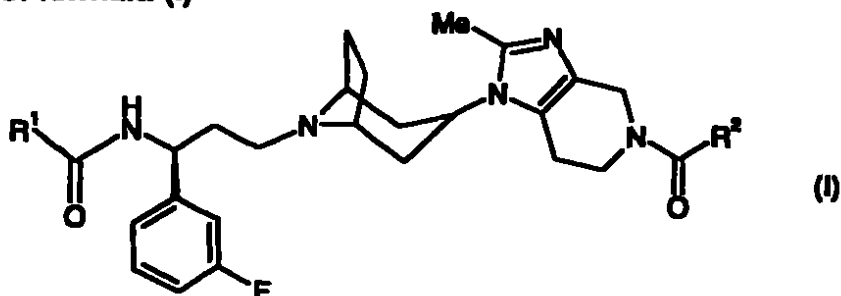
More particularly, the present invention relates to the use of
5 8-azabicyclo[3.2.1]octane derivatives in the treatment of a variety of disorders, including those in which the modulation, in particular antagonism, of chemokine CCR5 receptors is implicated. Accordingly, compounds of the invention are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

The name "chemokine", is a contraction of "chemotactic cytokines". The chemokines comprise a large family of proteins which have in common important structural features and which have the ability to attract leukocytes. As leukocyte chemotactic factors, chemokines play an indispensable role in
15 the attraction of leukocytes to various tissues of the body, a process which is essential for both inflammation and the body's response to infection. Because chemokines and their receptors are central to the pathophysiology of inflammatory and infectious diseases, agents which are active in modulating, preferably antagonising, the activity of chemokines and their receptors, are
20 useful in the therapeutic treatment of such inflammatory and infectious diseases.

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

We have now found a group of compounds that are both potent and selective modulators, in particular antagonists, of the CCR5 receptor.

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



9. X

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

R^1 is C_1-C_6 alkyl; and

R^2 is C_1-C_6 alkyl or C_3-C_7 cycloalkyl, wherein said alkyl is optionally substituted by CF_3 .

5 The term "alkyl" as a group or part of a group includes straight chain and branched groups. Examples of alkyl include methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sec-butyl and t-butyl. The term " C_3-C_7 cycloalkyl" means cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl.

In one embodiment, R^1 is C_1-C_4 alkyl.

10 In a further embodiment, R^1 is methyl.

In a further embodiment, R^2 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by CF_3 .

In a further embodiment, R^2 is cyclopropyl or cyclobutyl.

In a further embodiment, R^2 is methyl, ethyl or i-propyl.

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

The compounds of the invention include compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates or derivatives thereof (wherein derivatives include complexes, prodrugs and isotopically-labelled compounds, as well as salts and solvates thereof). In a further embodiment, the compounds of the invention are the compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, in particular the compounds of formula (I). It is to be understood that the aforementioned compounds of the invention include polymorphs and isomers thereof.

25 Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I) include the acid addition and base salts thereof.

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate, bisulphate, borate, bromide, camsylate, carbonate, chloride, citrate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrobromide, hydrochloride, hydroiodide, iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methanesulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, saccharate, stearate, succinate, sulphate, tartrate, tosylate and trifluoroacetate salts.

Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts. Examples include the aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.

- 5 For a review on suitable salts, see "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Pharmaceutically acceptable salts of compounds of formula (I) may be prepared by one or more of three methods:

- 10 (i) by reacting the compound of formula (I) with the desired acid;
(ii) by removing an acid- or base-labile protecting group from a suitable precursor of the compound of formula (I) or by ring-opening a suitable cyclic precursor, for example, a lactone or lactam, using the desired acid; or
(iii) by converting one salt of the compound of formula (I) to another by
15 reaction with an appropriate acid or by means of a suitable ion exchange column.

All three reactions are typically carried out in solution. The salt may precipitate from solution and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionisation in the salt may vary from
20 completely ionised to almost non-ionised.

The compounds of the invention may exist in both unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention and one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The
25 term 'hydrate' is employed when said solvent is water.

Complexes include clathrates, i.e. drug-host inclusion complexes wherein, in contrast to the aforementioned solvates, the drug and host are present in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. Also included are complexes of the pharmaceutical drug which contain two or more organic
30 and/or inorganic components which may be in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. The resulting complexes may be ionised, partially ionised, or non-ionised. For a review of such complexes, see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Halebian (August 1975).

The compounds of the present invention may have the ability to
35 crystallize in more than one form, a characteristic known as polymorphism, and all such polymorphic forms ("polymorphs") are encompassed within the scope of the invention. Polymorphism generally can occur as a response to changes

in temperature or pressure or both, and can also result from variations in the crystallization process. Polymorphs can be distinguished by various physical characteristics, and typically the x-ray diffraction patterns, solubility behavior, and melting point of the compound are used to distinguish polymorphs.

5 Certain derivatives of compounds of formula (I) which may have little or no pharmacological activity themselves can, when administered into or onto the body, be converted into compounds of formula (I) having the desired activity, for example, by hydrolytic cleavage. Such derivatives are referred to as 'prodrugs'. Further information on the use of prodrugs may be found in
10 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) and 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of
15 formula (I) with certain moieties known to those skilled in the art as 'pro-moieties' as described, for example, in "Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985).

As the compounds of formula (I) contain a secondary amino functionality ($-NHR$ where $R \neq H$), examples of prodrugs in accordance with
20 the invention include amides thereof, produced, for example, by replacement of hydrogen with (C_1-C_{10}) alkanoyl.

Further examples of replacement groups in accordance with the foregoing examples and examples of other prodrug types in accordance with the invention may be found in the aforementioned references.

25 Moreover, certain compounds of formula (I) may themselves act as prodrugs of other compounds of formula (I).

Also included within the scope of the invention are metabolites of compounds of formula (I), that is, compounds formed *in vivo* upon administration of the drug. Some examples of metabolites in accordance with
30 the invention include:

- (i) where the compound of formula (I) contains a methyl group, an hydroxymethyl derivative thereof ($-CH_3 \rightarrow -CH_2OH$);
- (ii) where the compound of formula (I) contains a tertiary amino group, a secondary amino derivative thereof ($-NR^1R^2 \rightarrow -NHR^1$ or $-NHR^2$);
- 35 (iii) where the compound of formula (I) contains a secondary amino group, a primary derivative thereof ($-NHR^1 \rightarrow -NH_2$);

(iv) where the compound of formula (I) contains a phenyl moiety, a phenol derivative thereof (-Ph -> -PhOH); and

(v) where the compound of formula (I) contains an amide group, a carboxylic acid derivative thereof (-CONH₂ -> COOH).

5 Compounds of formula (I) may contain one or more further asymmetric carbon atoms and therefore exist as two or more stereoisomers. Imidazole substitution of the tropane ring in compounds of formula (I) can be in either *endo*- or *exo*- configuration, and therefore geometric *cis/trans* (or *Z/E*) isomers are possible. Where the compound contains, for example, a keto group,
10 tautomeric isomerism ('tautomerism') may occur. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism.

Included within the scope of the present invention are all stereoisomers of the compounds of formula (I), including all optical isomers, geometric isomers and tautomeric forms as well as compounds exhibiting more than one
15 type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are acid addition or base salts wherein the counterion is optically active, for example, D-lactate or L-lysine, or racemic, for example, DL-tartrate or DL-arginine.

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

20 *Endo/exo* isomers may be separated by conventional techniques well known to those skilled in the art, for example, chromatography and fractional crystallisation.

Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or
25 resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC).

Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the compound of formula (I) contains an acidic or basic moiety, an acid
30 or base such as tartaric acid or 1-phenylethylamine. The resulting diastereomeric mixture may be separated by chromatography and/or fractional crystallization and one or both of the diastereoisomers converted to the corresponding pure enantiomer(s) by means well known to a skilled person.

Chiral compounds of the invention (and chiral precursors thereof) may
35 be obtained in enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0 to 50%

13

isopropanol, typically from 2 to 20%, and from 0 to 5% of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture.

Stereoisomeric conglomerates may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art - see, for example, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel (Wiley, New York, 1994).

The present invention also includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula (I) wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature.

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ^2H and ^3H , carbon, such as ^{11}C , ^{13}C and ^{14}C , chlorine, such as ^{36}Cl , fluorine, such as ^{18}F , iodine, such as ^{123}I and ^{125}I , nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N , oxygen, such as ^{15}O , ^{17}O and ^{18}O , phosphorus, such as ^{32}P , and sulphur, such as ^{35}S .

Certain isotopically-labelled compounds of formula (I), for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, *i.e.* ^3H , and carbon-14, *i.e.* ^{14}C , are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, *i.e.* ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O and ^{13}N , can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

Isotopically-labelled compounds of formula (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labelled reagent in place of the non-labelled reagent previously employed.

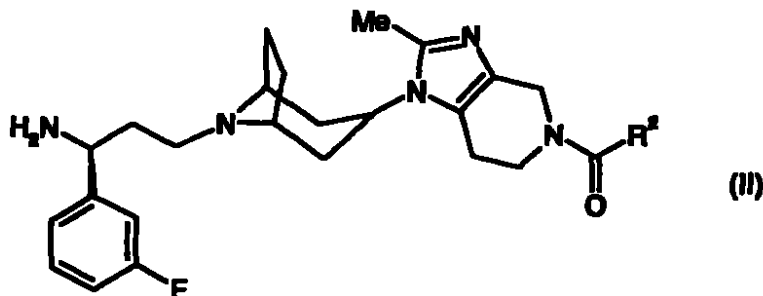
Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, *e.g.* D_2O , d_6 -acetone, d_6 -DMSO.

14

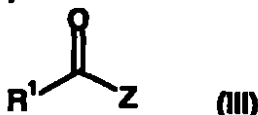
Preferred compounds of formula (I) include the compounds of Examples 1-8; and pharmaceutically acceptable salts, solvates or derivatives thereof.

In the general processes, and schemes, that follow: R^1 and R^2 are as previously defined unless otherwise stated; Z is OH, or a carboxylic acid activating group such as chloro or 1H-imidazol-1-yl; EsGp is an ester-forming group, such as C_{1-6} alkyl; Pg is an amino protecting group, such as boc; ArLg is a leaving group appropriate to aromatic nucleophilic substitution, such as those disclosed in Jerry March, *Advanced Organic Chemistry* (4th edition), Wiley Interscience, 1992, page 652 (incorporated herein by reference), e.g. F, Cl, Br, OMe or OEt; boc is t-butoxycarbonyl; DMF is N,N-dimethylformamide; DCM is dichloromethane; THF is tetrahydrofuran; Lg is a leaving group appropriate to aliphatic nucleophilic substitution, such as those disclosed in Jerry March, *ibid*, page 352 (incorporated herein by reference), including Cl, Br, I and sulfonic esters (e.g. tosylate, mesylate and triflate); WSCDI is 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride; DCC is N,N'-dicyclohexylcarbodiimide; HOAT is 1-hydroxy-7-azabenzotriazole; HOBt is 1-hydroxybenzotriazole hydrate; HBTU is O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate.

According to a first process (A) compounds of formula (I) may be prepared by reacting a compound of formula (II)

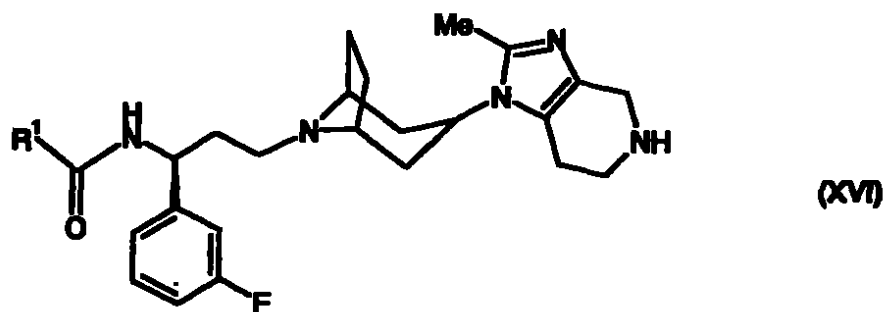


with a compound of formula (III)

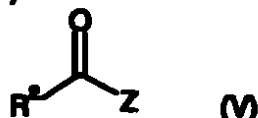


under conventional carboxylic acid/amine coupling conditions. Conveniently, the coupling is effected under the conditions described hereinafter in connection with scheme 1, step (I).

According to a second process (B) compounds of formula (I) may be prepared by reacting a compound of formula (XVI)



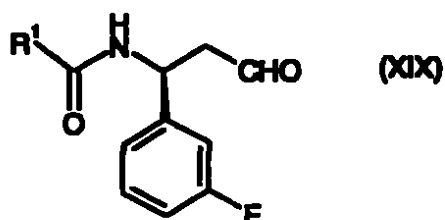
with a compound of formula (V)



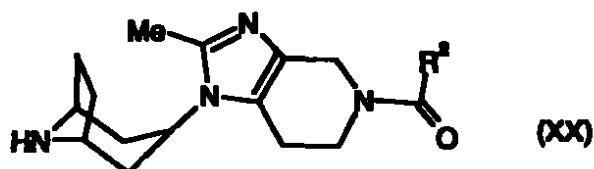
5 under conventional carboxylic acid/amine coupling conditions. Conveniently, the coupling is effected under the conditions described hereinafter in connection with scheme 1a, step (f).

According to a third process (C) compounds of formula (I) may be prepared by reductive amination of an aldehyde of formula (XIX)

10



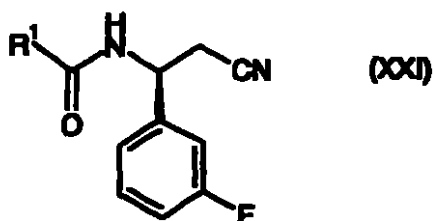
with an amine of formula (XX)



15

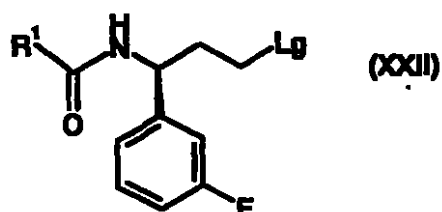
under conventional conditions. Conveniently, reductive amination is effected under the conditions described hereinafter in connection with scheme 1, step (g).

20 According to a fourth process (D) compounds of formula (I) may be prepared by reductive amination of a nitrile of formula (XXI)



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

According to a fifth process (E) compounds of formula (I) may be prepared by alkylation of an amine of formula (XX) with a compound of formula (XXII)

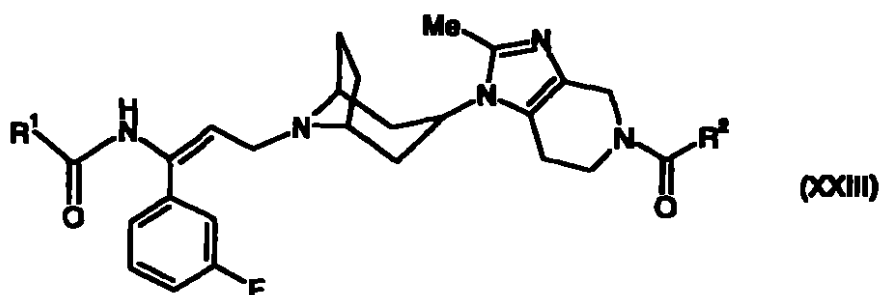


10

under conventional alkylation conditions. Conveniently, alkylation is effected in a suitable solvent, such as an haloalkane (e.g. DCM), an alcohol (e.g. ethanol) or an ether (e.g. THF); optionally in the presence of a base, such as an amine (e.g. triethylamine or *N*-ethyl-*N,N*-diisopropylamine); and at from ambient to elevated temperature (e.g. reflux).

15

According to another process (F) compounds of formula (I) may be prepared by asymmetric reduction of an enamide of formula (XXIII)



20

under conventional reduction conditions. Conveniently, asymmetric reduction is effected in the presence of a transition metal such as Rh, Ru, Pd, Pt, Ir, or Ti (e.g. present in 0.001-0.1mol eq.); a chiral ligand such as BINAP (2,2-

Xg
17

bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl), tol-BINAP (2,2-bis(di-p-tolylphosphino)-1,1'-binaphthyl), Du-PHOS (1,2-bis(2,5-dimethylphospholano)benzene) or Penn-Phos (P,P'-1,2-phenylenebis(endo-2,5-dimethyl-7-phosphabicyclo[2,2,1]heptane) (e.g. present in 0.001-0.2mol eq.); a hydrogen donor such as molecular hydrogen, phenylsilane, 2-propanol or ammonium formate; in a solvent, such as an alcohol (e.g. methanol, ethanol or 2-propanol), a nitrile (e.g. acetonitrile), an ester (e.g. ethyl acetate), an ether (e.g. THF), or toluene; at from 0°C to the reflux temperature; and optionally at an elevated pressure.

10 According to another process (G) compounds of formula (I) may be prepared from the amine of formula (II), or a metal salt thereof (i.e. a deprotonated form), by reaction with an ester of formula (XXIV)



15 under conventional conditions. Conveniently, the reaction is effected in the presence of an excess of a base, such as an amine (e.g. triethylamine or *N*-ethyl-*N,N*-diisopropylamine); an optional catalyst; in a suitable solvent, such as a haloalkane (e.g. DCM), an ether (e.g. THF), an ester (e.g. ethyl acetate), or
20 toluene, with or without water present as a co-solvent. Alternatively, the reaction is effected in the presence of an enzyme-catalyst; in a suitable solvent such as a haloalkane (e.g. DCM), an ether (e.g. THF), an ester (e.g. ethyl acetate), or toluene, with or without water present as a co-solvent.

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

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

30 It will be further appreciated by those skilled in the art that it may be necessary or desirable to carry out the transformations described in the schemes in a different order from that described, or to modify one or more of the transformations, to provide the desired compound of formula (I).

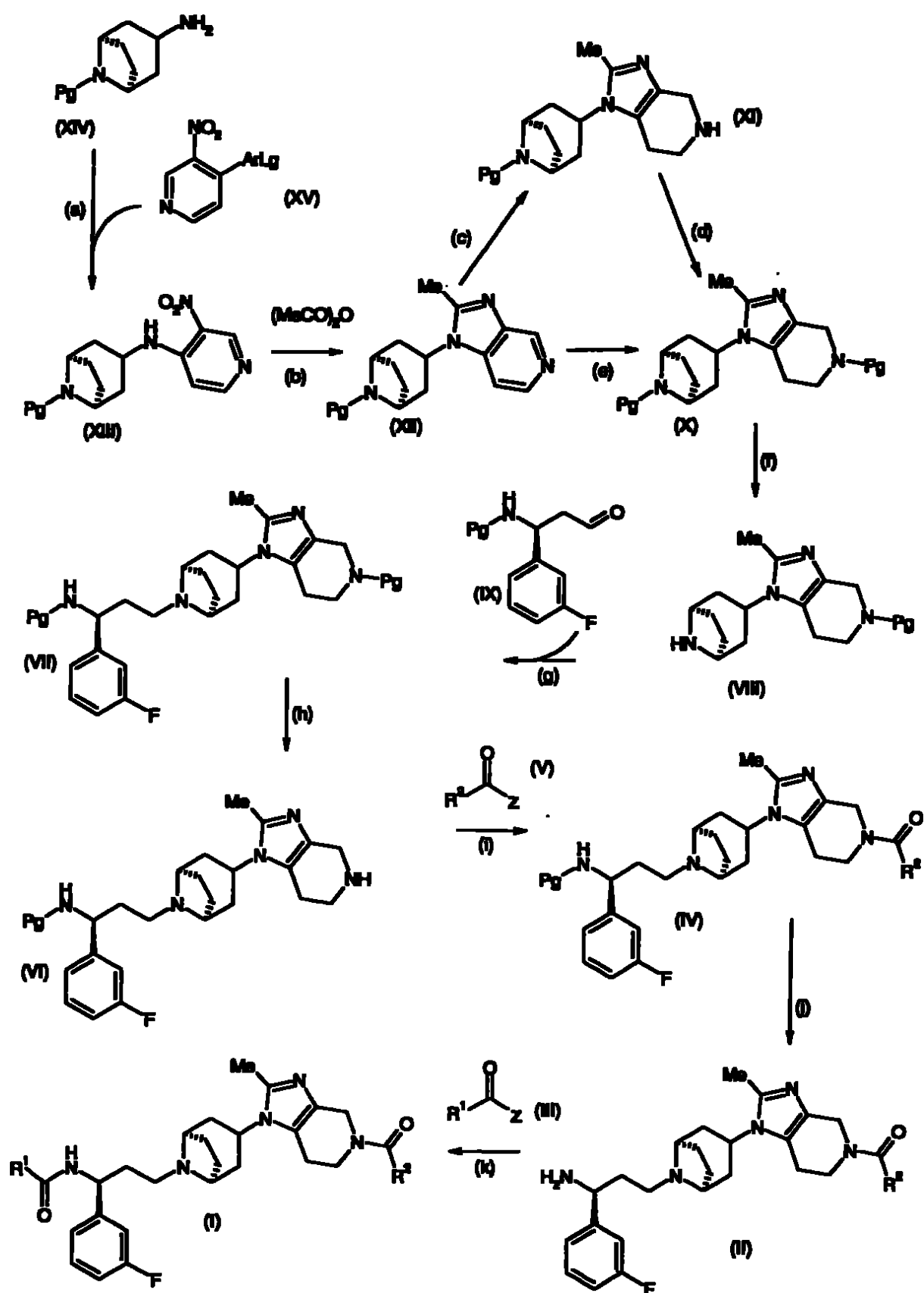
35 It will be still further appreciated by those skilled in the art that, as illustrated in the schemes that follow, it may be necessary or desirable at any stage in the synthesis of compounds of formula (I) to protect one or more sensitive groups in the molecule so as to prevent undesirable side reactions.



In particular, it may be necessary or desirable to protect amino groups. The protecting groups used in the preparation of compounds of formula (I) may be used in conventional manner. See, for example, those described in 'Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora W Green and Peter G M Wuts, third edition, (John Wiley and Sons, 1999), in particular chapter 7, pages 494-653
5 ("Protection for the Amino Group"), incorporated herein by reference, which also describes methods for the removal of such groups.

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

19

Scheme 1

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

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

which is then reduced by the addition of an alkali metal halide, such as lithium borohydride, under conditions of reduced temperature (e.g. about -70°C). The resulting intermediate is further reduced by catalytic hydrogenation in the presence of a suitable catalyst, such as a transition metal catalyst, for example a palladium (e.g. palladium hydroxide or palladium on carbon) catalyst; in a solvent, such as an alcohol (e.g. methanol or ethanol) or a carboxylic acid (e.g. acetic acid); at ambient to elevated temperature (e.g. up to 80°C).

(f) Where the protecting group is an acetyl protecting group or like group, its removal is conveniently effected by treatment with a base, such as an alkali metal hydroxide (e.g. sodium or potassium hydroxide) or an acid, such as an inorganic acid (e.g. HCl) and at elevated temperature, such as from 80-100°C.

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

(h) Where protection under step (d) is afforded by means of a methoxycarbonyl group, its removal is conveniently effected by treatment with a base, such as an alkali metal hydroxide (e.g. sodium or potassium hydroxide) in a solvent, such as an aqueous alcohol (e.g. H₂O/propan-2-ol) at an elevated temperature (e.g. 100°C).

(i) The acid/amine coupling is conveniently effected using an amine of formula (VI) and an acid chloride of formula (V); an excess of an acid acceptor, such as triethylamine or *N*-ethyl-*N,N*-diisopropylamine; a solvent, such as a haloalkane (e.g. DCM) or an ether (e.g. THF); and at ambient temperature.

Alternatively, the acid/amine coupling is effected using an acid of formula (V) activated by reagents such as WSCDI or DCC and HOBt or HOAt; an excess of an acid acceptor such as triethylamine or *N*-ethyl-*N,N*-diisopropylamine; a solvent, such as a haloalkane (e.g. DCM) or an ether (e.g. THF); and at ambient temperature.

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

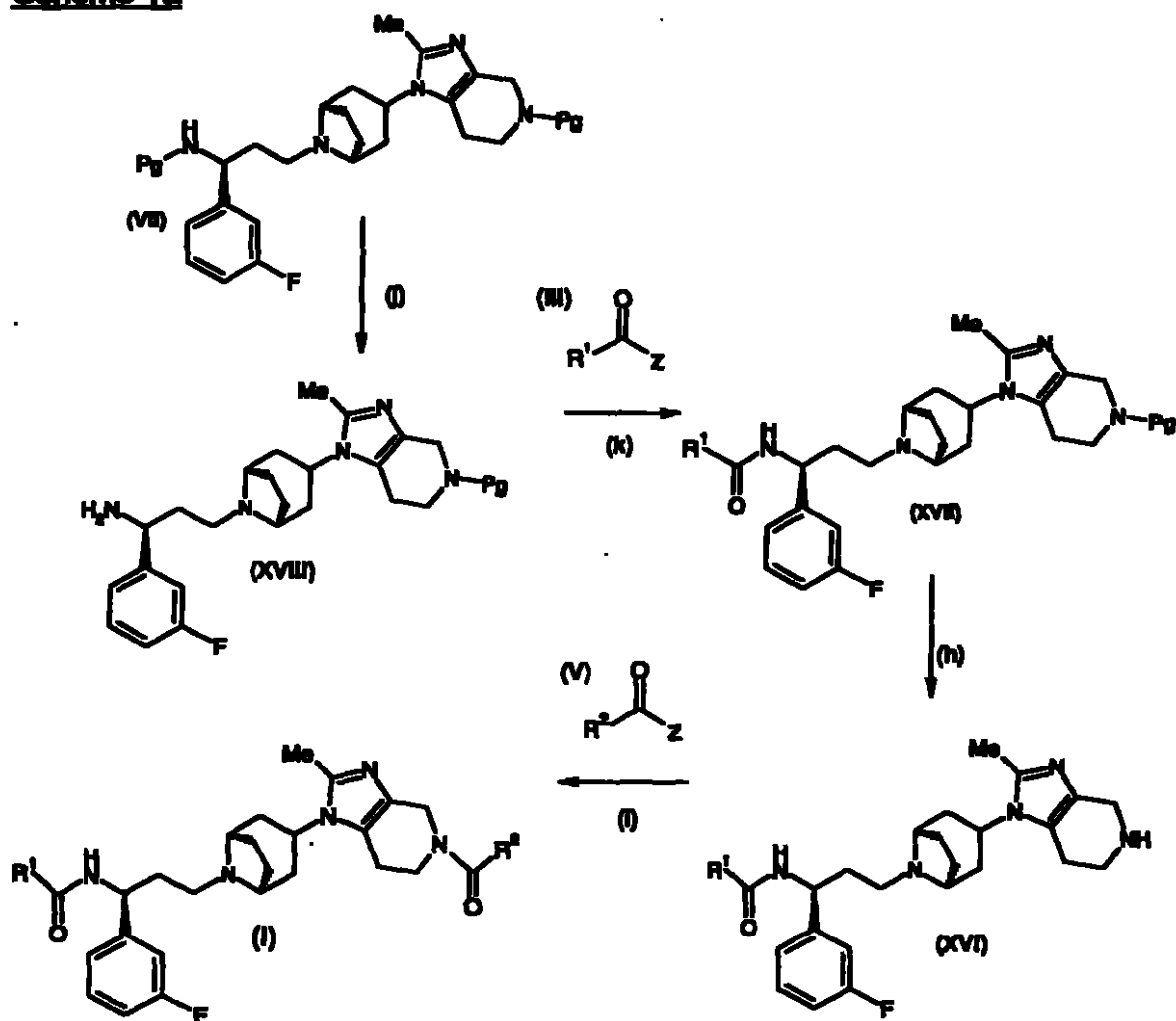
22

(k) The acid/amine is conveniently effected using an amine of formula (II) and an acid or acid chloride of formula (III), under the conditions described in step (i) hereinabove.

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

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

Scheme 1a



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

Compounds of formulae (III), (V), (IX), (XV), (XIX), (XXI), (XXII) and (XXIII) are either known compounds or may be prepared by conventional chemistry; see, for example WO01/90106 (especially pages 5-19), incorporated herein by reference.

5 The compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts, solvates and derivatives are useful because they have pharmacological activity in animals, including humans. More particularly, they are useful in the treatment of a disorder in which the modulation of CCR5 receptors is implicated. Disease states of particular interest include HIV, retroviral
10 infections genetically related to HIV, AIDS, and inflammatory diseases.

 The compounds of this invention may be used for treatment of respiratory disorders, including adult respiratory distress syndrome (ARDS), bronchitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, asthma, emphysema, rhinitis and chronic sinusitis.

15 Other conditions that may be treated are those triggered, affected or are in any other way correlated with T-cell trafficking in different organs. It is expected that the compounds of this invention may be useful for the treatment of such conditions and in particular, but not limited to, conditions for which a correlation with CCR5 or CCR5 chemokines has been established, and more
20 particularly, but not limited to, the following: multiple sclerosis; arthritis, such as rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies, gouty arthritis, osteoarthritis, systemic lupus erythematosus and juvenile arthritis; and graft rejection, in particular, but not limited to, solid organ transplants, such as heart, lung, liver, kidney and pancreas transplants (e.g. kidney and lung allografts). Other
25 conditions for which a similar correlation with CCR5 or CCR5 chemokines has been established include, but are not limited to: inflammatory bowel disease, including Crohn's disease and ulcerative colitis; endometriosis; type I diabetes; renal diseases, such as glomerular disease (e.g. glomerulonephritis); fibrosis, such as liver, pulmonary and renal fibrosis; chronic pancreatitis; inflammatory
30 lung conditions; encephalitis, such as HIV encephalitis; chronic heart failure; ischaemic heart disease; psoriasis; stroke; obesity; CNS diseases, such as AIDS related dementias and Alzheimer's Disease; anaemia; restenosis; atherosclerotic plaque; atopic dermatitis; chronic pancreatitis; cancer, such as non-Hodgkin's lymphoma, Kaposi's sarcoma, melanoma and breast cancer;
35 pain, such as nociceptive pain and neuropathic pain (e.g. peripheral neuropathic pain); and stress response resulting from surgery, infection, injury or other traumatic insult.

26

Infectious diseases where modulation of the CCR5 receptor is implicated include acute and chronic hepatitis B Virus (HBV) and hepatitis C Virus (HCV) infection; bubonic, septicemic, and pneumonic plague; pox virus infection, such as smallpox; toxoplasmosis infection; mycobacterium infection; 5 *trypanosomal* infection such as Chagas' Disease; pneumonia; and cytomegalovirus.

For a recent review of possible applications of chemokines and chemokine receptor blockers see Cascleri, M.A., and Springer, M.S., "The chemokine/chemokine receptor family: potential and progress for therapeutic 10 intervention", Curr. Opin. Chem. Biol., 4(4), 420-7 (August 2000).

Accordingly, in another aspect the invention provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof for use as a medicament.

In another aspect the invention provides a compound of formula (I) or a 15 pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof, for the treatment of a disorder in which the modulation of CCR5 receptors is implicated.

In another aspect the invention provides a compound of formula (I) or a 20 pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof, for the treatment of HIV, a retroviral infection genetically related to HIV, AIDS, or an inflammatory disease.

In another aspect the invention provides a compound of formula (I) or a 25 pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof, for the treatment of a respiratory disorder including adult respiratory distress syndrome (ARDS), bronchitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, asthma, emphysema, rhinitis or chronic sinusitis.

In another aspect the invention provides a compound of formula (I) or a 30 pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof, for the treatment of multiple sclerosis, rheumatoid arthritis or graft rejection.

In another aspect the invention provides a compound of formula (I) or a 35 pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof, for the treatment of inflammatory bowel disease; endometriosis; type I diabetes; renal diseases; fibrosis; chronic pancreatitis; inflammatory lung conditions; encephalitis; chronic heart failure; ischaemic heart disease; psoriasis; stroke; obesity; CNS diseases; anaemia; restenosis; atherosclerotic plaque; atopic

25

dermatitis; chronic pancreatitis; cancer; pain; or stress response resulting from surgery, infection, injury or other traumatic insult.

In another aspect the invention provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof, for the treatment of HBV, HCV, plague, pox virus, toxoplasmosis, mycobacterium, *trypanosoma*, pneumonia, or cytosporidiosis.

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

In another aspect the invention provides a method of treatment of a mammalian disorder in which the modulation of CCR5 receptors is implicated which comprises treating said mammal with an effective amount of a compound of formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof.

The compounds of the invention may be administered as crystalline or amorphous products. They may be obtained, for example, as solid plugs, powders, or films by methods such as precipitation, crystallization, freeze drying, spray drying, or evaporative drying. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

They may be administered alone or in combination with one or more other compounds of the invention or in combination with one or more other drugs (or in any combination thereof). Generally, they will be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term "excipient" is used herein to describe any ingredient other than the compound(s) of the invention. The choice of excipient will to a large extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

Pharmaceutical compositions suitable for the delivery of compounds of the invention and methods for their preparation will be readily apparent to those skilled in the art. Such compositions and methods for their preparation may be found, for example, in 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

The compounds of the invention may be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the

gastrointestinal tract, or buccal or sublingual administration may be employed by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

Formulations suitable for oral administration include solid formulations such as tablets, capsules containing particulates, liquids, or powders, lozenges (including liquid-filled), chews, multi- and nano-particulates, gels, solid solution, liposome, films (including muco-adhesive), ovules, sprays and liquid formulations.

Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and emulsions. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules and typically comprise a carrier, for example, water, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, methylcellulose, or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.

The compounds of the invention may also be used in fast-dissolving, fast-disintegrating dosage forms such as those described in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 by Liang and Chen (2001).

For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 0.1 wt% to 80 wt%, more typically from 1 wt% to 60 wt%, such as 5 wt% to 50 wt%, of the dosage form. In addition to the drug, tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 0.1 wt% to 25 wt%, more typically from 0.5 wt% to 20 wt%, such as 1 wt% to 15 wt%, of the dosage form.

Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Suitable binders include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Tablets may also contain diluents, such as lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch, calcium carbonate and dibasic calcium phosphate dihydrate.

Tablets may also optionally comprise surface active agents, such as sodium lauryl sulfate and polysorbate 80, and glidants such as silicon dioxide and talc. When present, surface active agents may comprise from 0.2 wt% to

27
27

5 wt% of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 wt% to 1 wt% of the tablet.

Tablets also generally contain lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulphate. Lubricants generally
5 comprise from 0.25 wt% to 10 wt%, preferably from 0.5 wt% to 3 wt% of the tablet.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colourants, flavours, preservatives and taste-masking agents.

10 Exemplary tablets contain up to about 80% drug, from about 10 wt% to about 90 wt% binder, from about 0 wt% to about 85 wt% diluent, from about 1 wt% to about 10 wt% disintegrant, and from about 0.25 wt% to about 10 wt% lubricant.

Tablet blends may be compressed directly or by roller to form tablets.
15 Tablet blends or portions of blends may alternatively be wet-, dry-, or melt-granulated, melt congealed, or extruded before tableting. The final formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated; it may even be encapsulated.

The formulation of tablets is discussed in "Pharmaceutical Dosage
20 Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-8918-X).

Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include
delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

25 Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,106,864. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in Verma *et al*, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is
30 described in WO 00/35298.

The compounds of the invention may also be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for
parenteral administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial,
35 intramuscular and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

25
28

Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (preferably to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or as a dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water.

The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilisation, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

The solubility of compounds of the invention used in the preparation of parenteral solutions may be increased by the use of appropriate formulation techniques, such as the incorporation of solubility-enhancing agents.

Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release. Thus compounds of the invention may be formulated as a solid, semi-solid, or thixotropic liquid for administration as an implanted depot providing modified release of the compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and PGLA microspheres.

The compounds of the invention may also be administered topically to the skin or mucosa, that is, dermally or transdermally. Typical formulations for this purpose include gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres, bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999).

Other means of topical administration include delivery by electroporation, iontophoresis, phonophoresis, sonophoresis and microneedle or needle-free (e.g. Powderject™, Bioject™, etc.) injection.

Formulations for topical administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

The compounds of the invention can also be administered intranasally or by inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose, or as a mixed component

29

particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry powder inhaler or as an aerosol spray from a pressurised container, pump, spray, atomiser (preferably an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane. For intranasal use, the powder may comprise a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

The pressurised container, pump, spray, atomizer, or nebuliser contains a solution or suspension of the compound comprising, for example, ethanol (optionally, aqueous ethanol) or a suitable alternative agent for dispersing, solubilising, or extending release of the compound, the propellant(s) as solvent and an optional surfactant, such as sorbitan trioleate, oleic acid, or an oligolactic acid.

Prior to use in a dry powder or suspension formulation, the drug product is micronised to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be achieved by any appropriate comminuting method, such as spiral jet milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form nanoparticles, high pressure homogenisation, or spray drying.

Capsules (made, for example, from gelatin or HPMC), blisters and cartridges for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the compound of the invention, a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as Hecine, mannitol, or magnesium stearate. The lactose may be anhydrous or in the form of the monohydrate, preferably the latter. Other suitable excipients include dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose and trehalose.

A suitable solution formulation for use in an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1µg to 20mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume may vary from 1µl to 100µl. A typical formulation may comprise a compound of the invention, propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride. Alternative solvents which may be used instead of propylene glycol include glycerol and polyethylene glycol.

Suitable flavours, such as menthol and levomenthol, or sweeteners, such as saccharin or saccharin sodium, may be added to those formulations of the invention intended for inhaled/intranasal administration.

Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or modified release using, for example, poly(DL-lactic-

30

coglycolic acid) (PGLA). Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

In the case of dry powder inhalers and aerosols, the dosage unit is determined by means of a valve which delivers a metered amount. Units in accordance with the invention are typically arranged to administer a metered dose or "puff" containing from 1µg to 10mg of the compound of the invention. The overall daily dose will typically be in the range 1µg to 200mg which may be administered in a single dose or, more usually, as divided doses throughout the day.

The compounds of the invention may be administered rectally or vaginally, for example, in the form of a suppository, pessary, or enema. Cocoa butter is a traditional suppository base, but various alternatives may be used as appropriate.

Formulations for rectal/vaginal administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

The compounds of the invention may also be administered directly to the eye or ear, typically in the form of drops of a micronised suspension or solution in isotonic, pH-adjusted, sterile saline. Other formulations suitable for ocular and aural administration include ointments, biodegradable (e.g. absorbable gel sponges, collagen) and non-biodegradable (e.g. silicone) implants, wafers, lenses and particulate or vesicular systems, such as niosomes or liposomes. A polymer such as cross-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer, for example, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methyl cellulose, or a heteropolysaccharide polymer, for example, gelatin gum, may be incorporated together with a preservative, such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis.

Formulations for ocular/aural administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted, or programmed release.

The compounds of the invention may be combined with soluble macromolecular entities, such as cyclodextrin and suitable derivatives thereof or polyethylene glycol-containing polymers, in order to improve their solubility, dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability for use in any of the aforementioned modes of administration.

31

Drug-cyclodextrin complexes, for example, are found to be generally useful for most dosage forms and administration routes. Both inclusion and non-inclusion complexes may be used. As an alternative to direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, *i.e.* as a carrier, diluent, or solubiliser. Most commonly used for these purposes are alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins, examples of which may be found in International Patent Applications Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148.

Inasmuch as it may be desirable to administer a compound of the invention in combination with another therapeutic agent, for example, for the purpose of treating a particular disease or condition, it is within the scope of the present invention that two or more pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of the invention, may conveniently be combined in the form of a kit suitable for coadministration of the compositions.

Thus the kit of the invention comprises two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof, and means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is the familiar blister pack used for the packaging of tablets, capsules and the like.

The kit of the invention is particularly suitable for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit typically comprises directions for administration and may be provided with a so-called memory aid.

For administration to human patients, having a weight of about 65 to 70kg, the total daily dose of a compound of the invention is typically in the range 1 to 10,000mg, such as 10 to 1,000mg, for example 25 to 500mg, depending, of course, on the mode of administration, the age, condition and weight of the patient, and will in any case be at the ultimate discretion of the physician. The total daily dose may be administered in single or divided doses.

Accordingly in another aspect the invention provides a pharmaceutical composition including a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof together with one or more pharmaceutically acceptable excipients, diluents or carriers.

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

In particular, the compounds of the invention have reduced inhibitory activity at the HERG potassium channel. Prolongation of the cardiac action potential duration (QT prolongation) has been identified as being due to action at the HERG potassium channel (Expert Opinion of Pharmacotherapy, 2, pp847-973, 2000). QT prolongation is known to have a potential liability to produce fatal cardiac arrhythmias of Torsades de Pointes (TdP). In providing compounds which exhibit further reduced inhibitory activity at the HERG potassium channel with comparable or improved pharmacokinetics, the invention provides compounds which are therapeutically effective CCR5 antagonists with further improved cardiac safety.

The compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts, solvates and derivatives may be administered alone or as part of a combination therapy. Thus included within the scope of the present invention are embodiments comprising coadministration of, and compositions which contain, in addition to a compound of the invention, one or more additional therapeutic agents. Such multiple drug regimens, often referred to as combination therapy, may be used in the treatment and prevention of any of the diseases or conditions mediated by or associated with CCR5 chemokine receptor modulation, particularly infection by human immunodeficiency virus, HIV. The use of such combination therapy is especially pertinent with respect to the treatment and prevention of infection and multiplication of the human immunodeficiency virus, HIV, and related pathogenic retroviruses within a patient in need of treatment or one at risk of becoming such a patient. The ability of such retroviral pathogens to evolve within a relatively short period of time into strains resistant to any monotherapy which has been administered to said patient is well known in the literature. A recommended treatment for HIV is a combination drug treatment called Highly Active Anti-Retroviral Therapy, or HAART. HAART combines three or more HIV drugs. Thus, the methods of treatment and pharmaceutical compositions of the present invention may employ a compound of the invention in the form of monotherapy, but said

33

methods and compositions may also be used in the form of combination therapy in which one or more compounds of the invention are coadministered in combination with one or more additional therapeutic agents such as those described in detail further herein.

- 5 In a further embodiment of the invention, combinations of the present invention include treatment with a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof, and one or more additional therapeutic agents selected from the following: HIV protease inhibitors (PIs), including but not limited to indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, lopinavir, amprenavir, atazanavir, tipranavir, AG1859 and TMC 114; non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), including but not limited to: nevirapine; delavirdine; capravirine; efavirenz; 5-[[3,5-Diethyl-1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]oxy]isophthalonitrile or pharmaceutically acceptable salts, solvates or derivatives thereof; 5-[[3-Cyclopropyl-1-(2-hydroxyethyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl]oxy]isophthalonitrile or pharmaceutically acceptable salts, solvates or derivatives thereof; GW-8248; GW-5634 and TMC125; nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), including but not limited to zidovudine, didanosine, zalcitabine, stavudine, lamivudine, abacavir, adefovir dipivoxil, tenofovir, emtricitabine and alovudine; other CCR5 antagonists, including but not limited to: N-[(1S)-3-[3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl]-4,4-difluorocyclohexanecarboxamide or pharmaceutically acceptable salts, solvates or derivatives thereof, methyl 1-endo-[8-[(3S)-3-(acetylamino)-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate or pharmaceutically acceptable salts, solvates or derivatives thereof, methyl 3-endo-[8-[(3S)-3-(acetamido)-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate or pharmaceutically acceptable salts, solvates or derivatives thereof, ethyl 1-endo-[8-[(3S)-3-(acetylamino)-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate or pharmaceutically acceptable salts, solvates or derivatives thereof,
- 35 Sch D, ONO4128, GW873140, AMD-887 and CMPD-167; agents which inhibit the interaction of gp120 with CD4, including but not limited to BMS806, BMS-

34

488043, 5-[(1S)-2-[(2R)-4-Benzoyl-2-methyl-piperazin-1-yl]-1-methyl-2-oxo-ethoxy]-4-methoxy-pyridine-2-carboxylic acid methylamide and 4-[(1S)-2-[(2R)-4-Benzoyl-2-methyl-piperazin-1-yl]-1-methyl-2-oxo-ethoxy]-3-methoxy-N-methyl-benzamide; other agents which inhibit the entry of HIV
5 into a target cell, including but not limited to enfuvirtide, T1249, PRO 542 and PRO 140; integrase inhibitors, including but not limited to L-870,810; and RNaseH inhibitors.

There is also included within the scope the present invention, combinations of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable
10 salt, solvate or derivative thereof, together with one or more additional therapeutic agents independently selected from the group consisting of proliferation inhibitors, e.g. hydroxyurea; immunomodulators, such as granulocyte macrophage colony stimulating growth factors (e.g. sargramostim), tachykinin receptor modulators (e.g. NK1 antagonists) and various forms of
15 Interferon or Interferon derivatives; other chemokine receptor agonists/antagonists such as CXCR4 antagonists (e.g. AMD-070); agents which substantially inhibit, disrupt or decrease viral transcription or RNA replication such as inhibitors of tat (transcriptional *trans* activator) or nef (negative regulatory factor); agents which substantially inhibit, disrupt or
20 decrease translation of one or more proteins expressed by the virus (including, but not limited to, down regulation of protein expression or antagonism of one or more proteins) other than reverse transcriptase, such as Tat or Nef;; agents which influence, in particular down regulate, CCR5 receptor expression; chemokines that induce CCR5 receptor internalisation such MIP-1 α , MIP-1 β ,
25 RANTES and derivatives thereof; and other agents that inhibit viral infection or improve the condition or outcome of HIV-infected individuals through different mechanisms.

Agents which influence (in particular down regulate) CCR5 receptor expression include immunosuppressants, such as calcineurin inhibitors
30 (e.g. tacrolimus and cyclosporin A); steroids; agents which interfere with cytokine production or signalling, such as Janus Kinase (JAK) inhibitors (e.g. JAK-3 inhibitors, including 3-[(3R,4R)-4-methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidin-1-yl]-3-oxo-propionitrile) and pharmaceutically acceptable salts, solvates or derivatives thereof; cytokine
35 antibodies (e.g. antibodies that inhibit the Interleukin-2 (IL-2) receptor, including basiliximab and daclizumab); and agents which interfere with cell activation or cell cycling, such as rapamycin.

35

There is also included within the scope the present invention, combinations of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof, together with one or more additional therapeutic agents which slow down the rate of metabolism of the compound of the invention, thereby leading to increased exposure in patients. Increasing the exposure in such a manner is known as boosting. This has the benefit of increasing the efficacy of the compound of the invention or reducing the dose required to achieve the same efficacy as an unboosted dose. The metabolism of the compounds of the invention includes oxidative processes carried out by P450 (CYP450) enzymes, particularly CYP 3A4 and conjugation by UDP glucuronosyl transferase and sulphating enzymes. Thus, among the agents that may be used to increase the exposure of a patient to a compound of the present invention are those that can act as inhibitors of at least one isoform of the cytochrome P450 (CYP450) enzymes. The isoforms of CYP450 that may be beneficially inhibited include, but are not limited to, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4. Suitable agents that may be used to inhibit CYP 3A4 include, but are not limited to, ritonavir, saquinavir or ketoconazole.

It will be appreciated by a person skilled in the art, that a combination drug treatment, as described herein above, may comprise two or more compounds having the same, or different, mechanism of action. Thus, by way of illustration only, a combination may comprise a compound of the invention and: one or more NRTIs; one or more NRTIs and a PI; one or more NRTIs and another CCR5 antagonist; a PI; a PI and an NNRTI; an NNRTI; and so on.

In addition to the requirement of therapeutic efficacy, which may necessitate the use of therapeutic agents in addition to the compounds of the invention, there may be additional rationales which compel or highly recommend the use of a combination of a compound of the invention and another therapeutic agent, such as in the treatment of diseases or conditions which directly result from or indirectly accompany the basic or underlying CCR5 chemokine receptor modulated disease or condition. For example, where the basic CCR5 chemokine receptor modulated disease or condition is HIV infection and multiplication it may be necessary or at least desirable to treat Hepatitis C Virus (HCV), Hepatitis B Virus (HBV), Human Papillomavirus (HPV), opportunistic infections (including bacterial and fungal infections), neoplasms, and other conditions which occur as the result of the immune-compromised state of the patient being treated. Other therapeutic agents may be used with the compounds of the invention, e.g., in order to provide immune

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

Accordingly, therapeutic agents for use in combination with the compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts, solvates and derivatives also include: interferons, pegylated interferons (e.g. peginterferon alfa-2a and peginterferon alfa-2b), lamivudine, ribavirin and emtricitabine for the treatment of hepatitis; antifungals such as fluconazole, fosfluconazole, itraconazole, and voriconazole; antibacterials such as azithromycin and clarithromycin; interferons, daunorubicin, doxorubicin, and paclitaxel for the treatment of AIDS related Kaposi's sarcoma; and cidofovir, fomivirsen, foscarnet, ganciclovir and valcyte for the treatment of cytomegalovirus (CMV) retinitis.

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

In the above-described combinations, the compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof and other therapeutic agent(s) may be administered, in terms of dosage forms, either separately or in conjunction with each other, and in terms of their time of administration, either simultaneously or sequentially. Thus, the administration of one component agent may be prior to, concurrent with, or subsequent to the administration of the other component agent(s).

Accordingly, in a further aspect the invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof and one or more additional therapeutic agents.

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

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

h = hour

min = minute

5 LRMS = low resolution mass spectrum

HRMS = high resolution mass spectrum

APCI+ = atmospheric pressure chemical ionisation

ESI+ = electrospray ionisation

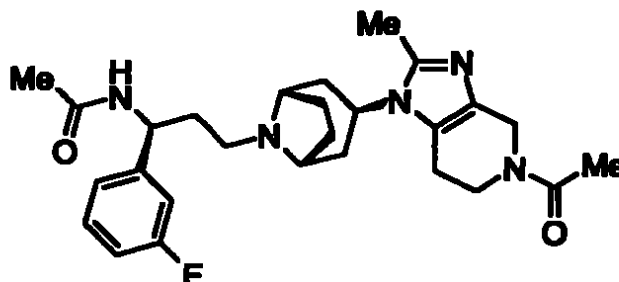
NMR = nuclear magnetic resonance

10 tic – thin layer chromatography

Me = methyl

Example 1

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



To a stirred solution of the amine *N*-{(1*S*)-3-[3-*endo*-(2-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl}acetamide (94mg, 0.21mmol) in dichloromethane (5ml), at room temperature, was added acetyl chloride (18μl, 0.26mmol) followed by *N,N*-di-*iso*-propylethylamine (45μl, 0.26mmol). After 15 hours the reaction mixture was diluted with dichloromethane (5ml) and water (5ml) and then passed through a phase separation cartridge. The organic component was concentrated by passing a stream of nitrogen over the solution and the resulting mixture was purified using a Mega Bond Elut^{Flash} Si cartridge (10g, Varian) eluting with dichloromethane:methanol:concentrated aqueous ammonia (95:5:0.5, by volume) to give the title compound as a white foam (80mg, 79%).

LRMS (electrospray): *m/z* [*M*+Na⁺] 504, [*MH*⁺] 482

Found C, 63.35; H, 7.32; N, 13.59. $C_{27}H_{33}N_5FO_2$. 0.5 CH_2Cl_2 requires C, 63.03; H, 7.12; N, 13.36.

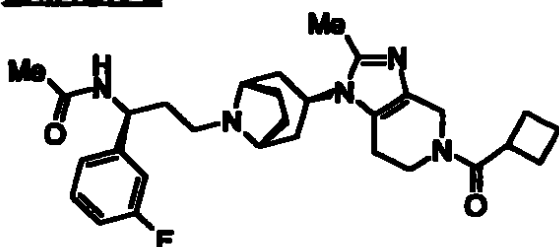
$[\alpha]_D -21.7^\circ$ (2.12mg/ml in MeOH)

5 Examples 2-3

These examples were prepared according to the method described above for Example 1 using *N*-[(1*S*)-3-[3-*endo*-(2-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl]acetamide and the corresponding compound of formula

10 (V). All LRMS was electrospray ionisation.

Example 2



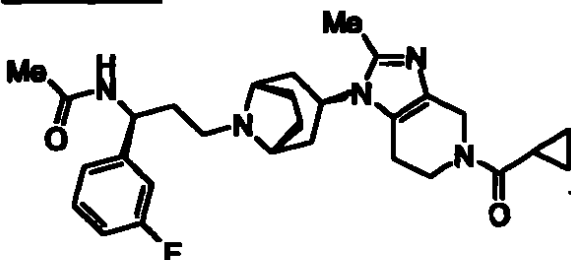
LRMS: m/z $[MH]^+$ 522

Found C, 67.01; H, 7.74; N, 12.94.

$C_{30}H_{40}FN_5O_2$. 0.1 H_2O requires C, 66.77; H, 7.84; N, 12.93%.

$[\alpha]_D -20.9^\circ$ (2.04mg/ml in MeOH)

Example 3



LRMS: m/z $[MH]^+$ 508

Found C, 66.53; H, 7.59; N, 13.23.

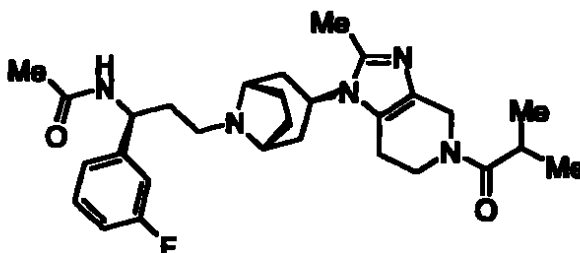
$C_{28}H_{38}FN_5O_2$. 0.1 H_2O requires C, 66.26; H, 7.67; N, 13.32%.

$[\alpha]_D -20.5^\circ$ (2.38mg/ml in MeOH)

Example 4

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

15



To a stirred solution of amine *N*-[(1*S*)-3-[3-*endo*-(2-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-

39

fluorophenyl)propyl)acetamide (19.9g, 45.3mmol) in tetrahydrofuran (500ml) was added triethylamine (7.0ml, 50.0mmol), followed by dropwise addition of isobutyryl chloride (5.3ml, 50.0mmol). After 1 hour a second portion of isobutyryl chloride was added dropwise (0.5ml, 5.0mmol). After 0.5 hour the reaction mixture was concentrated to approximately 300ml and ethylacetate (200ml) was added. The reaction mixture was washed with 10% aq. K_2CO_3 solution (200ml; w/v). The aqueous phase was separated and extracted with ethylacetate (100ml). The organic components were combined, washed with brine (100ml), dried ($MgSO_4$) and concentrated until a mobile oil was obtained which had just started to form a foam. The residue was dissolved in ethyl acetate (100ml) and heated to 90°C. Water (0.5ml) was added to the hot solution and the mixture was allowed to slowly cool to room temperature. The precipitate was collected by filtration, washed with ethyl acetate (50ml) and dried under reduced pressure to give the title compound as a white solid (20.9g, 90%).

LRMS: m/z [MH^+] 510

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ : 7.29-7.35 (1H, m), 7.12-7.14 (1H, m), 7.05-7.07 (1H, m), 6.92-6.97 (1H, m), 5.13-5.17 (1H, m), 4.52-4.63 (1H, m), 4.43-4.44 (2H, m), 3.78-3.89 (2H, m), 3.31-3.40 (2H, m), 2.90-3.06 (1H, m), 2.77-2.84 and 2.69-2.75 (2H, 2xm), 2.39-2.51 (2H, m), 2.36 and 2.35 (3H, 2xs), 2.20-2.30 (2H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 1.95 (3H, s), 1.84-1.90 (2H, m), 1.55-1.65 (4H, m), 1.08-1.11 and 1.04-1.06 (6H, 2xm). Rotamers.

Found C, 66.94; H, 7.92; N, 13.47. $C_{25}H_{40}FN_5O_2 \cdot 0.5 H_2O$.

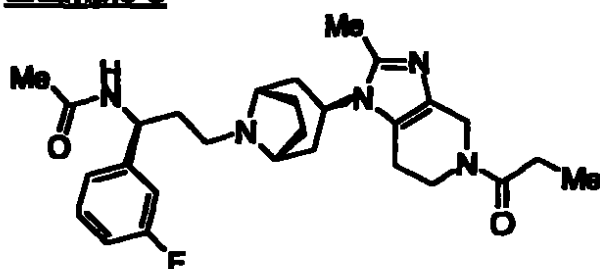
requires C, 67.16; H, 7.97; N, 13.50.

$[\alpha]_D -23.4^\circ$ (1.64mg/ml in MeOH)

Examples 5-7

These examples were prepared according to method described above for Example 1 using *N*-[(1*S*)-3-[3-*endo*-(2-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl)acetamide and the corresponding compound of formula (V). All LRMS was electrospray, except for Ex 6, which was atmospheric pressure chemical ionisation.

32
40

Example 5LRMS: m/z 496 [MH⁺]

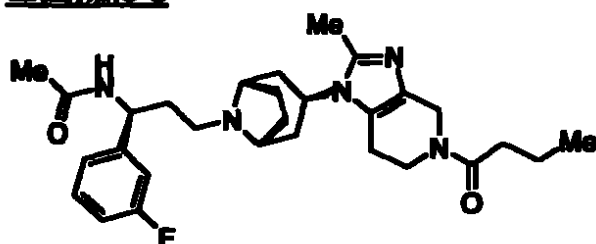
Found C, 67.47; H, 7.75; N, 14.06.

C₂₈H₃₈FN₅O₂ 0.15 H₂O requires

C, 67.49; H, 7.75; N, 14.05%.

[α]_D -21.5° (2.00mg/ml in MeOH)

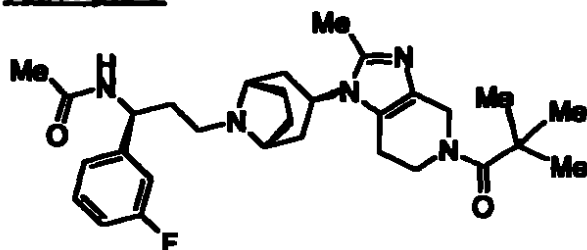
(NMR data follow at the table end)

Example 6LRMS 532 [M+Na⁺], 510 [MH⁺]

Found C, 65.69; H, 7.97; N, 13.06.

C₂₉H₄₀FN₅O₂ 0.1 H₂O requires C,

66.01; H, 8.02; N, 13.27%.

[α]_D -25.5° (2.14mg/ml in MeOH)**Example 7**LRMS (electrospray) 546 [M+Na⁺],
524 [MH⁺]

Found C, 65.50; H, 7.93; N, 12.45.

C₃₀H₄₂FN₅O₂ 0.15 H₂O requires

C, 65.43; H, 8.24; N, 12.72%.

[α]_D -28.2° (2.06mg/ml in MeOH)**Example 5 NMR**

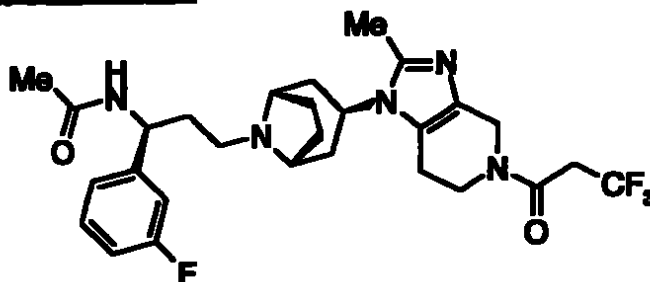
N-(1S)-3-[3-endo-(2-methyl-5-propionyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-
c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propylacetamide

- ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ: 7.31-7.37 (1H, m), 7.14-7.16 (1H, d), 7.06-7.10 (1H, m), 6.94-6.99 (1H, m), 5.14-5.21 (1H, m), 4.56-4.63 (1H, m), 4.40 and 4.45 (2H, 2 x s), 3.81-3.89 (1H, m), 3.75-3.80 (1H, m), 3.33-3.41 (2H, m), 2.78-2.86 (1H, m), 2.70-2.76 (1H, m), 2.40-2.54 (4H, m), 2.37 and 2.38 (3H, 2 x s), 2.23-2.30 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 1.98 (3H, s), 1.86-1.93 (2H, m), 1.57-1.67 (4H, m), 1.07-1.17 (3H, m). Rotamers.

41

Example 8

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



5

To a stirred solution of 3,3,3-trifluoropropionic acid (15 μ l, 1.71mmol) in dichloromethane (2ml) was added O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (65mg, 1.71mmol), triethylamine (47 μ l, 3.41mmol) followed by the amine N-((1S)-3-[3-endo-(2-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl]acetamide (50mg, 1.14mmol). The reaction mixture was heated at 30°C for 15 hours, concentrated by passing a stream of nitrogen over the solution, and purified by preparative HPLC (Phenomenex C₁₈ 15 x 10 cm 10 μ m column, 20 ml/min flow rate, 225 nm detection, mobile phase gradient 95:5 to 5:95 A:B, (A: 0.1% diethylamine in H₂O, B: MeCN)) to give the **title compound** as a gum (20mg).

10

15

LRMS (electrospray) 550 [MH⁺]

HRMS (electrospray). Found 550.2800. C₂₈H₃₈N₅F₄O₂ (MH⁺), requires 550.2800.

20

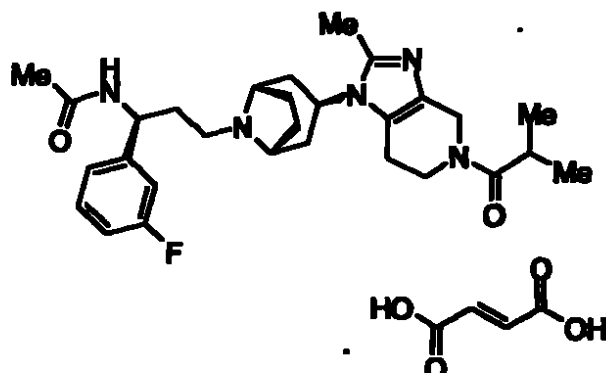
25

30

Example 9

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

5



To a solution of *N*-[(1*S*)-3-[3-endo-(5-isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl]acetamide (300mg, 0.59mmol) in tetrahydrofuran (2ml) at reflux was added a solution of fumaric acid (68mg, 0.59mmol) in hot ethanol (2ml) dropwise. After 48 hours tetrahydrofuran (2ml) was added and after a 48 hours the crystals were collected by filtration, washed with tetrahydrofuran (2ml) and air dried to give the title compound as a white powder (110 mg, 30%).

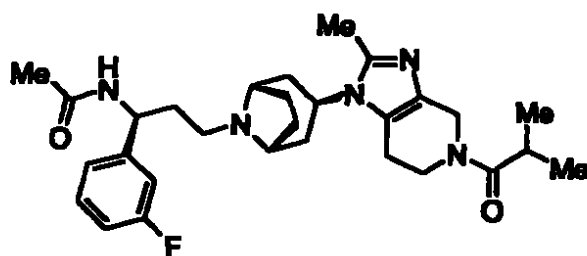
15

Found C, 62.04; H, 7.26; N, 10.70. $C_{33}H_{44}FN_5O_8 \cdot 0.75 H_2O$ requires C, 62.00; H, 7.17; N, 10.96.

Example 10

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

20



N-[(1*S*)-3-[3-endo-(2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl]acetamide (264.4g,

25

43

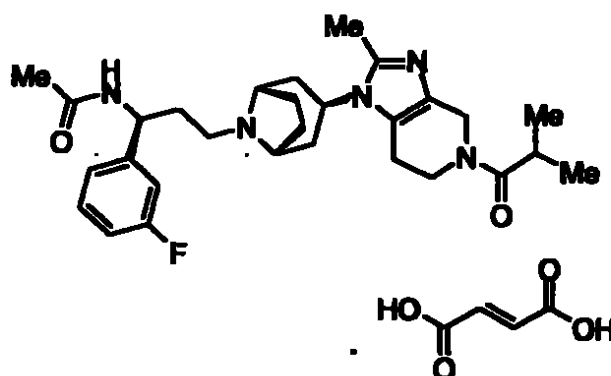
0.60mol) was added to propan-2-ol (2.67L), followed by potassium carbonate (92.7g, 0.67mol) and the result was cooled to 15°C. *iso*-Butyryl chloride (97.8g, 0.91mol) was then added over 10 minutes, maintaining a temperature below 25°C and after stirring for 10 minutes the reaction was complete. Potassium carbonate (267.2g) in water (2.40L) was then added and the resulting 2 phases separated. The aqueous layer was then extracted with ethyl acetate (2.67L) and the combined organics were washed with saturated aqueous sodium chloride (1.32L) and water (800mL), then concentrated under vacuum. The residue was diluted with ethyl acetate (1.07L) and concentrated again under vacuum. This redilution and concentration step was repeated and the resulting residue was treated with ethyl acetate until a total volume of 1.07L had been reached. This was cooled to 0-5°C, stirred for 2 hours, filtered and washed with cold ethyl acetate (2 x 130mL). The solid product was then dried in a vacuum oven at 50°C to give the title compound (269.8g, 0.53mol, 88.0%).

15

Example 11

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

20



N-((1*S*)-3-[3-*endo*-(5-*isobutyryl*-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl]acetamide (554.0g, 1.08mol) was added to propan-2-ol (13.85L), followed by fumaric acid (126.2g, 1.09mol) and the result was warmed to reflux and stirred for 20 minutes. This solution was then clarified by filtration at this temperature, before being concentrated under vacuum to a solvent volume of 4mL/g based on starting *N*-((1*S*)-3-[3-*endo*-(5-*isobutyryl*-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-

30

fluorophenyl)propyl]acetamide. This was cooled to 0-5°C, stirred for 2 hours, filtered and washed with cold propan-2-ol (2 x 550mL). The solid product was then dried in a vacuum oven at 50°C to give the title compound (495.8g, 0.79mols, 72.9%).

5

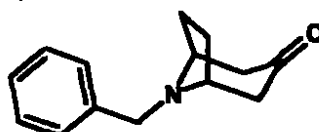
Example 12

The (D)-tartrate salt of *N*-((1*S*)-3-[3-*endo*-(5-isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl]acetamide was prepared according to method described above for the fumarate salt of Example 9 using *N*-((1*S*)-3-[3-*endo*-(5-isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl]acetamide and D-tartaric acid. The PXRD peak data are provided hereinbelow.

15

Preparation 1

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

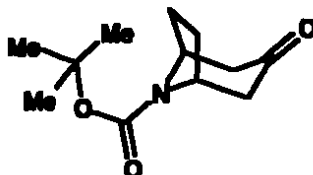


A solution of 2,5-dimethoxytetrahydrofuran (50 g, 378 mmol) in hydrochloric acid (0.025 N, 160 ml) was cooled to 0°C for 16 hours. Benzylamine hydrochloride (65 g, 453 mmol), ketomalonic acid (55 g, 377 mmol) and an aqueous solution of sodium acetate (300 ml, 0.69 M) were added and the reaction stirred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

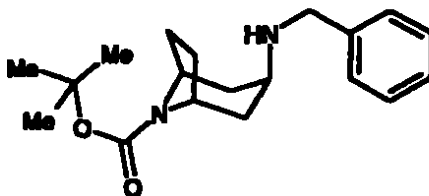
30

LRMS: m/z 216.3 (MH⁺).

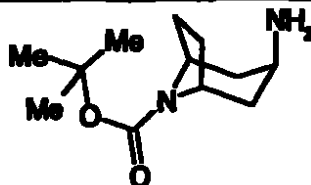
45

Preparation 2**tert-Butyl 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylate**

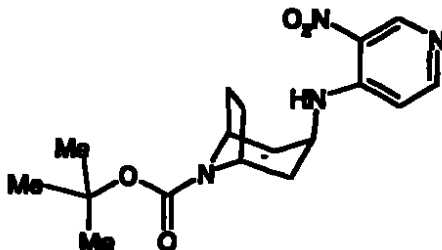
- A mixture of 8-benzyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-one (15.0 g, 69.7 mmol), di-
5 *tert*-butyl dicarbonate (18.2 g, 83.4 mmol) and 20% w/w palladium hydroxide
on carbon (3.0 g) in ethyl acetate (165 ml) was stirred for 4 hours at room
temperature under an atmosphere of hydrogen at 269 kPa. The mixture was
filtered through Arbocel® and the solvent removed under reduced pressure.
The residue was purified by column chromatography on silica gel using an
10 elution gradient of hexane : ether (100 : 0 to 50 : 50) to afford the title
compound as a colourless oil which crystallized on standing (16.2 g).
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ : 1.48 (9H, s), 1.60-1.68 (2H, m), 2.00-2.11 (2H,
m), 2.26-2.34 (2H, m), 2.48-2.82 (2H, m), 4.35-4.58 (2H, m) ppm.

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

- A solution of *tert*-butyl 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylate (10.0 g,
44.4 mmol), benzylamine (4.85 ml, 49.7 mmol) and sodium
20 triacetoxyborohydride (14.11 g, 66.6 mmol) was stirred for 16 hours at room
temperature in a mixture of glacial acetic acid : dichloromethane (1:9 v/v, 290
ml). The solvents were evaporated under reduced pressure and the residue
dissolved in ethyl acetate (200 ml), then washed with saturated aqueous
sodium carbonate solution (50 ml) and water (50 ml). The organic solution was
25 dried (MgSO₄), filtered and evaporated under reduced pressure. The residue
was purified by column chromatography on silica gel using an eluent of
dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia
(98 : 2 : 0.25) to afford the title compound as a white solid (7.00 g).
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ : 1.42-1.48 (11H, m), 1.52-1.61 (2H, m), 1.85-
30 2.19 (5H, m), 2.95-3.03 (1H, m), 3.74 (2H, s), 4.03-4.23 (2H, m), 7.20-7.26
(1H, m), 7.26-7.32 (4H, m) ppm.

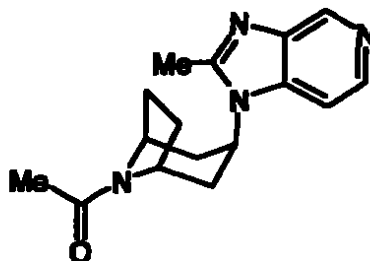
Preparation 4**tert-Butyl 3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate**

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

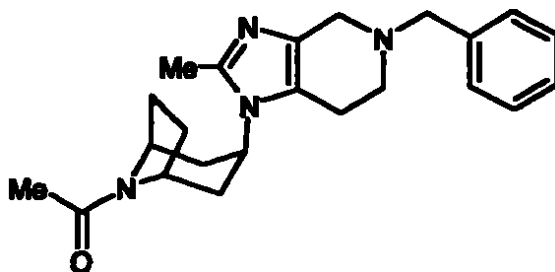
15 Preparation 5**tert-Butyl 3-endo-[(3-nitro-4-pyridinyl)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate**

- tert*-Butyl 3-amino-*endo*-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (3.0 g, 13.2 mmol), 4-ethoxy-3-nitropyridine hydrochloride (2.7 g, 13.2 mmol) and *N*-ethyl-*N,N*-diisopropylamine (1.89 g, 14.6 mmol) were dissolved in 1-methyl-2-pyrrolidinone (5 ml) and heated at 120 °C for 18 hours. The cooled reaction mixture was diluted with ethyl acetate (150 ml) and washed with water (3 x 50 ml), saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (50 ml) and brine
- 25 (30 ml). The organic layer was dried (MgSO₄) and the solvent removed by evaporation under reduced pressure. This residue was triturated with diethyl ether and filtered to afford the title compound as a yellow solid (1.5 g). LRMS: *m/z* 349 (*MH*⁺).

47

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

- 5 *tert*-Butyl 3-*endo*-[(3-nitro-4-pyridinyl)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (4.40 g, 12.6 mmol) and Iron powder (2.11 g, 37.8 mmol) were dissolved in glacial acetic acid (50 ml) and the mixture heated to 60 °C for two hours. Acetic anhydride (8 ml) was then added and the mixture heated to 140°C for 18 hours. The cooled reaction mixture was filtered through a pad of
- 10 Arbocel® and solvent was removed under reduced pressure. The residue was partitioned between dichloromethane (200 ml) and water (200 ml) and the mixture adjusted to pH 9 with 2 N aqueous sodium hydroxide solution. The mixture was again filtered through a pad of Arbocel® and the organic phase separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (100 ml)
- 15 and the combined organic extracts dried (MgSO₄). Solvent was evaporated under reduced pressure and the residue triturated with ethyl acetate, filtered and dried (MgSO₄) to give the title compound as a white solid (3.27 g). LRMS: m/z 285 (MH⁺).

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

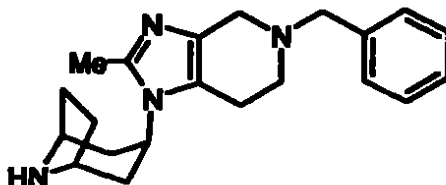
- 25 Benzyl bromide (1.78 g, 10.4 mmol) was added to a solution of 1-*endo*-(8-acetyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine (2.47 g, 8.7 mmol) in ethanol (20 ml) and the mixture stirred at room temperature for 48 hours. The reaction mixture was then cooled to -70 °C and sodium borohydride (0.33 g, 8.7 mmol) added portionwise over ten minutes. After one

48

hour at -70°C the reaction mixture was allowed to warm to -40°C then re-cooled to -70°C and further sodium borohydride (0.33 g, 8.7 mmol) added. After an additional hour at -70°C water (10 ml) was added and the reaction mixture allowed to warm to room temperature. The ethanol was evaporated under reduced pressure and the aqueous residue extracted with dichloromethane (3 x 25 ml). The combined organic extracts were dried (MgSO_4) and solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of ethyl acetate : methanol : diethylamine (100 : 0 : 2, by volume, changing to 98 : 2 : 2 then 95 : 5 : 2). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (2.23 g). LRMS: m/z 379 (MH^+).

Preparation 8

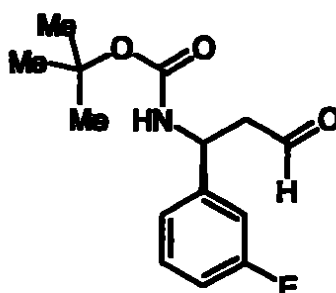
1-endo-(8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine



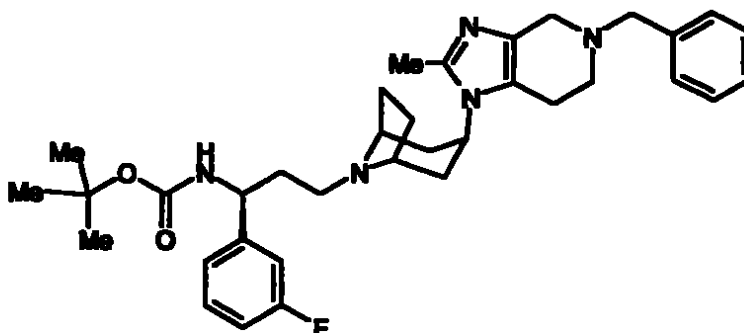
1-endo-(8-Acetyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine (2.23 g, 5.89 mmol) was dissolved in 6N aqueous hydrochloric acid (30 ml) and heated under reflux for 18 hours. The cooled reaction mixture was adjusted to pH10 by the addition of 2N aqueous sodium hydroxide solution and extracted with dichloromethane (2 x 50 ml). The combined organic extracts were dried (MgSO_4) and solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : diethylamine (100 : 0 : 0.5, by volume, changing to 93 : 7 : 1). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (1.47 g).

LRMS (electrospray) : m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 337.

49

Preparation 9**tert-Butyl (1S)-1-(3-fluorophenyl)-3-oxopropylcarbamate**

- 5 Diisobutylaluminium hydride (1 M in dichloromethane, 39 ml, 39 mmol) was cooled to -78°C and added dropwise to a solution of methyl (3S)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-(3-fluorophenyl)propanoate (WO0039125, p60, preparation 12) (5.4 g, 18.2 mmol) in dichloromethane (100ml) at -78°C . The reaction was stirred for 30 minutes at -78°C , then methanol (50 ml, pre-cooled to -78°C) was added. The reaction was stirred for 30 minutes, then 2 N hydrochloric acid (250 ml) added. The bi-phasic mixture was allowed to warm up to room temperature, the layers were separated, and the organic layer was dried (MgSO_4), filtered and evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a clear, colourless oil, 4.8 g.
- 10
- 15 LRMS: m/z 268.1 (MH^+).

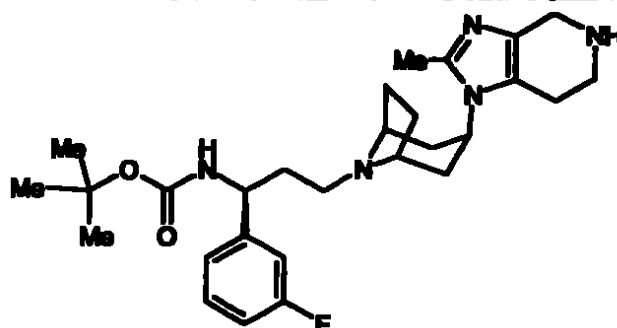
Preparation 10**tert-Butyl (1S)-3-[3-endo-(5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propylcarbamate**

- 20 Acetic acid (0.39 g, 6.4 mmol) was added to a stirred solution of 1-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine (2.16 g, 6.4 mmol) and tert-butyl (1S)-1-(3-fluorophenyl)-3-oxopropylcarbamate (2.06 g, 7.7 mmol) dissolved in dichloromethane (25 ml) under nitrogen at room temperature. Sodium triacetoxyborohydride (1.63 g, 7.7 mmol) was then added and the reaction was held at room temperature for
- 25

- 2 hours. The reaction mixture was partitioned between saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (50 ml) and dichloromethane (50 ml). The organic phase was removed and the aqueous phase was washed with dichloromethane (50 ml). The combined organic phases were dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (99 : 1 : 0.1, by volume, changing to 96 : 4 : 0.4). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (2.56 g).
- LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 588.

Preparation 11

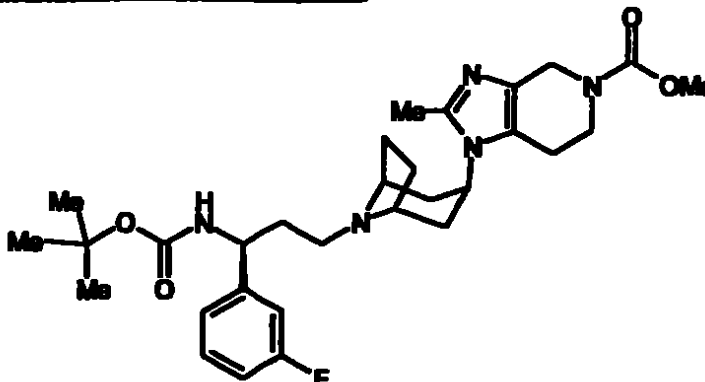
tert-Butyl (1S)-3-[3-endo-(2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propylcarbamate



- A mixture of *tert*-butyl (1S)-3-[3-endo-(5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propylcarbamate (2.55 g, 4.34 mmol), ammonium formate (2.73 g, 43.4 mmol) and 20% w/w palladium hydroxide on carbon (0.25 g) in ethanol (35 ml) was heated to 60°C. After one hour additional ammonium formate (0.63 g, 10.1 mmol) was added and heating continued at 60 °C for a further two hours. The cooled reaction mixture was then filtered through Arbocel[®] and the filtrate evaporated under reduced pressure. The residue was partitioned between dichloromethane (100 ml) and saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (50 ml), the organic phase separated and washed with water (30 ml). The organic layer was dried (MgSO₄) and solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (99 : 1 : 0.1 changing to 93 : 7 : 1) to afford the title compound as a white foam (1.50 g).
- LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 498.

Preparation 12

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

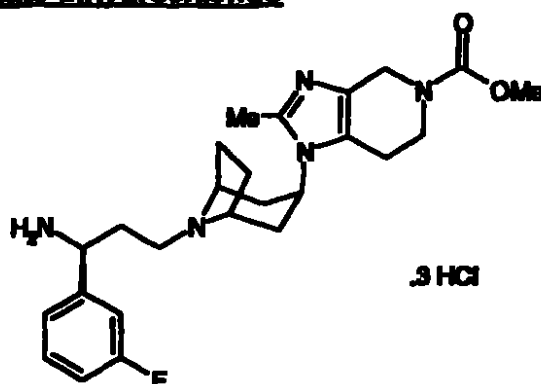


Methyl chloroformate (0.167 g, 1.76 mmol) was added to a solution of *tert*-butyl (1*S*)-3-[3-*endo*-(2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propylcarbamate (0.80 g, 1.60 mmol) in dichloromethane (10 ml) under nitrogen at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 1.5 hours and then washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (10 ml). The organic phase was removed and the aqueous layer extracted with more dichloromethane (2 x 10 ml). The combined dichloromethane extracts were dried (MgSO₄) and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent mixture of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (99 : 1 : 0.1 changing to 93 : 7 : 1) to afford the title compound as a white foam (0.84 g).

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 556.

Preparation 13

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



5

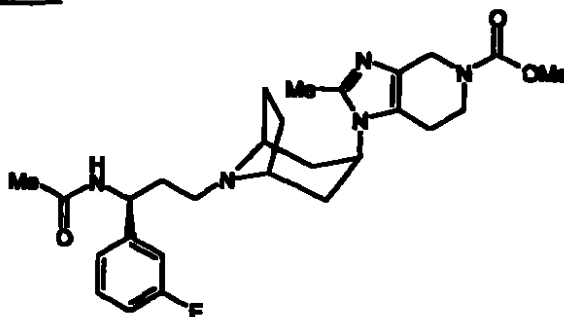
Hydrogen chloride gas was bubbled through a solution of methyl 1-endo-(8-[(3S)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate (0.83 g, 1.50 mmol) in dichloromethane (15 ml) at 0 °C until the solution was saturated. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature and stirred for one hour. Solvent was evaporated under reduced pressure and the residue suspended in dichloromethane (10 ml). This process was repeated three times to give the title compound as a white solid (0.82 g).

15 LRMS (electrospray) : m/z $[M+H]^+$ 456.

Preparation 14

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

20

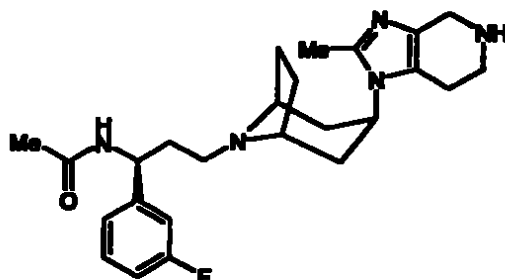


Acetyl chloride (0.062 g, 0.79 mmol) was added to a solution of methyl 1-endo-(8-[(3S)-3-amino-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate

trihydrochloride (0.409 g, 0.72 mmol) and triethylamine (0.33 g, 3.25 mmol) dissolved in dichloromethane (10 ml) under nitrogen at room temperature and the reaction mixture stirred for 2 hours. The solution was then washed with water (10 ml), 1 N sodium hydroxide solution (10 ml) and brine (10 ml). The organic phase was separated, dried (MgSO₄) and solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (99 : 1 : 0.1, by volume, changing to 97 : 3 : 0.3). Product containing fractions were evaporated to afford the title compound as a white foam (0.24 g).
 LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 498.

Preparation 15

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

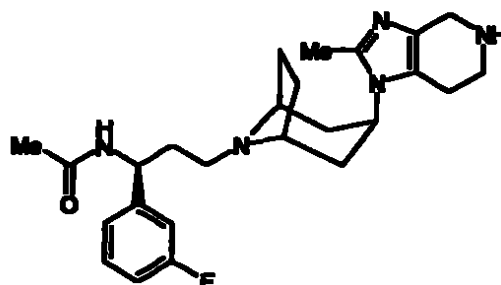


To a stirred solution of Methyl 1-endo-(8-((3S)-3-(acetylamino)-3-(3-fluorophenyl)propyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate (13.27g, 26.7mmol) in propan-2-ol (80ml) was added 2M aqueous sodium hydroxide solution (120ml) and the mixture was heated at reflux for 48 hours. After cooling to room temperature the mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 200ml). The combined organic components were washed with brine (150ml), dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude product mixture was purified by flash column chromatography eluting with dichloromethane:methanol:concentrated aqueous ammonia (90:10:1 then 80:20:1, by volume) to give the title compound as a white foam (8.54g, 73%).
 LRMS (atmospheric pressure chemical ionisation): m/z [MH]⁺ 440

54

Preparation 16

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



5

Methyl 1-endo-(8-[(3S)-3-(acetylamino)-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate (L)-tartrate (WO 03/084954, Example 46) (898g, 1.39mol) was added to dichloromethane (4.5L) and water (4.5L). Aqueous sodium hydroxide (10M, 450mL) was then added and the result was stirred for 15 minutes. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with further dichloromethane (2.25L). The combined organics were then concentrated and the resulting oil was dissolved in propan-2-ol (4.5L). Aqueous sodium hydroxide (2M, 6.93L, 13.9mol) was then added and the biphasic mixture was heated at reflux for 65 hours. After cooling to room temperature, the phases were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4.5L). The combined organics were then washed with saturated aqueous sodium chloride (4.5L) and concentrated under vacuum. The residue was diluted with ethyl acetate (9L) and concentrated once again under vacuum. Finally, more ethyl acetate (4.5L) was added and the resulting slurry was stirred at 0-5°C for 1 hour, filtered and washed with cold ethyl acetate (2 x 450mL). The solid product was then dried in a vacuum oven at 40°C to afford the title compound (547.2g, 1.24mol, 89.8%). The LRMS data for the title compound was identical to the title compound of Preparation 15.

Biological Data

The ability of the compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts, solvates and derivatives to modulate chemokine receptor activity is demonstrated by methodology known in the art, such as by using the assay for CCR5 binding following procedures disclosed in Combadiere *et al.*, J. Leukoc. Biol., 60, 147-52 (1996); and/or by using the intracellular calcium

30

35
SS

moblisation assays as described by the same authors. Cell lines expressing the receptor of interest include those naturally expressing the receptor, such as PM-1, or IL-2 stimulated peripheral blood lymphocytes (PBL), or a cell engineered to express a recombinant receptor, such as CHO, 300.19, L1.2 or
5 HEK-293.

The compound of Example 4 when tested using the assay for CCR5 binding according to Combadiere *et al* (*ibid*) had IC₅₀ values of 7.5nM (MIP-1 α), 7.3nM (MIP-1 β) and 6.7nM (RANTES).

The compound of Example 5 when tested using the assay for CCR5
10 binding according to Combadiere *et al* had IC₅₀ values of 2.7nM (MIP-1 α), 2.4nM (MIP-1 β) and 1.9nM (RANTES).

All the Examples, when tested using the assay for intracellular calcium mobilisation according to Combadiere *et al* (*ibid*) were potent antagonists with IC₅₀ values of less than 100nM (MIP-1 β).

15 The pharmacological activity of the compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts, solvates and derivatives is further demonstrated using a gp160 induced cell-cell fusion assay to determine the IC₅₀ values of compounds against HIV-1 fusion. The gp160 induced cell-cell fusion assay uses a HeLa P4 cell line and a CHO-Tat10 cell line.

20 The HeLa P4 cell line expresses CCR5 and CD4 and has been transfected with HIV-1 LTR- β -Galactosidase. The media for this cell line is Dulbecco modified eagle's medium(D-MEM) (without L-glutamine) containing 10% foetal calf serum (FCS), 2mM L-glutamine penicillin/streptomycin (Pen/Strep; 100U/mL penicillin + 10mg/mL streptomycin), and 1 μ g/ml
25 puromycin.

The CHO cell line is a Tat (transcriptional *trans* activator)-expressing clone from a CHO JRR17.1 cell line that has been transfected with pTat puro plasmid. The media for this cell line is rich medium for mammalian cell culture originally developed at Roswell Park Memorial Institute RPMI1640 (without L-
30 glutamine) containing 10% FCS, 2mM L-glutamine, 0.5 mg/ml Hygromycin B and 12 μ g/ml puromycin. The CHO JRR17.1 line expresses gp160 (JRFL) and is a clone that has been selected for its ability to fuse with a CCR5/CD4 expressing cell line.

35 Upon cell fusion, Tat present in the CHO cell is able to transactivate the HIV-1 long terminal repeat (LTR) present in the HeLa cell leading to the expression of the β -Galactosidase enzyme. This expression is then measured using a Fluor Ace™ β -Galactosidase reporter assay kit (Bio-Rad cat no. 170-

3150). This kit is a quantitative fluorescent assay that determines the level of expression of β -galactosidase using 4-methylumbelliferol-galactopyranoside (MUG) as substrate. β -Galactosidase hydrolyses the fluorogenic substrate resulting in release of the fluorescent molecule 4-methylumbelliferone (4MU).

- 5 Fluorescence of 4-methylumbelliferone is then measured on a fluorometer using an excitation wavelength of 360nm and emission wavelength of 460nm.

Compounds that inhibit fusion will give rise to a reduced signal and, following solubilisation in an appropriate solvent and dilution in culture medium, a dose-response curve for each compound can be used to calculate IC_{50} values.

All the compounds of the Examples of the invention have IC_{50} values, according to the above method, of less than 10nM. The compounds of Examples 1 and 5 have, respectively, IC_{50} values of 130 and 120 pm.

15 Powder X-Ray Diffraction (PXRD) Data

All PXRD patterns were collected on a Bruker D5000 Powder Diffractometer over the 2-theta angular range 2 - 55° with a 0.02° step size. The specimen was rotated whilst being irradiated with copper K-alpha1 X-rays (Wavelength = 1.5046 Angstroms) filtered with a graphite monochromator ($\lambda = 0.15405$ nm) with the X-ray tube operated at 40 kV/40mA. The diffractometer was calibrated with a standard quartz sample before and after the data collection for each sample.

- 25 The main peaks (In degrees 2-theta) of the PXRD patterns for Examples 10, 11 and 12 are illustrated in the following tables:

Table 1: The PXRD peak data for *N*-[(1*S*)-3-[3-*endo*-(5-isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl]acetamide.

Angle (° 2-theta)	Intensity (%)	Angle (° 2-theta)	Intensity (%)	Angle (° 2-theta)	Intensity (%)
8.1	90.5	17.0	49.6	24.1	35.8
9.0	20.9	17.8	80.7	24.8	29.5
9.8	12.8	18.3	67.4	25.4	38.0

37
57

10.7	89.1	18.6	43.6	25.6	34.6
11.3	39.8	18.9	48.3	28.2	43.0
12.3	100.0	19.9	39.2	27.0	21.3
13.1	24.2	20.5	48.3	27.9	28.6
14.1	67.3	21.0	43.6	28.9	25.5
14.5	19.4	21.5	50.4	29.4	24.6
15.8	55.4	22.5	51.4	30.0	21.7
16.3	49.9	23.1	46.1	35.9	18.9
16.6	48.5	23.3	54.9		

Table 2: The PXRD peak data for *N*-((1*S*)-3-[3-*endo*-(5-isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl)acetamide fumarate.

5

Angle (° 2-theta)	Intensity (%)	Angle (° 2-theta)	Intensity (%)	Angle (° 2-theta)	Intensity (%)
6.7	38.6	19.1	18.2	25.0	12.9
10.0	34.1	19.6	77.8	25.5	10.1
10.2	17.7	20.1	10.2	28.7	17.6
10.4	36.2	20.6	65.2	28.3	24.1
10.9	16.2	20.8	23.4	28.6	13.6
12.8	13.1	21.1	42.3	29.0	10.1
13.6	10.1	22.2	20.2	29.7	19.0
16.7	100.0	22.6	24.1	30.0	12.8
17.0	16.1	22.9	37.0	31.0	11.0
17.6	32.0	23.4	12.3	33.0	15.2
18.2	31.1	24.6	14.3	34.6	13.2
18.4	77.8				

58
58

Table 3: The PXRD peak data for *N*-{(1*S*)-3-[3-*endo*-(5-isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl}acetamide (D)-tartrate.

Angle (° 2-theta)	Intensity (%)	Angle (° 2-theta)	Intensity (%)	Angle (° 2-theta)	Intensity (%)
5.0	12.5	16.6	42.4	28.0	21.2
6.9	58.6	17.1	100.0	29.1	25.7
9.0	17.1	18.0	65.1	29.7	21.6
9.2	10.9	18.5	50.0	30.9	17.2
10.0	14.6	19.0	27.1	32.1	21.0
10.4	17.3	19.5	23.9		
11.0	15.1	20.0	31.5		
12.4	14.5	20.8	30.6		
13.6	12.5	21.2	42.2		
14.4	13.7	21.4	39.0		
14.8	10.1	22.5	41.6		
16.4	41.3	25.0	15.8		

5

A PXRD pattern simulation for *N*-{(1*S*)-3-[3-*endo*-(5-isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl}acetamide fumarate involving 2-theta angles, d spacings and relative intensities was calculated from its single crystal structure using the "Reflex Powder Diffraction" module of Accelrys Materials Studio™ [version 2.2]. Pertinent simulation parameters were:

10

- Wavelength = 1.540562 Å (Cu Kα)
- Polarisation Factor = 0.5
- 15 Pseudo-Voigt Profile (U = 0.01, V = -0.001, W = 0.002)

The main peaks (in degrees 2-theta) of the simulated PXRD pattern for *N*-{(1*S*)-3-[3-*endo*-(5-isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl}acetamide fumarate are listed in table 4.

20

59
59

Table 4: Simulated PXRD peak data for *N*-(1*S*)-3-[3-*endo*-(5-isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl]acetamide fumarate.

Angle (° 2-theta)	Intensity (%)	Angle (° 2-theta)	Intensity (%)
6.7	59.4	19.8	98.3
10.0	64.5	20.8	56.8
10.5	67.7	21.1	45.1
11.0	26.8	22.2	13.8
12.8	12.7	22.5	16.1
13.8	17.0	22.9	39.1
16.7	93.8	23.4	10.0
17.0	19.8	26.8	11.2
17.7	32.3	28.3	15.5
18.2	30.0	28.6	10.8
18.5	100.0	29.7	14.1
19.1	15.4	30.0	11.8

5

Differential Scanning Calorimetry Data

All DSC data were collected on a Perkin Elmer PYRIS Diamond DSC with autosampler, with a gas flow of nitrogen. Samples were placed in 50µl aluminium pans with holes and lids and heated from 10-300°C at a rate of 20°C min⁻¹.

10

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

15

Sample size 3.016mg
Endotherm peak at 118°C - melt

20

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

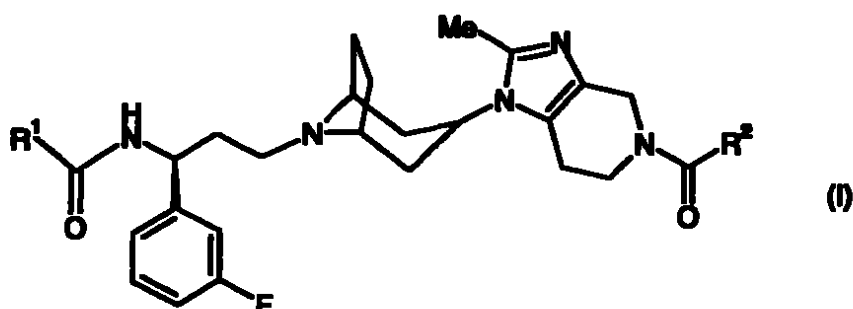
- 5 Sample size 2.905mg
Endotherm peak at 219°C - melt
Endotherm event at 228°C
Exotherm event at 246°C

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

- Sample size 2.979mg
15 Endotherm peak at 217°C - melt

Claims

1. A compound of formula (I)



5

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

R^1 is C_1 - C_8 alkyl; and

R^2 is C_1 - C_8 alkyl or C_3 - C_7 cycloalkyl, wherein said alkyl is optionally substituted by CF_3 .

10

2. A compound as claimed in claim 1 wherein R^1 is C_1 - C_4 alkyl.

3. A compound as claimed in claim 1 or 2 wherein R^1 is methyl.

15

4. A compound as claimed in any of claims 1 to 3 wherein R^2 is C_1 - C_4 alkyl optionally substituted by CF_3 .

5. A compound as claimed in any preceding claim wherein R^2 is methyl, ethyl or i-propyl.

20

6. A compound as claimed in any of claims 1 to 3 wherein R^2 is cyclopropyl or cyclobutyl.

7. A compound as claimed in claim 1 which is selected from:

- 25 N -{(1*S*)-3-[3-*endo*-(5-Acetyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl}acetamide;
 N -{(1*S*)-3-[3-*endo*-(5-Cyclobutanecarbonyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl}acetamide;
 30 N -{(1*S*)-3-[3-*endo*-(5-Cyclopropanecarbonyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl}acetamide;

- N*-((1*S*)-3-[3-*endo*-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl]acetamide;
N-((1*S*)-3-[3-*endo*-(2-Methyl-5-propionyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl]acetamide;
5 *N*-((1*S*)-3-[3-*endo*-(5-Butyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl]acetamide;
N-((1*S*)-3-[3-*endo*-(2-Methyl-5-(2,2-dimethyl-propionyl)- 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl]acetamide;
10 *N*-((1*S*)-3-[3-*endo*-(2-Methyl-5-(3,3,3-trifluoro-propionyl)- 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl]acetamide;

and pharmaceutically acceptable salts, solvates or derivatives thereof.

15

8. A pharmaceutical composition including a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof, according to any preceding claim, together with one or more pharmaceutically acceptable
20 excipients, diluents or carriers.

9. A pharmaceutical composition according to claim 8 including one or more additional therapeutic agents.

- 25 10. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof according to any of claims 1 to 7 for use as a medicament.

11. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof according to any of claims 1 to 7 for the treatment
30 of a disorder in which the modulation of CCR5 receptors is implicated.

12. A compound according to claim 11 wherein the disorder is HIV, a retroviral infection genetically related to HIV, AIDS, or an inflammatory disease.

- 35 13. A compound according to claim 11 wherein the disorder is multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, or graft rejection.

14. A compound according to claim 11 wherein the disorder is inflammatory bowel disease; endometriosis; type I diabetes; renal diseases; fibrosis; chronic pancreatitis; inflammatory lung conditions; encephalitis; chronic heart failure; ischaemic heart disease; psoriasis; stroke; obesity; CNS diseases; anaemia; restenosis; atherosclerotic plaque; atopic dermatitis; chronic pancreatitis; cancer; pain; or stress response resulting from surgery, infection, injury or other traumatic insult.

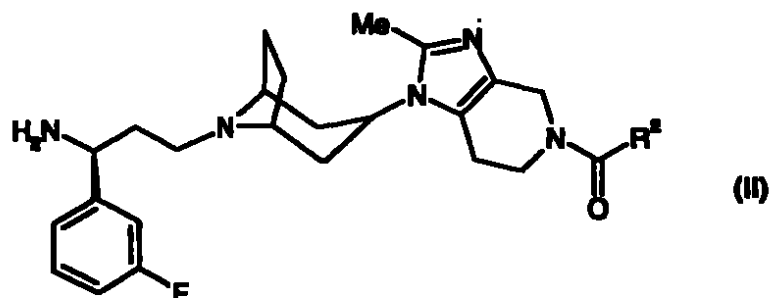
15. A compound according to claim 11 wherein the disorder is HBV, HCV, plague, pox virus, toxoplasmosis, mycobacterium, *trypanosoma*, pneumonia, or cytosporidiosis.

16. Use of a compound of formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof according to any one of claims 1 to 7 for the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder in which the modulation of CCR5 receptors is implicated.

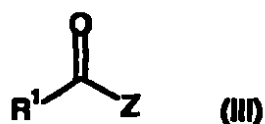
17. A method of treatment of a mammal suffering from a disorder in which the modulation of CCR5 receptors is implicated which comprises treating said mammal with an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof according to any of claims 1 to 7.

18. A process for preparing a compound of the formula (I) or a salt, solvate or
25 pharmaceutically acceptable derivative thereof according to any of claims 1 to
7, which comprises:

(A) reacting a compound of formula (II)



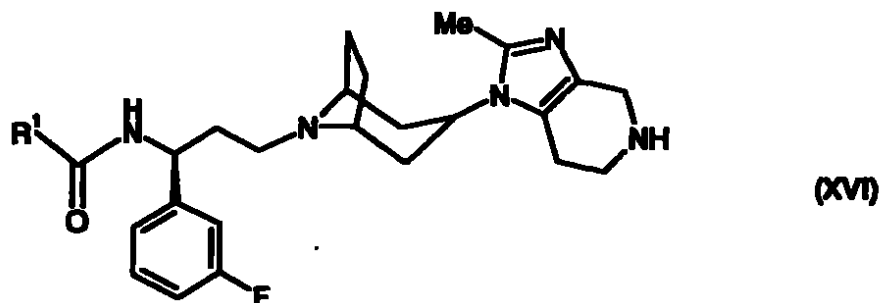
with a compound of formula (III)



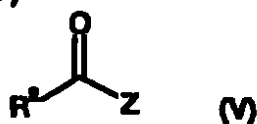
under conventional carboxylic acid/amine coupling conditions;

(B) reacting a compound of formula (XVI)

5



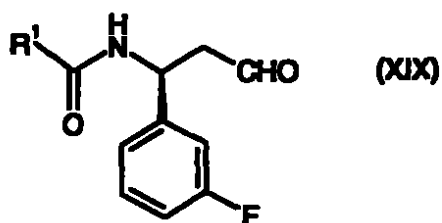
with a compound of formula (V)



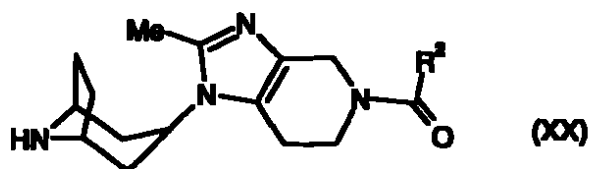
under conventional carboxylic acid/amine coupling conditions;

10

(C) Reductive amination of an aldehyde of formula (XIX)



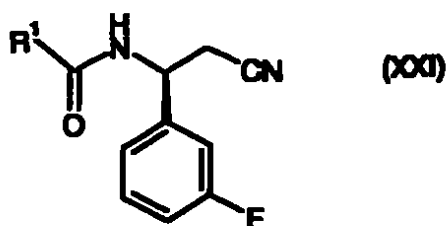
15 with an amine of formula (XX)



under conventional conditions;

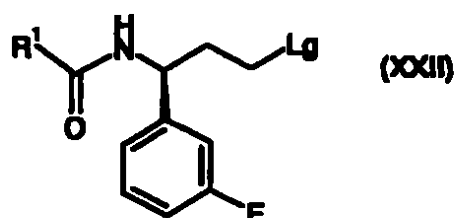
20

(D) reductive amination of a nitrile of formula (XXI)



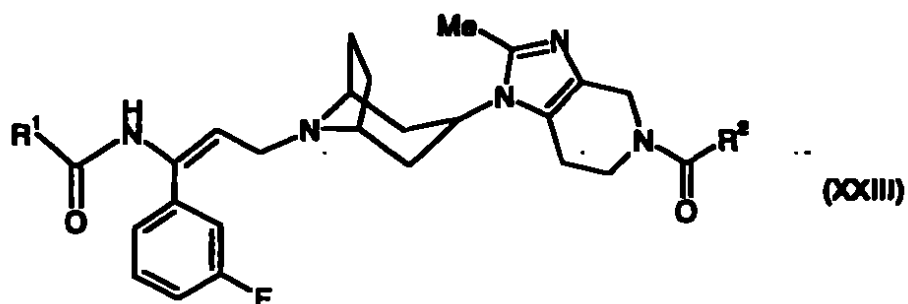
with an amine of formula (XX) under conventional conditions;

- 5 (E) alkylation of an amine of formula (XX) or a salt thereof with a compound of formula (XXII)



- 10 under conventional alkylation conditions;

(F) asymmetric reduction of an enamide of formula (XXIII)



15

under conventional reduction conditions; or

(G) reacting the amine of formula (II), or a metal salt thereof (i.e. a deprotonated form) with an ester of formula (XXIV)

20



under conventional conditions;

wherein R^1 and R^2 are as defined in claim 1 for a compound of formula (I), Lg is a leaving group appropriate to aliphatic nucleophilic substitution and EsGp is an ester-forming group.

- 5 19. A compound of formula (II), (IV), (VI), (VII), (XVI), (XVII), (XVIII), (XX) or (XXII).

Derivados de tropano

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

Más particularmente, la presente invención se refiere al uso de derivados
5 de 8-azabicyclo[3.2.1]octano en el tratamiento de una variedad de trastornos, incluyendo aquellos en los que está implicada la modulación, en particular el antagonismo, de receptores CCR5 de quimioquina. En consecuencia, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de VIH, tal como VIH-1, e infecciones retrovirales relacionadas genéticamente (y el síndrome de
10 inmunodeficiencia adquirido resultante, SIDA) y enfermedades inflamatorias.

El nombre "quimioquina" es una contracción de "citoquinas quimiotácticas". Las quimioquinas comprenden una gran familia de proteínas que tienen en común importantes rasgos estructurales y que tienen la capacidad de atraer leucocitos. Como factores quimiotácticos de leucocitos, las
15 quimioquinas desempeñan un papel indispensable en la atracción de los leucocitos a diversos tejidos del cuerpo, un proceso que es esencial tanto para la inflamación como para la respuesta del cuerpo a la infección. Debido a que las quimioquinas y sus receptores son cruciales para la patofisiología de enfermedades inflamatorias e infecciosas, los agentes que son activos en la
20 modulación, preferiblemente el antagonismo, de la actividad de las quimioquinas y sus receptores, son útiles en el tratamiento terapéutico de dichas enfermedades inflamatorias e infecciosas.

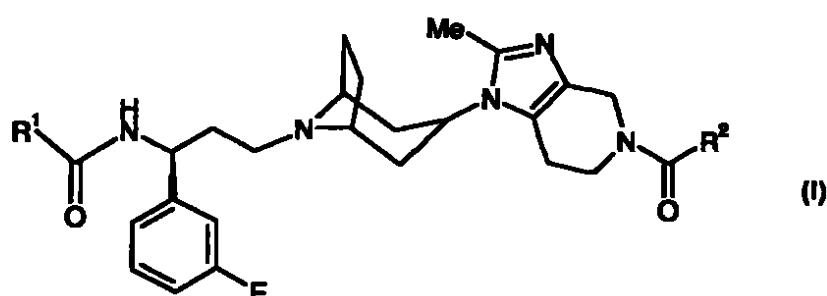
El receptor de quimioquina CCR5 es de particular importancia en el contexto de tratar enfermedades inflamatorias e infecciosas. El CCR5 es un
25 receptor de quimioquinas, especialmente de las proteínas inflamatorias de

68

macrófagos (MIP) designadas MIP-1 α y MIP-1 β , y de una proteína que se regula tras la activación y se expresa y secreta en células T normales (RANTES).

Los inventores han encontrado ahora un grupo de compuestos que son moduladores tanto potentes como selectivos, en antagonistas particulares, del receptor CCR5.

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



o una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R¹ es alquilo C₁-C₆; y

R² es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con CF₃.

El término alquilo como grupo o parte de un grupo incluye grupos de cadena lineal y ramificada. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y *tert*-butilo. La expresión "cicloalquilo C₃-C₇" significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

En una realización, R¹ es alquilo C₁-C₄.

En una realización adicional, R¹ es metilo.

69 29

En una realización adicional, R^2 es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con CF_3 .

En una realización adicional, R^2 es ciclopropilo o ciclobutilo.

En una realización adicional, R^2 es metilo, etilo o isopropilo.

5 Se ha de entender que la invención cubre todas las combinaciones de realizaciones de la invención como se describen anteriormente en la presente memoria, consistentes con la definición de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (I) y sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos
10 (incluyendo dichos derivados complejos, profármacos y compuestos marcados isotópicamente, así como sales y solvatos de los mismos). En una realización adicional, los compuestos de la invención son los compuestos de fórmula (I) y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular los compuestos de fórmula (I). Ha de entenderse que los compuestos
15 anteriormente citados de la invención incluyen polimorfos e isómeros de los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido y base de los mismos.

Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos
20 que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato, bisulfato, borato, bromuro, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzoato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato,
25 mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato,

palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Las sales de base adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen sales de aluminio, arginina, benztatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc,

Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

10 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante uno o más de tres procedimientos:

- (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido deseado;
- (ii) retirando un grupo protector lábil ante ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I), o mediante apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo una lactona o lactama, utilizando el ácido deseado; o
- (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (I) en otra mediante reacción con un ácido apropiado o mediante una columna de intercambio iónico adecuada.

20 Las tres reacciones se llevan a cabo típicamente en solución. La sal puede precipitar de la solución y recogerse mediante filtración o puede recuperarse mediante evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal puede variar desde completamente ionizado a casi no ionizado.

Los compuestos de la invención pueden existir en ambas formas no solvatada y solvatada. El término "solvato" se utiliza en la presente memoria

para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

5 Los complejos incluyen clatratos, concretamente complejos de inclusión fármaco-hospedador en los que, en contraste con los solvatos anteriormente citados, el fármaco y el hospedador están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Se incluyen también complejos del fármaco farmacéutico que contienen dos o más componentes orgánicos y/o
10 inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, ionizados parcialmente o no ionizados. Para una revisión de dichos complejos, véase J. Pharm. Sci. 64 (8), 1269-1288 de Haleblian (agosto de 1975).

Los compuestos de la presente invención pueden tener la capacidad de
15 cristalizar en más de una forma, una característica conocida como polimorfismo, y todas dichas formas polimórficas ("polimorfos") están comprendidos dentro del alcance de la invención. El polimorfismo puede aparecer generalmente como respuesta a cambios en la temperatura o presión o ambos, y puede ser también el resultado de variaciones en el proceso de
20 cristalización. Los polimorfos pueden distinguirse mediante diversas características físicas, típicamente se utilizan los patrones de difracción de rayos X, el comportamiento de solubilidad y el punto de fusión del compuesto para distinguir los polimorfos.

Ciertos derivados de compuestos de fórmula (I) que pueden tener poca o
25 ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran

a o sobre el cuerpo, convertirse en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo mediante escisión hidrolítica. Dichos derivados se designan como "profármacos". Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E.B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos según la invención pueden producirse, por ejemplo, reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (I) por ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "pro-restos", como se describen por ejemplo en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Puesto que los compuestos de fórmula (I) contienen una funcionalidad amina secundaria (-NHR en la que $R \neq H$), los ejemplos de profármacos según la invención incluyen aminas de los mismos, producidas, por ejemplo mediante el reemplazo de hidrógeno por alcanilo (C_1-C_{10}).

Pueden encontrarse ejemplos adicionales de grupos de reemplazo según los ejemplos siguientes y ejemplos de otros tipos de profármaco según la invención en las referencias anteriormente citadas.

Además, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de fórmula (I).

Se incluyen también en el alcance de la invención metabolitos de compuestos de fórmula (I), es decir, compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos según la invención incluyen:

- (i) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo metilo, un derivado hidroximetilo del mismo ($-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$);
- (ii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo amino terciario, un derivado amino secundario del mismo ($-\text{NR}^1\text{R}^2 \rightarrow -\text{NHR}^1$ o $-\text{NHR}^2$);
- 5 (iii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo ($-\text{NHR}^1 \rightarrow -\text{NH}_2$);
- (iv) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un resto fenilo, un derivado fenol del mismo ($-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$); y
- (v) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo amida, un
- 10 derivado ácido carboxílico del mismo ($-\text{CONH}_2 \rightarrow \text{COOH}$).

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos adicionales y existir por lo tanto en forma de dos o más estereoisómeros. La sustitución de imidazol del anillo tropano en compuestos de fórmula (I) puede ser en configuración *endo*- o *exo*-, y por lo tanto son

15 posibles isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto, puede aparecer isomería tautomérica ("tautomería"). Se entiende que un solo compuesto puede exhibir más de un tipo de isomería.

Se incluyen en el alcance de la presente invención todos los

20 estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I), incluyendo todos los isómeros ópticos, isómeros geométricos y formas tautoméricas, así como compuestos que exhiben más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. Se incluyen también sales de adición de ácido o base en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo D-lactato o L-lisina, o

25 racémicos, por ejemplo DL-tartato o DL-arginina.

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

Los isómeros *endo/exo* pueden separarse mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo
5 cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) utilizando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión
10 (HPLC) quiral.

Como alternativa, el racemato (o precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo, por ejemplo un alcohol, o en el caso en que el compuesto de fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla
15 diastereoisomérica resultante puede separarse mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada y convertirse uno o ambos de los diastereoisómeros en el(los) correspondiente(s) enantiómero(s) puro(s) por medios bien conocidos por un experto en la técnica.

Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los
20 mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida utilizando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil constituida por un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50% de isopropanol, típicamente de 2 a 20%, y de 0 a 5% de una alquilamina, típicamente 0,1% de dietilamina. La concentración del eluido
25 proporciona la mezcla enriquecida.

Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, véase por ejemplo "Stereochemistry of Organic Compounds" de E.L. Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).

5 La presente invención incluye también todos los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) en los que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa encontrado habitualmente en la naturaleza.

10 Los ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , de carbono tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , de cloro tales como ^{35}Cl , de flúor tales como ^{18}F , de yodo tales como ^{123}I y ^{125}I , de nitrógeno tales como ^{13}N y ^{15}N , de oxígeno tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , de fósforo tales como ^{32}P y de azufre tales como ^{35}S .

15 Ciertos compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I), por ejemplo aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución en tejido de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, concretamente ^3H , y carbono 14, concretamente ^{14}C , son particularmente útiles con este fin a la vista de su facilidad de incorporación y su fácil medio de
20 detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, concretamente ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una semivida *in vivo* aumentada o unos requisitos reducidos de dosificación, y por tanto pueden
25 preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N puede ser útiles en estudios de tomografía de emisión de positrones (TEP) para examinar la ocupación del receptor con sustrato.

Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntos utilizando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

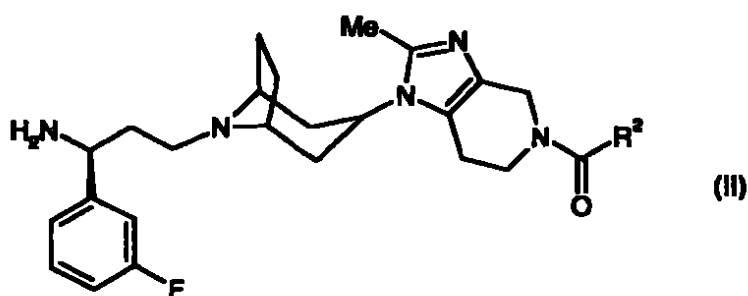
Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquellos en que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) incluyen los compuestos de fórmulas 1-8; y sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

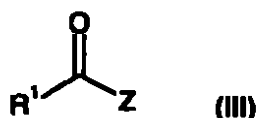
En los procedimientos y esquemas generales siguientes: R^1 y R^2 son como se definen anteriormente a menos que se indique otra cosa; Z es OH o un grupo activador de ácido carboxílico tal como cloro o 1H-imidazol-1-ilo; EsGp es un grupo formador de éster, tal como alquilo C_{1-6} ; Pg es un grupo protector de amino, tal como boc; ArLg es un grupo saliente apropiado para sustitución nucleófila aromática, tales como los descritos en Jerry March, "Advanced Organic Chemistry" (4ª edición), Wiley Interscience, 1992, página 652 (incorporado a la presente memoria como referencia), por ejemplo F, Cl, Br, OMe o OEt; boc es *tert*-butoxicarbonilo; DMF es *N,N*-dimetilformamida; DCM es diclorometano; THF es tetrahidrofurano; Lg es un grupo saliente

apropiado para sustitución nucleófila alifática, tales como los descritos en Jerry March, *ibid.*, página 352 (incorporado a la presente memoria como referencia), incluyendo Cl, Br, I y ésteres sulfónicos (por ejemplo tosilato, mesilato y triflato); WSCDI es clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; DCC es **5** *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida; HOAT es 1-hidroxi-7-azabenzotriazol; HOBt es hidrato de 1-hidroxibenzotriazol; HBTU es hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio.

Según un primer procedimiento (A), los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II)

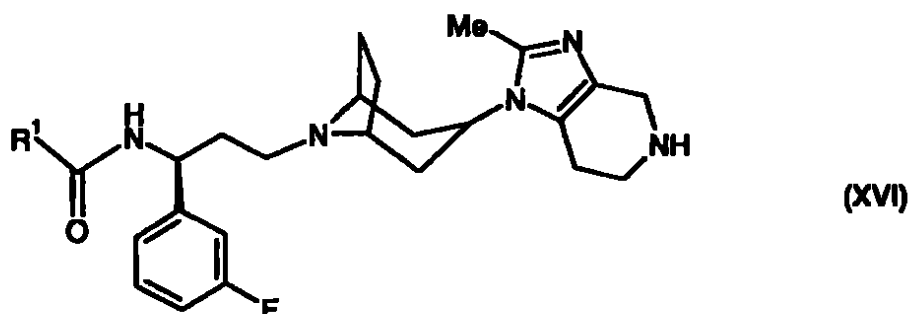


con un compuesto de fórmula (III)

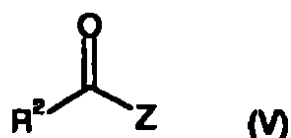


en condiciones de acoplamiento de ácido carboxílico/amina convencionales. Convenientemente, el acoplamiento se efectúa en las condiciones descritas a **15** continuación en la presente memoria respecto al esquema 1, etapa (i).

Según un segundo procedimiento (B), los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVI)



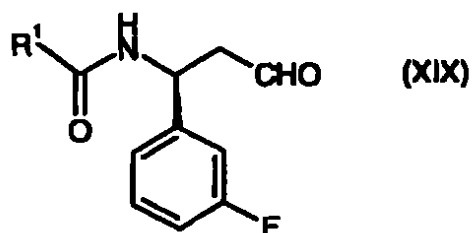
con un compuesto de fórmula (V)



en condiciones de acoplamiento ácido carboxílico/amina convencionales.

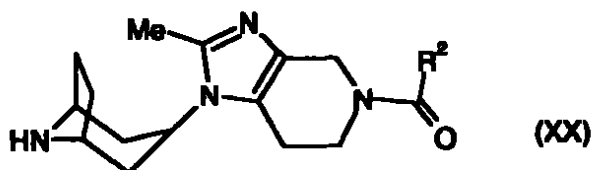
- 5 Convenientemente, el acoplamiento se efectúa en las condiciones descritas a continuación en la presente memoria con respecto al esquema 1a, etapa (i).

Según un tercer procedimiento (C), los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante aminación reductora de un aldehído de fórmula (XIX)



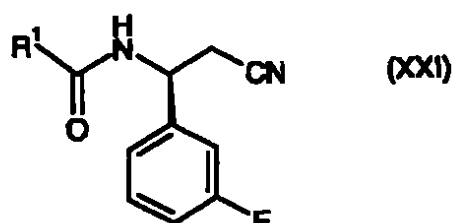
10

con una amina de fórmula (XX)



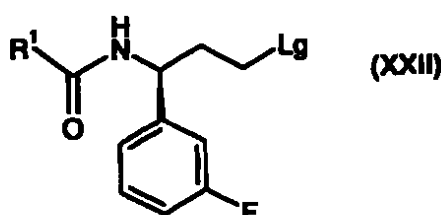
en condiciones convencionales. Convenientemente, la aminación reductora se efectúa en las condiciones descritas a continuación en la presente memoria respecto al esquema 1, etapa (g).

Según un cuarto procedimiento (D), los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante aminación reductora de un nitrilo de fórmula (XXI)



con una amina de fórmula (XX) en condiciones convencionales. Convenientemente, la aminación reductora se efectúa en las condiciones descritas a continuación en la presente memoria con respecto al esquema 1, etapa (g).

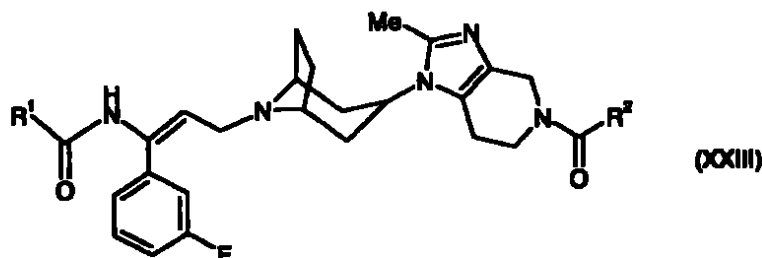
Según un quinto procedimiento (E), los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante alquilación de una amina de fórmula (XX) con un compuesto de fórmula (XXII)



en condiciones de alquilación convencionales. Convenientemente, la alquilación se efectúa en un disolvente adecuado, tal como un haloalcano (por ejemplo DCM), un alcohol (por ejemplo etanol) o un éter (por ejemplo THF); opcionalmente en presencia de una base, tal como una amina (por ejemplo

triethylamina o *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina); y a temperatura desde ambiente hasta elevada (por ejemplo a reflujo).

Según otro procedimiento (F), los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante reducción asimétrica de una enamida de fórmula (XXIII)



5

en condiciones de reducción convencionales. Convenientemente, se efectúa la reducción asimétrica en presencia de un metal de transición tal como Rh, Ru, Pd, Pt, Ir o Ti (por ejemplo presente en 0,001-0,1 eq. mol.); un ligando quiral tal como BINAP (2,2-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo), tol-BINAP (2,2-bis(di-*p*-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo), Du-PHOS (1,2-bis-(2,5-dimetilfosfolano)benceno) o Penn-Phos (P,P'-1,2-fenilenbis(endo-2,5-dimetil-7-fosfabiciclo[2.2.1]heptano) (por ejemplo presente en 0,001-0,2 eq. mol); un donante de hidrógeno tal como hidrógeno molecular, fenilsilano, 2-propanol o formiato de amonio; en un disolvente tal como un alcohol (por ejemplo metanol, etanol o 2-propanol), un nitrilo (por ejemplo acetonitrilo), un éster (por ejemplo acetato de etilo), un éter (por ejemplo THF) o tolueno; de 0°C a la temperatura de reflujo; y opcionalmente a presión elevada.

Según otro procedimiento (G), los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de la amina de fórmula (II), o una sal metálica de la misma (concretamente una forma desprotonada) mediante reacción con un éster de fórmula (XXIV).

20

R¹CO₂ESGp (XXIV)

en condiciones convencionales. Convenientemente, la reacción se efectúa en presencia de un exceso de una base tal como una amina (por ejemplo trietilamina o *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina); un catalizador opcional; en un disolvente adecuado tal como un haloalcano (por ejemplo DCM), un éter (por ejemplo THF), un éster (por ejemplo acetato de etilo), o tolueno, con o sin agua presente como codisolvente. Como alternativa, la reacción se efectúa en presencia de un catalizador enzimático; en un disolvente adecuado tal como un haloalcano (por ejemplo DCM), un éter (por ejemplo THF), un éster (por ejemplo acetato de etilo) o tolueno, con o sin agua presente como codisolvente.

Los esquemas que ilustran adicionalmente los procedimientos generales para la preparación de compuestos de fórmula (I) e intermedios de los mismos se dan a continuación.

Se apreciará por los expertos en la técnica que ciertos de los procedimientos descritos en los esquemas para la preparación de compuestos de fórmula (I) o intermedios de los mismos pueden no ser aplicables a algunos de los posibles sustituyentes.

Se apreciará adicionalmente por los expertos en la técnica que puede ser necesario o deseable llevar a cabo las transformaciones descritas en los esquemas en un orden diferente del descrito, o modificar una o más de las transformaciones, para proporcionar el compuesto deseado de fórmula (I).

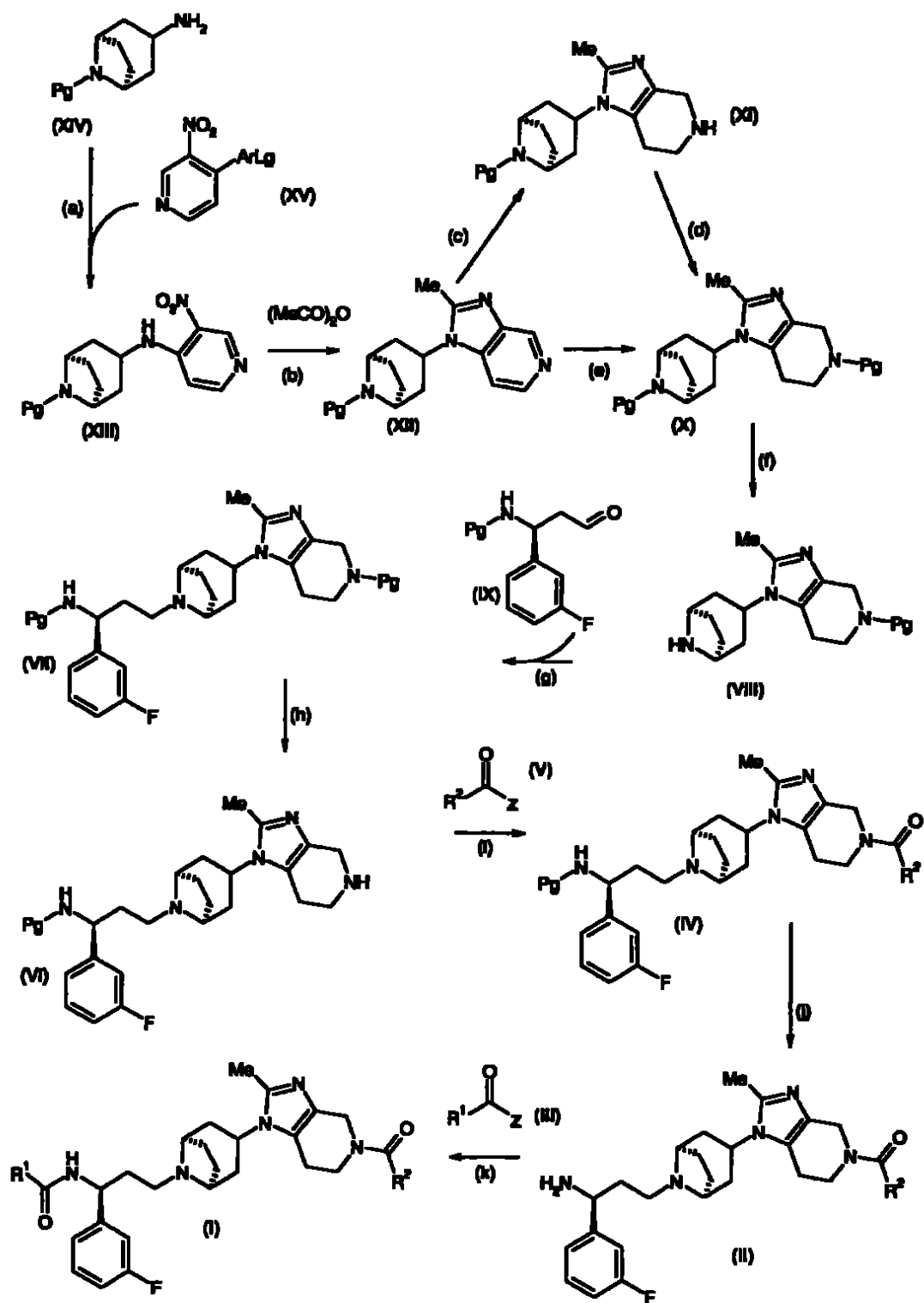
Se apreciará adicionalmente aún por los expertos en la técnica que, como se ilustra en los esquemas siguientes, puede ser necesario o deseable en cualquier etapa de la síntesis de compuestos de fórmula (I) proteger uno o

más grupos sensibles en la molécula para evitar reacciones secundarias indeseables.

En particular, puede ser necesario o deseable proteger grupos amino. Los grupos protectores utilizados en la preparación de compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse de manera convencional. Véanse, por ejemplo, los descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" de Theodora W. Green y Peter G.M. Wuts, 3ª edición (John Wiley and Sons, 1999), en particular el capítulo 7, páginas 494-653 ("Protection for the Amino Group"), incorporado a la presente memoria como referencia, que describe también procedimientos para la retirada de dichos grupos.

Los grupos protectores de amino boc, benciloxycarbonilo, metoxycarbonilo, bencilo y acetilo son de uso particular en la preparación de compuestos de fórmula (I) e intermedios de los mismos.

Esquema 1



Con referencia específica al esquema 1, las transformaciones descritas en la presente memoria pueden efectuarse de la manera siguiente:

- (a) La sustitución de un grupo saliente en una nitropiridina de fórmula (XV) por una amina de fórmula (XIV) se efectúa convenientemente en presencia de una base, tal como una amina (por ejemplo trietilamina o *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina) o un carbonato de metal alcalino (por ejemplo carbonato de sodio o carbonato de potasio); en un disolvente tal como un alcohol (por ejemplo metanol o etanol), un nitrilo (por ejemplo acetonitrilo) o una amida (por ejemplo DMF); y a temperatura de ambiente a elevada (por ejemplo hasta aproximadamente 120°C).
- (b) Puede prepararse una imidazopiridina de fórmula (XII) mediante reducción y ciclación *in situ* de una aminonitropiridina de fórmula (XIII). La reducción se efectúa convenientemente en presencia de un agente reductor tal como hierro en polvo; un disolvente tal como un ácido carboxílico (por ejemplo ácido acético); y a temperatura de ambiente hasta aproximadamente 120°C. La ciclación de la aminoaminopiridina intermedia se efectúa convenientemente mediante la adición de un anhídrido acético a temperatura elevada (por ejemplo aproximadamente a 140°C).
- (c) La reducción de una imidazopiridina de fórmula (XII) a una imidazopiperidina de fórmula (XI) se efectúa convenientemente mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador adecuado tal como un catalizador metal de transición, por ejemplo un catalizador de platino (por ejemplo óxido de platino) o paladio (por ejemplo hidróxido de paladio o paladio sobre carbón); en un disolvente tal como un alcohol (por ejemplo metanol etanol) o un ácido carboxílico (por ejemplo ácido acético); a temperatura de

85

ambiente a elevada (por ejemplo hasta 80°C); y a presión elevada, tal como de 150 a 500 kPa de hidrógeno (por ejemplo a 400 kPa de hidrógeno).

(d) La imidazopiperidina de fórmula (XI) puede protegerse mediante reacción con un cloroformiato de alquilo (por ejemplo cloroformiato de metilo).

5 La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente, tal como un haloalcano (por ejemplo DCM) o un éter (por ejemplo THF) utilizando una base tal como una amina (por ejemplo trietilamina o *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina) a temperatura ambiente.

(e) En una alternativa a las etapas (c) y (d), se trata una imidazopiridina de
10 fórmula (XII) con un cloroformiato de alquilo (por ejemplo cloroformiato de metilo) y una base amina (por ejemplo trietilamina o *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina), proporcionando un intermedio cuaternario que se reduce en condiciones convencionales. Convenientemente, se añade cloroformiato de metilo a una imidazopiridina de fórmula (XII) en presencia de un disolvente tal
15 como un éter (por ejemplo THF) o un haloalcano (por ejemplo DCM) y a temperatura ambiente, proporcionando un intermedio cuaternario, que se reduce después mediante la adición de un haluro de metal alcalino, tal como borohidruro de litio, en condiciones de temperatura reducida (por ejemplo aproximadamente -70°C). El intermedio resultante se reduce adicionalmente
20 mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador adecuado tal como un catalizador metal de transición, por ejemplo un catalizador de paladio (por ejemplo hidróxido de paladio o paladio sobre carbón); en un disolvente tal como un alcohol (por ejemplo metanol o etanol) o un ácido carboxílico (por ejemplo ácido acético); a temperatura de ambiente a elevada (por ejemplo
25 hasta 80°C).

(f) Cuando el grupo protector es un grupo protector acetilo o grupo similar, su retirada se efectúa convenientemente mediante tratamiento con una base tal como un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de sodio o potasio) o un ácido, tal como un ácido inorgánico (por ejemplo HCl) y a temperatura elevada, tal como de 60-100°C.

(g) Los compuestos de fórmula (VII) se preparan mediante aminación reductora de un aldehído de fórmula (IX) mediante una amina de fórmula (VIII). Convenientemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido tal como un ácido orgánico (por ejemplo ácido acético); en un disolvente tal como un éter (por ejemplo THF) o un haloalcano (por ejemplo DCM); utilizando un agente reductor hidruro de metal alcalino tal como triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o borohidruro de sodio; y a temperatura ambiente.

(h) Cuando la protección en la etapa (d) se proporciona mediante un grupo metoxycarbonilo, su retirada se efectúa convenientemente mediante tratamiento con una base tal como un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de sodio o potasio) en un disolvente tal como un alcohol acuoso (por ejemplo H₂O/2-propanol) a una temperatura elevada (por ejemplo 100°C).

(i) El acoplamiento ácido/amina se efectúa convenientemente utilizando una amina de fórmula (VI) y un cloruro de ácido de fórmula (V); un exceso de un aceptor de ácido tal como trietilamina o *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina; un disolvente tal como un haloalcano (por ejemplo DCM) o un éter (por ejemplo THF); y a temperatura ambiente.

Como alternativa, el acoplamiento ácido/amina se efectúa utilizando un ácido de fórmula (V) activado mediante reactivos tales como WSCDI o DCC y

87

HOBt o HOAt; un exceso de un aceptor de ácido tal como trietilamina o *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina; un disolvente tal como un haloalcano (por ejemplo DCM) o un éter (por ejemplo THF); y a temperatura ambiente.

5 (j) Cuando el grupo protector es un grupo protector boc, su retirada se efectúa convenientemente en presencia de un ácido tal como un ácido inorgánico (por ejemplo HCl anhidro) o ácido trifluoroacético; en un disolvente adecuado tal como un éster (por ejemplo acetato de etilo), haloalcano (por ejemplo DCM) o éter (por ejemplo THF) y de 0°C a temperatura ambiente.

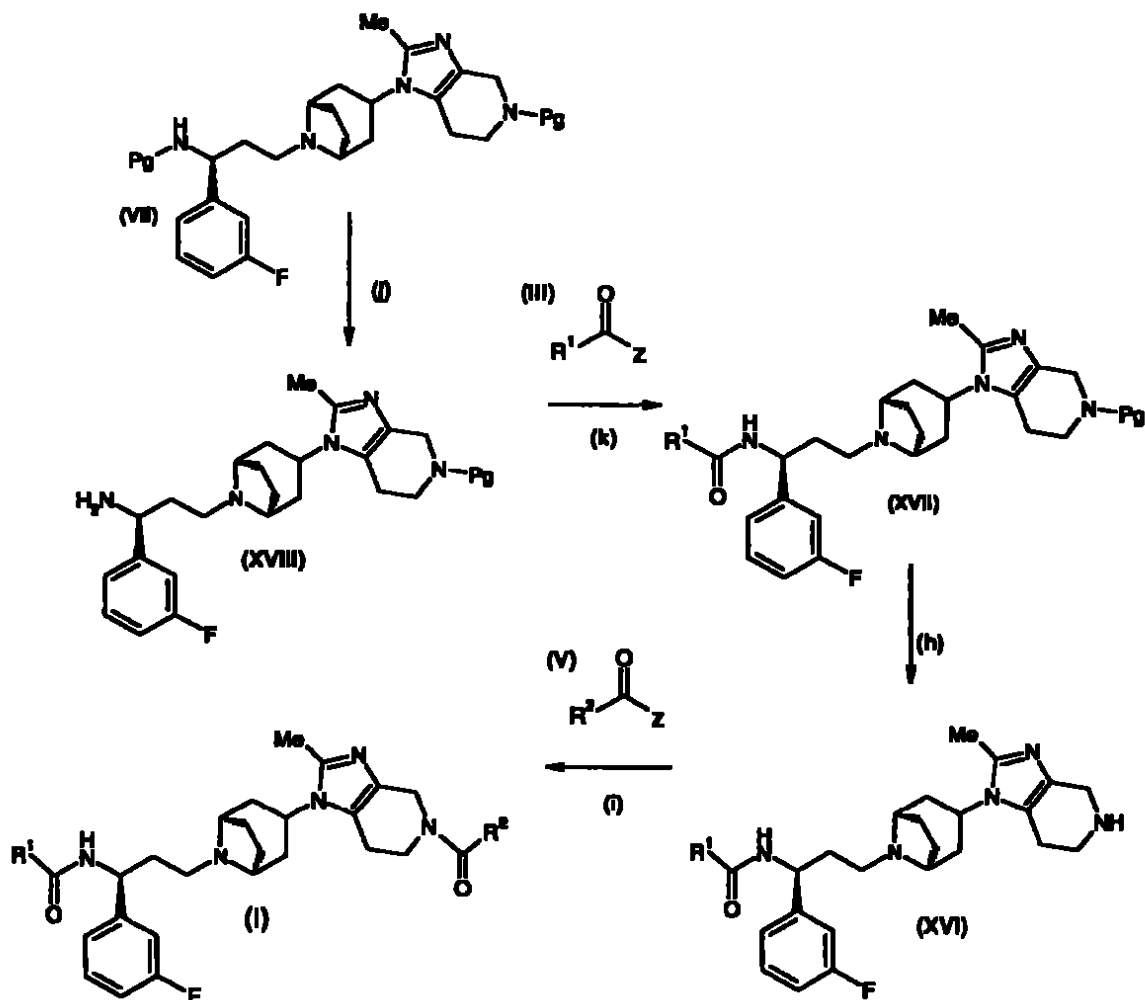
10 (k) El acoplamiento ácido/amina se efectúa convenientemente utilizando una amina de fórmula (II) y un ácido o cloruro de ácido de fórmula (III) en las condiciones descritas en la etapa (i) anteriormente en la presente memoria.

15 Se apreciará por los expertos en la técnica que una o más de las transformaciones descritas en el esquema 1 pueden llevarse a cabo en un orden diferente del descrito o pueden modificarse para proporcionar el compuesto deseado de fórmula (I).

En una variación del esquema 1, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse llevando a cabo las etapas (h) a (k) en un orden diferente, como se ilustra en el esquema 1a siguiente.

88

Esquema 1a



Los compuestos de fórmula (XX) son de estructura análoga a los compuestos de fórmula (I) o intermedios de los mismos, y pueden prepararse mediante procedimientos análogos.

Los compuestos de fórmulas (III), (V), (IX), (XV), (XIX), (XXI), (XXII) y (XXIII) son compuestos conocidos o pueden prepararse mediante química convencional; véase por ejemplo el documento WO 01/90106 (especialmente las páginas 5-19), incorporado a la presente memoria como referencia.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y derivados

farmacéuticamente aceptables son útiles porque tienen actividad farmacológica en animales, incluyendo seres humanos. Más particularmente, son útiles en el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la modulación de los receptores CCR5. Los estados patológicos de interés particular incluyen VIH,
5 infecciones retrovirales relacionadas genéticamente con el VIH, SIDA y enfermedades inflamatorias.

Los compuestos de esta invención pueden utilizarse para el tratamiento de trastornos respiratorios, incluyendo el síndrome de las dificultades respiratorias en el adulto (SDRA), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad
10 pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis y sinusitis crónica.

Otras afecciones que pueden tratarse son aquellas desencadenadas, afectadas o correlacionadas en algún otro modo con el tráfico de células T en diferentes órganos. Se espera que los compuestos de esta invención puedan
15 ser útiles para el tratamiento de dichas afecciones y en particular, pero sin limitación, de afecciones para las que se ha establecido una correlación con CCR5 o quimioquinas CCR5, y más particularmente, pero sin limitación, con las siguientes: esclerosis múltiple; artritis tales como artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, lupus sistémico eritematoso y
20 artritis juvenil; y rechazo de injerto, en particular pero sin limitación, a trasplantes de órganos sólidos tales como trasplante de corazón, pulmón, hígado, riñón y páncreas (por ejemplo aloinjertos de riñón y pulmón). Otras afecciones para las que se ha establecido una correlación similar con CCR5 o quimioquinas CCR5 incluyen, pero sin limitación: enfermedad inflamatoria
25 intestinal incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; endometriosis;

diabetes de tipo I; enfermedades renales tales como enfermedad glomerular (por ejemplo glomerulonefritis); fibrosis tales como fibrosis hepática, pulmonar y renal; pancreatitis crónica; afecciones inflamatorias pulmonares; encefalitis tales como encefalitis por VIH, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad 5 cardíaca isquémica; psoriasis; apoplejía; obesidad; trastornos del SNC tales como demencias relacionadas con el SIDA y la enfermedad de Alzheimer; anemia; reestenosis; placa aterosclerótica; dermatitis atópica; pancreatitis crónica; cáncer tales como linfoma no de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, melanoma y cáncer de mama; dolor tales como dolor nociceptivo y dolor 10 neuropático (por ejemplo dolor neuropático periférico) y respuesta de estrés como resultado de cirugía, infección, lesión u otro ataque traumático.

Las enfermedades infecciosas en las que está implicada la modulación del receptor CCR5 incluyen infección aguda y crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), peste bubónica, septicémica y 15 neumónica; infección por poxvirus tales como viruela; infección por toxoplasmosis; infección por micobacterias; infección tripanosómica tal como enfermedad de Chagas, neumonía y citosporidiosis.

Para una revisión reciente de las posibles aplicaciones de quimioquinas y bloqueantes de receptor de quimioquinas, véase Cascieri, M.A. y Springer, 20 M.S., "The chemokine/chemokine receptor family: potential and progress for therapeutic intervention", Curr. Opin. Chem. Biol., 4(4), 420-427 (agosto de 2000).

En consecuencia, en otro aspecto la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado farmacéuticamente 25 aceptable del mismo para uso como medicamento.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la modulación de los receptores CCR5.

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de VIH, una infección retroviral relacionada genéticamente con el VIH, el SIDA o una enfermedad inflamatoria.

- 10 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de un trastorno respiratorio incluyendo el síndrome de las dificultades respiratorias en el adulto (SDRA), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis o sinusitis crónica.

- 15 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de esclerosis múltiple, artritis reumatoide o rechazo de injerto.

- 20 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal, endometriosis, diabetes de tipo I, enfermedades renales, fibrosis, pancreatitis crónica, afecciones inflamatorias pulmonares, encefalitis, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad cardíaca isquémica, psoriasis, apoplejía, obesidad, trastornos del SNC, anemia, reestenosis, placa aterosclerótica, dermatitis atópica, pancreatitis
25 crónica, cáncer, dolor o respuesta de estrés como resultado de cirugía,

infección, lesión u otro ataque traumático.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de VHB, VHC, peste, poxvirus, toxoplasmosis, micobacterias, tripanosomas, neumonía o citosporidiosis.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la modulación de los receptores CCR5.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno en un mamífero en el que está implicada la modulación de los receptores CCR5, que comprende tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de rellenos sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. El secado por microondas o radiofrecuencia pueden utilizarse con este propósito.

Pueden administrarse solos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros fármacos (o en cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán en forma de una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se utiliza en

la presente memoria para describir cualquier ingrediente distinto del (de los) compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de compuestos de la invención y los procedimientos para su preparación resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Dichas composiciones y los procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de modo que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse la administración bucal o sublingual, mediante las que el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, pastillas masticables (incluyendo rellenas de líquido), gomas de mascar, multi- y nanopartículas, geles, soluciones sólidas, liposomas, películas (incluyendo mucoadhesivas), óvulos, pulverizadores y formulaciones líquidas.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones pueden emplearse como rellenos en cápsulas duras o blandas, y comprenden típicamente un vehículo, por ejemplo agua,

etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o de suspensión. Las formulaciones líquidas pueden prepararse también mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo a partir de un saquito.

- 5 Los compuestos de la invención pueden utilizarse también en formas de dosificación de disolución rápida y disgregación rápida tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents 11 (6), 981-986 de Liang y Chen (2001).

- 10 Para formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir de un 0,1% en peso a un 80% en peso, más típicamente de un 1% en peso a un 60% en peso, tal como de un 5% en peso a un 50% en peso, de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Los ejemplos de
- 15 disgregantes incluyen glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, poli(vinilpirrolidona), metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Generalmente, el disgregante comprenderá
- 20 de un 0,1% en peso a un 25% en peso, más típicamente de un 0,5% en peso a un 20% en peso, tal como de un 1% en peso a un 15% en peso de la forma de dosificación.

- Los aglutinantes se utilizan generalmente para conferir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas
- 25 naturales y sintéticas, poli(vinilpirrolidona), almidón pregelatinizado,

hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos pueden
contener también diluyentes tales como lactosa (monohidratada,
monohidratada secada por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol,
dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón, carbonato de
5 calcio y fosfato de calcio dibásico dihidratado.

Los comprimidos pueden comprender también opcionalmente agentes
tensioactivos tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y deslizantes
tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes
tensioactivos pueden comprender de un 0,2% en peso a un 5% en peso del
10 comprimido, y los deslizantes pueden comprender de un 0,2% en peso a un 1%
en peso del comprimido.

Los comprimidos contienen también generalmente lubricantes tales
como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc,
estearilfumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato
15 de sodio. Los lubricantes comprenden generalmente de un 0,25% en peso a un
10% en peso, preferiblemente de un 0,5% en peso a un 3% en peso del
comprimido.

Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, aromas,
conservantes y agentes enmascarantes del sabor.

20 Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente un 80%
de fármaco, de aproximadamente un 10% en peso a aproximadamente un 90%
en peso de aglutinante, de aproximadamente un 0% en peso a
aproximadamente un 85% en peso de diluyente, de aproximadamente un 1%
en peso a aproximadamente un 10% en peso de disgregante y de
25 aproximadamente un 0,25% en peso a aproximadamente un 10% en peso de

lubricante.

Las mezclas de comprimido pueden comprimirse directamente o mediante rodillos para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden granularse como alternativa en húmedo, en seco
5 o en estado fundido, por congelación en estado fundido o extrusionarse antes de formar el comprimido. La formulación final puede comprender una o más capas, y puede estar recubierta o no recubierta; puede estar incluso encapsulada.

La formulación de comprimidos se discute en "Pharmaceutical Dosage
10 Forms: Tablets", vol. 1 de H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, NY, NY, 1980 (ISBN 0-8247-8918-X).

Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos,
15 controlada, dirigida y programada.

Se describen formulaciones de liberación modificada adecuadas con los fines de la invención en la patente de EE.UU. nº 6.106.884. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de altas energía y partículas osmóticas y recubiertas pueden encontrarse en Verma et
20 al., Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). El uso de goma de mascar para conseguir una liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también directamente a la corriente sanguínea, al músculo o a un órgano interno. Los
25 medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenosa,

intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyector de aguja (incluyendo microagujas), inyector sin aguja y técnicas de infusión.

- 5 Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes de tamponación (preferiblemente a un pH de 3 a 9) pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente en forma de una solución no acuosa estéril o en una forma seca para utilizar junto con un
- 10 vehículo adecuado tal como agua exenta de pirógenos estéril.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo mediante liofilización, puede realizarse fácilmente utilizando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

- La solubilidad de los compuestos de la invención utilizados en la
- 15 preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

- Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de
- 20 liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. Por tanto, los compuestos de la invención pueden formularse en forma de sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administración en forma de un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del compuesto. Los ejemplos de dichas formulaciones
- 25 incluyen prótesis endovasculares recubiertas de fármaco y microesferas PGLA.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también por vía tópica a la piel o mucosa, es decir por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas con este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos finos, aderezos, espumas, películas, parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden utilizarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración, véase por ejemplo J. Pharm. Sci. 88 (10), 955-958 de Finnin y Morgan (octubre de 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen el suministro mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección por microaguja o exenta de aguja (por ejemplo Powderject™, Bioject™, etc.).

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (solo en forma de una mezcla, por ejemplo en una mezcla seca con lactosa, o bien en forma de una partícula de componentes mixtos, por ejemplo mezclado con fosfolípidos tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco o en forma de un pulverizador en aerosol a partir de un envase a presión, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que utiliza la electrohidrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el

99 77

uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo quitosán o ciclodextrina.

5 El envase a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto que comprende, por ejemplo, etanol (opcionalmente etanol acuoso) o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del compuesto, el(los) propelente(s) como disolvente y un tensioactivo opcional tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

10 Antes del uso en un polvo seco o formulación en suspensión, el producto fármaco se microniza a un tamaño adecuado para suministro por inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse mediante cualquier procedimiento de trituración apropiado, tal como molido a chorro en espiral, molido a chorro en lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico
15 para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas (hechas por ejemplo de gelatina o HPMC), blísteres y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en
20 polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como L-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma del monohidrato, preferiblemente lo último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

25 Una formulación en solución adecuada para uso en un atomizador

utilizando la electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 µg de 20 mg del compuesto de la invención por actuación, y el volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de la invención, propilenglicol, agua estéril, etanol y

5 cloruro de sodio. Los disolventes adicionales que pueden utilizarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Los aromas adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes tales como sacarina o sacarina de sodio, pueden añadirse a aquellas formulaciones de la invención pretendidas para administración

10 inhalada/intranasal.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada utilizando, por ejemplo, poli(ácido DL-lactioglicólico) (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y

15 programada.

En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina mediante una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades según la invención se disponen típicamente para administrar una dosis medida o "ráfaga" que contiene de 1 µg a 10 mg del

20 compuesto de la invención. La dosis diaria global estará típicamente en el intervalo de 1 µg a 200 mg, que puede administrarse en una sola dosis o, más habitualmente, en forma de dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo en forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca

25 de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden utilizarse

diversas alternativas como apropiadas.

Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también directamente al ojo o al oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y aural incluyen ungüentos, implantes biodegradables (por ejemplo esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares tales como niosomas o liposomas. Puede incorporarse un polímero tal como un poli(ácido acrílico) reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo goma de gelano, junto con un conservante tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones pueden suministrarse también mediante iontoforesis.

Las formulaciones para administración ocular/aural pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol para mejorar su solubilidad,

velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para uso en cualquiera de los modos de administración anteriormente citados.

Se encuentra que, por ejemplo, los complejos de fármaco-ciclodextrina son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden utilizarse tanto los complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa para la complejación directa con el fármaco, puede utilizarse la ciclodextrina como aditivo auxiliar, concretamente como vehículo, diluyente o solubilizante. Las utilizadas más habitualmente para estos fines son alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, cuyos ejemplos pueden encontrarse en las solicitudes internacionales de patente nº WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

En la medida en que puede ser deseable administrar un compuesto de la invención en combinación con otro agente terapéutico, por ejemplo con el fin de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, de las que al menos una contiene un compuesto de la invención, puedan combinarse convenientemente en forma de un kit adecuado para coadministración de las composiciones.

Por tanto, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, conteniendo una de las cuales al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y medios para retener separadamente dichas composiciones, tales como un envase, botella dividida o envase de lámina dividida. Es un ejemplo de dicho kit el familiar envase blíster utilizado para

envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadamente entre sí. Para 5 ayudar al cumplimiento, el kit comprende típicamente instrucciones para la administración y puede proporcionarse el denominado recordatorio.

Para administración a pacientes humanos que tienen un peso de aproximadamente 65 a 70 kg, la dosis diaria total de un compuesto de la 10 invención está típicamente en el intervalo de 1 a 10.000 mg, tal como de 10 a 1.000 mg, por ejemplo de 25 a 500 mg, dependiendo por supuesto del modo de administración, de la edad, estado y peso del paciente, y estará en cualquier caso a la discreción última del médico. La dosis diaria total puede administrarse en dosis sencilla o divididas.

15 En consecuencia, en otro aspecto la invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y derivados 20 farmacéuticamente aceptables tienen la ventaja de que son más selectivos, tienen un inicio de acción más rápido, son más potentes, se absorben mejor, son más estables, son más resistentes al metabolismo, tienen un "efecto alimento" reducido, tienen un perfil de seguridad mejorado o tienen otras propiedades más deseables (por ejemplo con respecto a la solubilidad o 25 higroscopicidad) que los compuestos de la técnica anterior.

En particular, los compuestos de la invención tienen una actividad inhibidora reducida en el canal de potasio HERG. La prolongación de la duración del potencial de acción cardíaco (prolongación de QT) se ha identificado como debido a la acción en el canal de potasio HERG (Expert
5 Opinion of Pharmacotherapy, 2, pág. 947-973, 2000). La prolongación del QT es conocido que tiene una predisposición potencial a producir arritmias cardíacas fatales de Torsades de Pointes (TdP). Al proporcionar compuestos que exhiben una actividad inhibidora reducida adicional en el canal de potasio HERG con una farmacocinética comparable o mejorada, la invención
10 proporciona compuestos que son antagonistas de CCR5 terapéuticamente eficaces con seguridad cardíaca mejorada adicional.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y derivados farmacéuticamente aceptables pueden administrarse solos o como parte de una terapia de combinación. Así, se incluyen en el alcance de la presente
15 invención realizaciones que comprenden la coadministración de, y composiciones que contienen, además de un compuesto de la invención, uno o más agentes terapéuticos adicionales. Dichos regímenes de fármacos múltiples, a menudo designados como terapia de combinación, pueden utilizarse en el tratamiento y la prevención de cualquiera de las enfermedades o
20 afecciones mediadas por o asociadas a la modulación de receptor de quimioquina CCR5, particularmente la infección por virus de la inmunodeficiencia humana, VIH. El uso de dicha terapia de combinación es especialmente pertinente con respecto al tratamiento y la prevención de la infección y multiplicación del virus de inmunodeficiencia humana, VIH, y a
25 retrovirus patogénicos relacionados en un paciente necesitado de tratamiento o

en alguien con riesgo de convertirse en dicho paciente. La capacidad de dichos patógenos retrovirales de evolucionar en un periodo relativamente corto de tiempo a cepas resistentes a cualquier monoterapia que se haya administrado a dicho paciente es bien conocida en la bibliografía. Un tratamiento
5 recomendado para el VIH es un tratamiento de fármaco de combinación denominado terapia antiretroviral altamente activa o TARAA. La TARAA combina tres o más fármacos VIH. Por tanto, los procedimientos de tratamiento y las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden emplear un compuesto de la invención en forma de monoterapia, pero dichos
10 procedimientos y composiciones pueden utilizarse también en forma de una terapia de combinación en la que se coadministran uno o más compuestos de la invención en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales tales como los descritos con detalle a continuación en la presente memoria.

En una realización adicional de la invención, las combinaciones de la
15 presente invención incluyen el tratamiento con un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de los siguientes: inhibidores de proteasa de VIH (IP) incluyendo, pero sin limitación, indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, lopinavir, amprenavir, atazanavir, tipranavir,
20 AG1859 y TMC 114; inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITINN) incluyendo, pero sin limitación: nevirapina, delavirdina, capravirina, efavirenz, 5-[[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]isofthalonitrilo o sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos; 5-[[3-ciclopropil-1-(2-hidroxietil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]oxi]isofthalonitrilo o sales,
25 solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos; GW-8248;

GE-5634 y TMC 125; inhibidores de transcriptasa inversa nucleosídicos/nucleotídicos (ITIN) incluyendo, pero sin limitación, zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir, adefovir dipivoxil, tenofovir, emtricitabina y alovudina; otros antagonistas de CCR5 incluyendo, pero sin limitación: *N*-{[(1*S*)-3-[3-(3-isopropil-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil]-4,4-difluorociclohexanocarboxamida o sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables de la misma, 1-endo-[8-[(3*S*)-3-(acetilamino)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-carboxilato de metilo o sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, 3-endo-[8-[(3*S*)-3-(acetamido)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-carboxilato de metilo o sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, 1-endo-[8-[(3*S*)-3-(acetilamino)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-carboxilato de etilo o sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, Sch D, ONO4128, GW873140, AMD-887 y CMPD-167; agentes que inhiben la interacción de gp120 con CD4 incluyendo, pero sin limitación, BMS806, BMS-488043, metilamida del ácido 5-[(1*S*)-2-[(2*R*)-4-benzoil-2-metilpiperazin-1-il]-1-metil-2-oxoetoxi]-4-metoxipiridin-2-carboxílico y 4-[(1*S*)-2-[(2*R*)-4-benzoil-2-metilpiperazin-1-il]-1-metil-2-oxoetoxi]-3-metoxi-*N*-metilbenzamida; otros agentes que inhiben la entrada de VIH en una célula diana incluyendo, pero sin limitación, enfuvirtida, T1249, PRO 542 y PRO 140; inhibidores de integrasa incluyendo, pero sin limitación, L-870.810; e inhibidores de ARNasa H.

Se incluyen también en el alcance de la presente invención

combinaciones de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados independientemente del grupo constituido por inhibidores de la proliferación, por ejemplo hidroxiurea;

5 inmunomoduladores tales como factores de crecimiento estimulantes de colonia de macrófago de granulocito (por ejemplo sargramostim); moduladores de receptor de taquiquina (por ejemplo antagonistas de NK1) y diversas formas de interferón o derivados de interferón; otros agonistas/antagonistas de receptor de quimioquina tales como CXCR4 (por ejemplo AMD-070); agentes

10 que inhiben, desestabilizan o reducen sustancialmente la transcripción viral o replicación de ARN tales como inhibidores de tat (activador transcripcional en *trans*) o nef (factor regulador negativo); agentes que inhiben, desestabilizan o reducen sustancialmente la traducción de una o más proteínas expresadas por el virus (incluyendo pero sin limitación la disminución de la expresión de

15 proteína o antagonismo de una o más proteínas) distintas de la transcriptasa inversa, tales como Tat o Nef; agentes que influyen, en particular que reducen, la expresión del receptor CCR5; quimioquinas que inducen la internalización del receptor CCR5 tales como MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES y derivados de los mismos; y otros agentes que inhiben la infección viral o mejoran el estado o el

20 pronóstico de individuos infectados por VIH mediante diferentes mecanismos.

Los agentes que incluyen (en particular que reducen) la expresión del receptor CCR5 incluyen inmunosupresores tales como inhibidores de calcineurina (por ejemplo tacrólimus y ciclosporina A); esteroides; agentes que interfieren con la producción o señalización de citoquinas tales como

25 inhibidores de quinasa Janus (JAK) (por ejemplo inhibidores JAK-3 incluyendo

3-((3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il)-3-oxopropionitrilo) y sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables del mismo; anticuerpos de citoquina (por ejemplo anticuerpos que inhiben el receptor de interleuquina 2 (IL-2) incluyendo basiliximab y daclizumab); y
5 agentes que interfieren con la activación celular o el ciclo celular tales como rapamicina.

Se incluyen también en el alcance de la presente invención combinaciones de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más agentes
10 terapéuticos adicionales que retardan la velocidad de metabolismo del compuesto de la invención, conduciendo así a una exposición aumentada en pacientes. Aumentar la exposición de dicha manera es conocido como recuerdo. Esto tiene el beneficio de aumentar la eficacia del compuesto de la invención o de reducir la dosis requerida para conseguir la misma eficacia que
15 una dosis sin recuerdo. El metabolismo de los compuestos de la invención incluye procesos oxidativos llevados a cabo por enzimas P450 (CYP450), particularmente CYP 3A4 y la conjugación por UDP glucuronosil transferasa y enzimas sulfatantes. Por tanto, entre los agentes que pueden utilizarse para aumentar la exposición de un paciente a un compuesto de la presente
20 invención, están aquellos que pueden actuar como inhibidores de al menos una isoforma de enzimas citocromo P450 (CYP450). Las isoformas de CYP450 que pueden inhibirse beneficiosamente incluyen, pero sin limitación, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Los agentes adecuados que pueden utilizarse para inhibir CYP3A4 incluyen, pero sin limitación, ritonavir, saquinavir
25 o ketoconazol.

Se apreciará por un experto en la técnica que un tratamiento de combinación de fármacos, como se describe anteriormente en la presente memoria, puede comprender dos o más compuestos que tienen el mismo, o diferente, mecanismo de acción. Por tanto, sólo a modo de ilustración, una
5 combinación puede comprender un compuesto de la invención y: uno o más ITIN, uno o más ITIN y un IP, uno o más ITIN y otro antagonista de CCR5, un IP, un IP y un ITINN, un ITINN y demás.

Además del requisito de eficacia terapéutica, que puede necesitar el uso de agentes terapéuticos además de los compuestos de la invención, puede
10 haber razones adicionales que obliguen o recomienden en gran medida el uso de una combinación de un compuesto de la invención y otro agente terapéutico, tal como en el tratamiento de enfermedades o afecciones que pueden ser el resultado directo de o que acompañan indirectamente al trastorno o afección modulado por el receptor de quimioquina CCR5 básico o
15 subyacente. Por ejemplo, cuando el trastorno o afección modulado por el receptor de quimioquina CCR5 básico es infección y multiplicación por VIH, puede ser necesario o al menos deseable tratar el virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis B (VHB), papilomavirus humanos (PVH), infecciones oportunistas (incluyendo infecciones bacterianas y fúngicas), neoplasmas y
20 otras afecciones que aparecen como resultado del estado inmunocomprometido del paciente que se está tratando. Pueden utilizarse otros agentes terapéuticos con los compuestos de la invención, por ejemplo para proporcionar estimulación inmune o para tratar el dolor y la inflamación que acompañan a la infección por VIH inicial y fundamental.

25 En consecuencia, los agentes terapéuticos para uso en combinación con

los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y derivados farmacéuticamente aceptables incluyen también: interferones, interferones pegilados (por ejemplo peginterferón alfa-2a y peginterferón alfa-2b), lamivudina, ribavirina y emtricitabina para el tratamiento de la hepatitis; 5 antifúngicos tales como fluconazol, fosfluconazol, itraconazol y voriconazol; antibacterianos tales como azitromicina y claritromicina; interferones, daunorubicina, doxorubicina y paclitaxel para el tratamiento de sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA; y cidofovir, fomivirsén, foscarnet, ganciclovir y Valcyte para el tratamiento de retinitis de citomegalovirus (CMV).

10 Las combinaciones adicionales para uso según la invención incluyen la combinación de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, con un antagonista de CCR1 tal como BX-471; un agonista beta-adrenoceptor tal como salmeterol; un agonista corticosteroide tal como propionato de fluticasona; un antagonista de LTD4 15 como montelukast; un antagonista muscarínico tal como bromuro de tiotropio; un inhibidor de PDE4 tal como cilomilast o roflumilast, un inhibidor de COX-2 tal como celecoxib, valdecoxib o rofecoxib, un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina o pregabalina; un beta-interferón tal como REBIF; un modulador de receptor de TNF tal como un inhibidor TNF-alfa (por ejemplo adalimumab); 20 un inhibidor de HMG CoA reductasa tal como una estatina (por ejemplo atorvastatina); o un inmunosupresor tal como ciclosporina o un macrólido tal como tacrólimus.

En las combinaciones anteriormente descritas, el compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y 25 otro(s) agente(s) terapéutico(s) pueden administrarse, en términos de formas

///

de dosificación, separada o conjuntamente entre sí; y en términos de su tiempo de administración, simultánea o secuencialmente. Por tanto, la administración de un agente componente puede ser anterior, simultánea o posterior a la administración del(de los) otro(s) agente(s) componente(s).

- 5 En consecuencia, en un aspecto adicional la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más agentes terapéuticos adicionales.

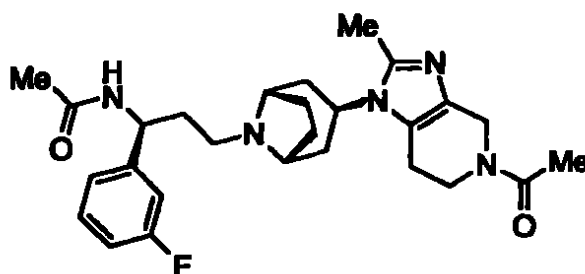
- 10 Ha de apreciarse que todas las referencias en la presente memoria a tratamiento incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos y preparaciones, en los que pueden utilizarse las siguientes abreviaturas adicionales:

- | | | |
|----|-------|--|
| | h | hora |
| 15 | EMBR | espectroscopía de masas de baja resolución |
| | EMAR | espectroscopía de masas de alta resolución |
| | IQPA+ | ionización química a presión atmosférica |
| | IEP+ | ionización por electropulverización |
| | RMN | resonancia magnética nuclear |
| 20 | Tlc | cromatografía en capa fina |
| | Me | metilo |

Ejemplo 1

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



Se añadió cloruro de acetilo (18 μ l, 0,26 mmol) a una solución agitada de la amina *N*-((1*S*)-3-[[3-*endo*-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)-8-azabiclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil]acetamida (94 mg, 0,21 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente, seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (45 μ l, 0,26 mmol). Después de 15 horas, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (5 ml) y agua (5 ml), y después se pasó a través de un cartucho de separación de fases. Se concentró el componente orgánico pasando una corriente de nitrógeno por la solución, y se purificó la mezcla resultante utilizando un cartucho de Si Mega Bond Elut^{Flash} (10 g, Varian) eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco acuoso concentrado (95:5:0,5 en volumen), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca (80 mg, 79%).

EMBR (electropulverización): m/z $[M+Na^+]$ 504, $[MH^+]$ 482.

Encontrado: C 63,35, H 7,32, N 13,59. $C_{27}H_{36}N_5FO_2 \cdot 0,5 CH_2Cl_2$ requiere C 63,03, H 7,12, N 13,36.

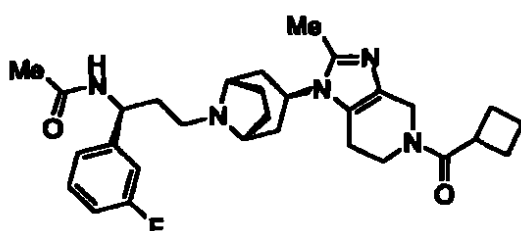
$[\alpha]_D -21,7^\circ$ (2,12 mg/ml en MeOH).

Ejemplos 2-3

Estos ejemplos se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 1 utilizando *N*-((1*S*)-3-[[3-*endo*-(2-metil-4,5,6,7-

tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil]acetamida y el correspondiente compuesto de fórmula (V). Todas las EMBR fueron mediante ionización por electropulverización.

Ejemplo 2



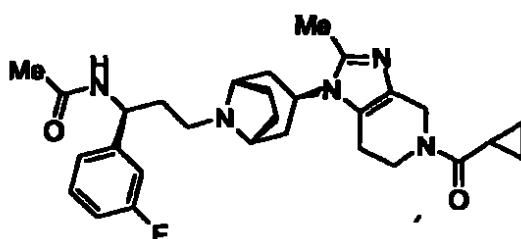
EMBR: m/z $[MH^+]$ 522

Encontrado: C 67,01, H 7,74, N 12,94.

$C_{30}H_{40}FN_5O_2 \cdot 0,1 H_2O$ requiere C 66,77, H 7,84, N 12,93%

$[\alpha]_D -20,9^\circ$ (2,04 mg/ml en MeOH)

Ejemplo 3



EMBR: m/z $[MH^+]$ 508

Encontrado: C 66,53, H 7,59, N 13,23

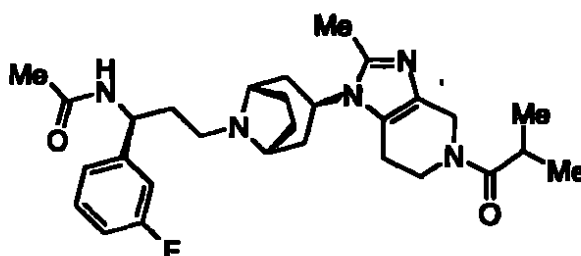
$C_{29}H_{38}FN_5O_2 \cdot 0,1 H_2O$ requiere C 66,26, H 7,67, N 13,32%.

$[\alpha]_D -20,5^\circ$ (2,38 mg/ml en MeOH)

5

Ejemplo 4

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



10 Se añadió trietilamina (7,0 ml, 50,0 mmol) a un solución agitada de la amina *N*-(1*S*)-3-[3-*endo*-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-

ii)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil]acetamida (19,9 g, 45,3 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml), seguido de la adición gota a gota de cloruro de isobutirilo (5,3 ml, 50,0 mmol). Después de 1 hora, se añadió gota a gota una segunda parte de cloruro de isobutirilo (0,5 ml, 5,0 mmol). Después de 0,5 horas, se concentró la mezcla de reacción aproximadamente a 300 ml y se añadió acetato de etilo (200 ml). Se lavó la mezcla de reacción con una solución acuosa al 10% de K_2CO_3 (200 ml, p/v). Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Se combinaron los componentes orgánicos, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron hasta obtener un aceite fluido que acababa de empezar a formar una espuma. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 ml) y se calentó a 90°C. Se añadió agua (0,5 ml) a la solución caliente y se dejó enfriar lentamente la mezcla hasta temperatura ambiente. Se recogió el precipitado por filtración, se lavó con acetato de etilo (50 ml) y se secó a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido (20,9 g, 90%).

EMBR: m/z [MH^+] 510.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,29-7,35 (1H, m), 7,12-7,14 (1H, m), 7,05-7,07 (1H, m), 6,92-6,97 (1H, m), 5,13-5,17 (1H, m), 4,52-4,63 (1H, m), 4,43-4,44 (2H, m), 3,78-3,89 (2H, m), 3,31-3,40 (2H, m), 2,90-3,06 (1H, m), 2,77-2,84 y 2,69-2,75 (2H, 2 x m), 2,39-2,51 (2H, m), 2,36 y 2,35 (3H, 2 x s), 2,20-2,30 (2H, m), 2,03-2,13 (2H, m), 1,95 (3H, s), 1,84-1,90 (2H, m), 1,55-1,65 (4H, m), 1,08-1,11 y 1,04-1,06 (6H, 2 x m). Diastereoisómeros.

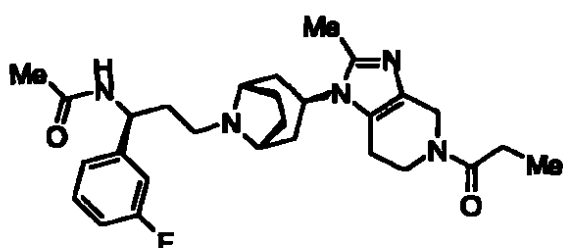
Encontrado: C 66,94, H 7,92, N 13,47. $C_{29}H_{40}FN_5O_2 \cdot 0,5 H_2O$ requiere C 67,16, H 7,97, N 13,50.

$[\alpha]_D -23,4^\circ$ (1,64 mg/ml en MeOH).

Ejemplos 5-7

Se prepararon estos ejemplos según el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 1, utilizando *N*-((1*S*)-3-(3-*endo*-(2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-*il*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-*il*)-1-(3-fluorofenil)propil)acetamida y el correspondiente compuesto de fórmula (V). Todas las EMBR fueron por electropulverización, excepto el Ej. 6, que fue por ionización química a presión atmosférica.

Ejemplo 5



EMBR: m/z 498 [MH^+]

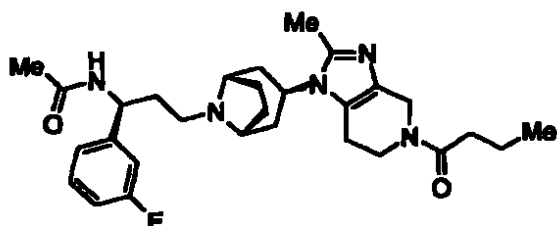
Encontrado: C 67,47, H 7,75, N 14,06

$C_{28}H_{35}FN_5O_2 \cdot 0,15 H_2O$ requiere C 67,49, H 7,75, N 14,05%

$[\alpha]_D -21,5^\circ$ (2,00 mg/ml en MeOH)

(los datos RMN se encuentran al final de la tabla)

Ejemplo 6



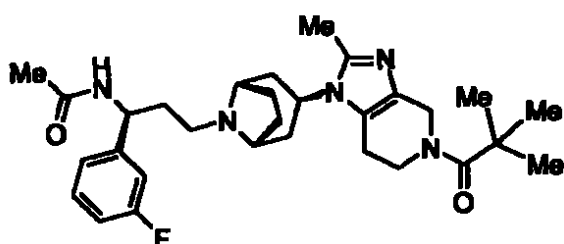
EMBR 532 [$M+Na^+$], 510 [MH^+]

Encontrado: C 65,69, H 7,97, N 13,06.

$C_{28}H_{40}FN_5O_2 \cdot 0,1 H_2O$ requiere C 66,01, H 8,02, N 13,27%

$[\alpha]_D -25,5^\circ$ (2,14 mg/ml en MeOH)

Ejemplo 7



EMBR (electropulverización) 546

[M+Na⁺], 524 [MH⁺]

Encontrado: C 65,50, H 7,93, N 12,45.

C₃₀H₄₂FN₃O₂·0,15 H₂O requiere C 65,43, H 8,24, N 12,72%.

[α]_D -28,2° (2,06 mg/ml en MeOH)

RMN del ejemplo 5

N-((1S)-3-((3-endo-(2-Metil-5-propionil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-

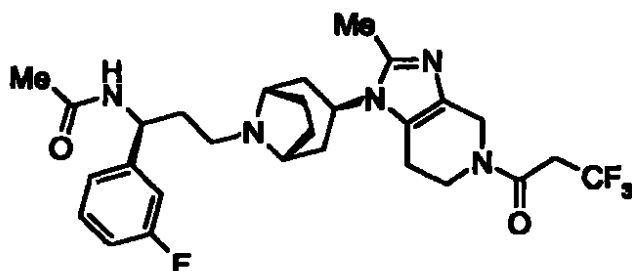
5 c]piridin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1-(3-fluorofenil)propil)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ: 7,31-7,37 (1H, m), 7,14-7,16 (1H, d), 7,06-7,10 (1H, m), 6,94-6,99 (1H, m), 5,14-5,21 (1H, m), 4,56-4,63 (1H, m), 4,40 y 4,45 (2H, 2 x s), 3,81-3,89 (1H, m), 3,75-3,80 (1H, m), 3,33-3,41 (2H, m), 2,78-2,86 (1H, m), 2,70-2,76 (1H, m), 2,40-2,54 (4H, m), 2,37 y 2,38 (3H, 2 x s), 2,23-2,30 (2H, m), 2,07-2,14 (2H, m), 1,98 (3H, s), 1,86-1,93 (2H, m), 1,57-1,67 (4H, m), 1,07-1,17 (3H, m). Diastereoisómeros.

Ejemplo 8

N-((1S)-3-((3-endo-(2-Metil-5-(3,3,3-trifluoropropionil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-

15 imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1-(3-fluorofenil)propil)-acetamida



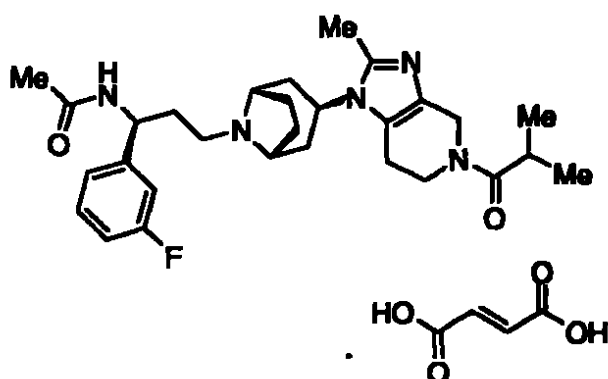
Se añadió hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (65 mg, 1,71 mmol) y trietilamina (47 μ l, 3,41 mmol) a una solución agitada de ácido 3,3,3-trifluoropropiónico (15 μ l, 1,71 mmol) en diclorometano (2 ml), seguido de la amina *N*-{[(1*S*)-3-[3-*endo*-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil]acetamida (50 mg, 1,14 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 30°C durante 15 horas, se concentró pasando una corriente de nitrógeno a través de la solución, y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex C₁₈ 15 x 10 cm, 10 μ m, caudal 20 ml/min, detección a 225 nm, gradiente de fase móvil de 95:5 a 5:95 de A:B (A: 0,1% de dietilamina en H₂O; B: MeCN)), proporcionando el compuesto del título en forma de una goma (20 mg).

EMBR (electropulverización) 550 [MH⁺].

EMAR (electropulverización). Encontrado: 550,2800. C₂₈H₃₈N₅F₄O₂ (MH⁺) requiere 550,2800.

Ejemplo 9

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

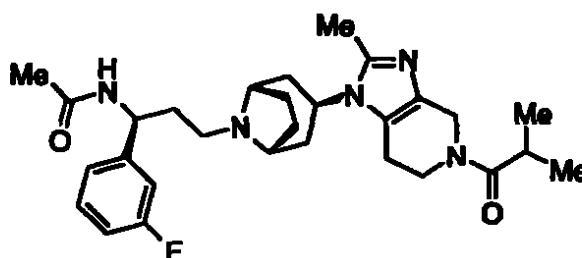


Se añadió gota a gota una solución de ácido fumárico (68 mg, 0,59 mmol) en etanol caliente (2 ml) a una solución de *N*-((1*S*)-3-((3-*endo*-(5-isobutiril-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]píridin-1-il)-8-azabíciclo[3.2.1]oct-8-il)-1-(3-fluorofenil)propil)acetamida (300 mg, 0,59 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a reflujo. Después de 48 horas, se añadió tetrahidrofurano (2 ml), y después de 48 horas se recogieron los cristales por filtración, se lavaron con tetrahidrofurano (2 ml) y se secaron al aire, proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo blanco (110 mg, 30%).

Encontrado: C 62,04, H 7,26, N 10,70. $C_{33}H_{44}FN_5O_8 \cdot 0,75 H_2O$ requiere C 62,00, H 7,17, N 10,96.

Ejemplo 10

N-((1*S*)-3-((3-*endo*-(5-isobutiril-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]píridin-1-il)-8-azabíciclo[3.2.1]oct-8-il)-1-(3-fluorofenil)propil)acetamida

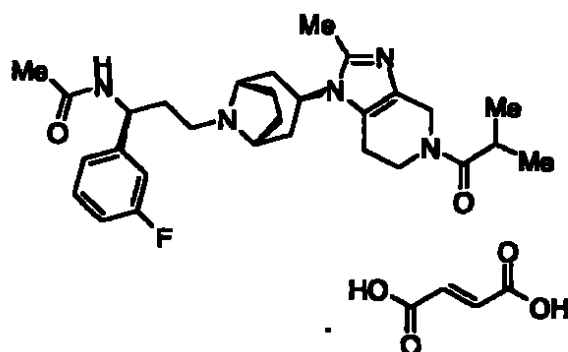


Se añadió *N*-((1*S*)-3-[3-*endo*-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-8-azabiclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil]acetamida (264,4 g, 0,60 mmol) a 2-propanol (2,67 l), seguido de carbonato de potasio (92,7 g, 0,67 mol), y se enfrió el resultado a 15°C. Se añadió después cloruro de isobutirilo (97,8 g, 0,91 mmol) durante 10 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 25°C, y después de agitar durante 10 minutos se completó la reacción. Se añadió después carbonato de potasio (267,2 g) en agua (2,40 l), y se separaron las dos fases resultantes. Se extrajo después la fase acuosa con acetato de etilo (2,67 l) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con cloruro de sodio acuoso saturado (1,32 l) y agua (800 ml), después se concentraron a vacío. Se diluyó el residuo con acetato de etilo (1,07 l) y se concentró de nuevo a vacío. Se repitió esta etapa de redilución y concentración y se trató el residuo resultante con acetato de etilo hasta alcanzar un volumen total de 1,07 l. Se enfrió éste a 0-5°C, se agitó durante 2 horas, se filtró y se lavó con acetato de etilo frío (2 x 130 ml). Se secó después el producto sólido en una estufa a vacío a 50°C, proporcionando el compuesto del título (269,8 g, 0,53 mol, 88,0%).

20 Ejemplo 11

Fumarato de *N*-((1*S*)-3-[3-*endo*-(5-isobutiril-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-8-azabiclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil]-

acetamida



Se añadió *N*-((1*S*)-3-[3-*endo*-(5-isobutiril-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil]-acetamida (554,0 g, 1,08 mmol) a 2-propanol (13,85 l), seguido de ácido fumárico (126,2 g, 1,09 mmol), se calentó a reflujo el resultado y se agitó durante 20 minutos. Se clarificó después esta solución mediante filtración a esta temperatura, antes de concentrar a vacío hasta un volumen de disolvente de 4 ml/g basado en la *N*-((1*S*)-3-[3-*endo*-(5-isobutiril-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil]-acetamida de partida. Se enfrió ésta a 0-5°C, se agitó durante 2 horas, se filtró y se lavó con 2-propanol frío (2 x 550 ml). Se secó después el producto sólido en estufa a vacío a 50°C, proporcionando el compuesto del título (495,9 g, 0,79 mol, 72,9%).

15

Ejemplo 12

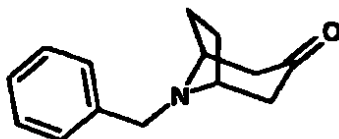
Se preparó la sal (D)-tartrato de *N*-((1*S*)-3-[3-*endo*-(5-isobutiril-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil]acetamida según el procedimiento descrito anteriormente para la sal fumarato del ejemplo 9 utilizando *N*-((1*S*)-3-[3-*endo*-(5-isobutiril-2-metil-

20

4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil]acetamida y ácido D-tartárico. Los datos de picos de PXRD se proporcionan a continuación en la presente memoria.

5 Preparación 1

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

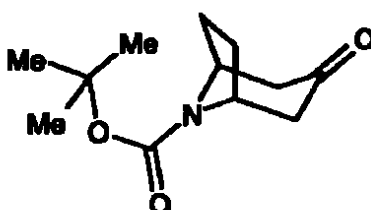


Se enfrió a 0°C una solución de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (50 g, 378 mmol) en ácido clorhídrico (0,025 N, 160 ml) durante 16 horas. Se añadieron clorhidrato de bencilamina (65 g, 453 mmol), ácido cetomalónico (55 g, 377 mmol) y una solución acuosa de acetato de sodio (300 ml, 0,69 M) y la reacción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

EMBR: m/z 216,3 (MH⁺).

Preparación 2

3-Oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo

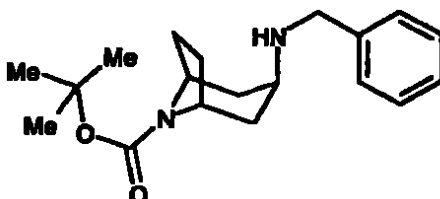


Se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno a 269 kPa una mezcla de 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (15,0 g, 69,7 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (18,2 g, 83,4 mmol) e
 5 hidróxido de paladio sobre carbón al 20% p/p (3,0 g) en acetato de etilo (165 ml). Se filtró la mezcla a través de Arbocel® y se retiró el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando un gradiente de elución de hexano:éter (100:0 a 50:50), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro que
 10 cristalizó en reposo (16,2 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ: 1,48 (9H, s), 1,60-1,68 (2H, m), 2,00-2,11 (2H, m), 2,26-2,34 (2H, m), 2,48-2,82 (2H, m), 4,35-4,58 (2H, m) ppm.

Preparación 3

15 3-(Bencilamino)-endo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo



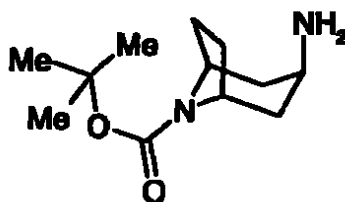
Se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente una solución de 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (10,0 g, 44,4 mmol), bencilamina (4,85 ml, 49,7 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (14,11 g, 66,6 mmol) en una mezcla de ácido acético glacial:diclorometano (1:9 v/v, 290
 20

ml). Se evaporaron los disolventes a presión reducida y se disolvió el residuo en acetato de etilo (200 ml), después se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (50 ml) y agua (50 ml). Se secó la solución orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice, utilizando un eluyente de diclorometano:metanol:amoníaco acuoso concentrado (98:2:0,25), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7,00 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,42-1,48 (11H, m), 1,52-1,61 (2H, m), 1,85-2,19 (5H, m), 2,95-3,03 (1H, m), 3,74 (2H, s), 4,03-4,23 (2H, m), 7,20-7,26 (1H, m), 7,26-7,32 (4H, m) ppm.

Preparación 4

3-endo-Amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo



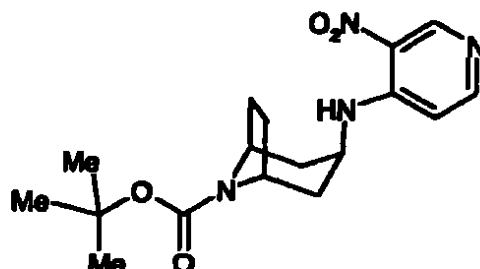
Se calentó a 50°C una mezcla de 3-(bencilamino)-*endo*-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (7,00 g, 22,1 mmol), formiato de amonio (7,00 g, 111 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbón al 20% p/p (0,70 g) en etanol (200 ml) hasta que cesó el desprendimiento de gas. Se filtró la mezcla enfriada a través de Arbocel® y se evaporó el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando un gradiente de elución de diclorometano:metanol:amoníaco acuoso concentrado (98:2:0,25 a 95:5:0,5), proporcionando el compuesto del

título en forma de un aceite incoloro (4,70 g).

EMBR: m/z 227,2 (MH⁺).

Preparación 5

5 3-endo-[(3-Nitro-4-piridinil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo

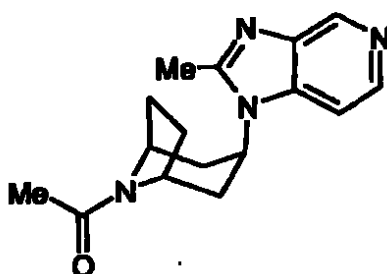


Se disolvieron 3-amino-endo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (3,0 g, 13,2 mmol), clorhidato de 4-etoxi-3-nitropiridina (2,7 g, 13,2 mmol) y *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina (1,89 g, 14,6 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (5 ml) y se calentó a 120°C durante 18 horas. Se diluyó la mezcla de reacción enfriada con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml), una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y salmuera (30 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se retiró el disolvente mediante evaporación a presión reducida. Se trituró este residuo con dietiléter y se filtró, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,5 g).

EMBR: m/z 349 (MH⁺).

20 Preparación 6

1-endo-(8-Acetil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina

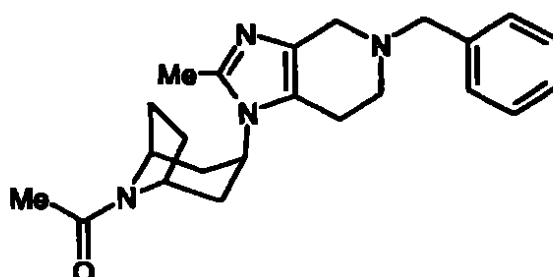


Se disolvieron 3-endo-[(3-nitro-4-piridinil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]-
octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (4,40 g, 12,6 mmol) y hierro en polvo (2,11 g,
37,8 mmol) en ácido acético glacial (50 ml), y la mezcla se calentó a 60°C
5 durante 2 horas. Se añadió después anhídrido acético (8 ml) y la mezcla se
calentó a 140°C durante 18 horas. Se filtró la mezcla de reacción enfriada a
través de una capa de Arbocel® y se retiró el disolvente a presión reducida. Se
repartió el residuo entre diclorometano (200 ml) y agua (200 ml) y se ajustó el
pH de la mezcla a 9 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. Se
10 filtró de nuevo la mezcla a través de una capa de Arbocel® y se separó la fase
orgánica. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (100 ml) y se secaron
los extractos orgánicos combinados (MgSO₄). Se evaporó el disolvente a
presión reducida y se trituró el residuo con acetato de etilo, se filtró y se secó
(MgSO₄), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco
15 (3,27 g).

EMBR: m/z 285 (MH⁺).

Preparación 7

1-endo-(8-Acetil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-
20 1H-imidazo[4,5-c]piridina



Se añadió bromuro de bencilo (1,78 g, 10,4 mmol) a una solución de 1-endo-(8-acetil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina (2,47 g, 8,7 mmol) en etanol (20 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. Se enfrió después la mezcla de reacción a -70°C y se añadió borohidruro de sodio (0,33 g, 8,7 mmol) en partes durante 10 minutos. Después de 1 hora a -70°C , se dejó calentar la mezcla de reacción hasta -40°C , después se volvió a enfriar a -70°C y se añadió borohidruro de sodio adicional (0,33 g, 8,7 mmol). Después de 1 hora adicional a -70°C , se añadió agua (10 m) y se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se evaporó el etanol a presión reducida y se extrajo el residuo acuoso con diclorometano (3 x 25 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO_4) y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de acetato de etilo:metanol:diethylamina (100:0:2, en volumen, cambiando a 98:2:2 y después a 95:5:2). Se evaporaron las fracciones que contenían producto, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca (2,23 g).

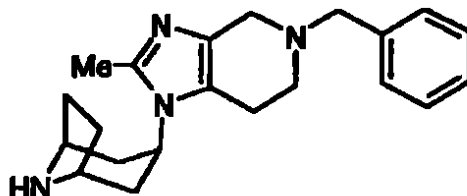
EMBR: m/z 379 (MH^+).

20

Preparación 8

1-endo-(8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-5-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-

imidazo[4,5-c]piridina



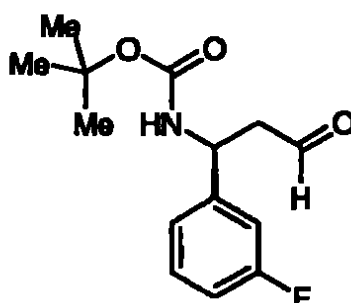
Se disolvió 1-endo-(8-acetil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-5-benzil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina (2,23 g, 5,89 mmol) en ácido clorhídrico acuoso 6 N (30 ml) y se calentó a reflujo durante 18 horas. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción enfriada a 10 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄) y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con un gradiente de disolvente de diclorometano:metanol:diethylamina (100:0:0,5 en volumen, cambiando a 93:7:1). Se evaporaron las fracciones que contenían producto, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca (1,47 g).

EMBR (electropulverización): m/z [M+H]⁺ 337.

15

Preparación 9

(1S)-1-(3-Fluorofenil)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo

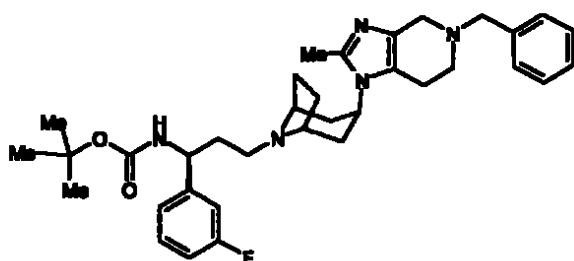


Se enfrió a -78°C hidruro de diisobutilaluminio (1 M en diclorometano, 39 ml, 39 mmol) y se añadió gota a gota a una solución de (3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(3-fluorofenil)propanoato de metilo (documento WO 0039125, p60, preparación 12), (5,4 g, 18,2 mmol) en diclorometano (100 ml) a -78°C . Se agitó la reacción durante 30 minutos a -78°C , después se añadió metanol (50 ml, preenfriado a -78°C). Se agitó la reacción durante 30 minutos, después se añadió ácido clorhídrico 2 N (250 ml). Se dejó calentar hasta temperatura ambiente la mezcla bifásica, se separaron las fases y se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se evaporó a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente incoloro, 4,8 g.

EMBR: m/z 268,1 (MH^+).

15 Preparación 10

(1S)-3-[3-*endo*-(5-Bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-*il*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-*il*]-1-(3-fluorofenil)propilcarbamato de *tert*-butilo

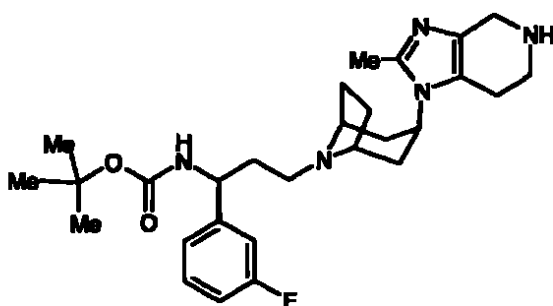


Se añadió ácido acético (0,39 g, 6,4 mmol) a una solución agitada de 1-
endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo-
 [4,5-*c*]piridina (2,16 g, 6,4 mmol) y (1*S*)-1-(3-fluorofenil)-3-oxopropilcarbamato
 5 de *tert*-butilo (2,06 g, 7,7 mmol) disueltos en diclorometano (25 ml) en
 atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió después
 triacetoxiborohidruro de sodio (1,63 g, 7,7 mmol) y la reacción se mantuvo a
 temperatura ambiente durante 2 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre
 una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y
 10 diclorometano (50 ml). Se retiró la fase orgánica y se lavó la fase acuosa con
 diclorometano (50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄) y
 se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante
 cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con un
 gradiente de disolvente de diclorometano:metanol:amoníaco acuoso
 15 concentrado (99:1:0,1 en volumen, cambiando a 98:4:0,4). Se evaporaron las
 fracciones que contenían producto, proporcionando el compuesto del título en
 forma de una espuma blanca (2,56 g).

EMBR (electropulverización): m/z [M+H]⁺ 588.

20 Preparación 11

(1*S*)-3-((endo-(2-Metil-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1-(3-fluorofenil)propilcarbamato de *tert*-butilo



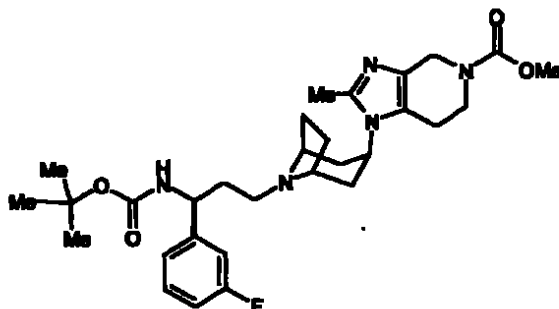
Se calentó a 60°C una mezcla de (1S)-3-[3-endo-(5-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]píridin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propilcarbamato de *tert*-butilo (2,55 g, 4,34 mmol), formiato de amonio (2,73 g, 43,4 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbón al 20% p/p (0,25 g) en etanol (35 ml). Después de una hora, se añadió formiato de amonio adicional (0,63 g, 10,1 mmol) y se continuó la agitación a 60°C durante 2 horas adicionales. Se filtró después la mezcla de reacción enfriada a través de Arbocel® y se evaporó el filtrado a presión reducida. Se repartió el residuo entre diclorometano (100 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml), se separó la fase orgánica y se lavó con agua (30 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con un gradiente de disolvente de diclorometano:metanol:amoníaco acuoso concentrado (99:1:0,1, cambiando a 93:7:1), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca (1,50 g).

EMBR (electropulverización): m/z [M+H]⁺ 498.

20 Preparación 12

1-endo-(8-((3S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-fluorofenil)propil)-8-

azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo



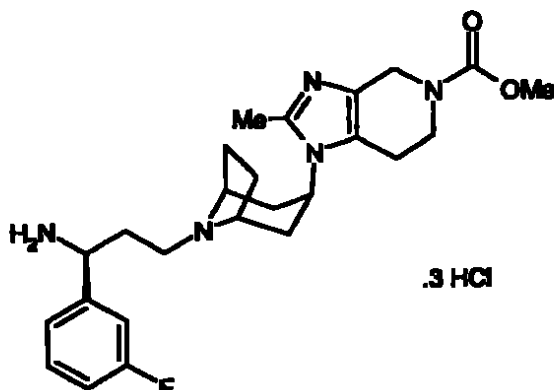
Se añadió cloroformiato de metilo (0,167 g, 1,76 mmol) a una solución
 5 de (1S)-3-[3-*endo*-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propilcarbamato de *terc*-butilo (0,80 g, 1,60 mmol) en diclorometano (10 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de
 10 sodio (10 ml). Se retiró la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con más diclorometano (2 x 10 ml). Se secaron los extractos combinados de diclorometano (MgSO₄) y se retiró el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de disolventes de diclorometano:metanol:amoníaco
 15 acuoso concentrado (99:1:0,1 cambiando a 93:7:1), proporcionando el **compuesto del título** en forma de una espuma blanca (0,84 g)

EMBR (electropulverización): m/z [M+H]⁺ 556.

Preparación 13

20 **Triclorhidrato de 1-*endo*-[8-[(3S)-3-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato**

de metilo

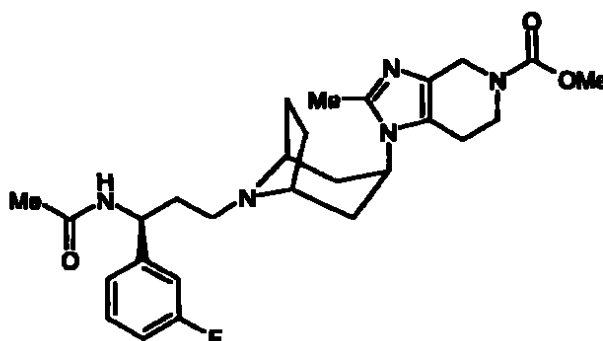


Se burbujeó cloruro de hidrógeno gaseoso a través de una solución de 1-endo-[8-((3S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(3-fluorofenil)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo (0,83 g, 1,50 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0°C hasta que se saturó la solución. Se dejó calentar después la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se suspendió el residuo en diclorometano (10 ml). Se repitió este proceso tres veces, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,82 g).

EMBR (electropulverización): m/z [M+H]⁺ 456.

Preparación 14

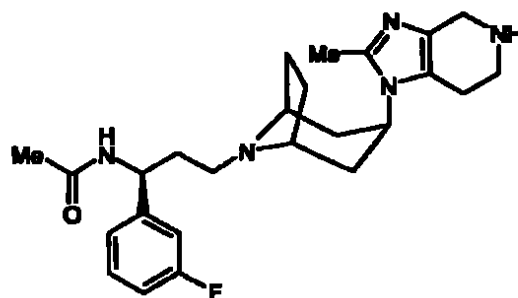
15 1-endo-[8-((3S)-3-(Acetilamino)-3-(3-fluorofenil)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo



- Se añadió cloruro de acetilo (0,062 g, 0,79 mmol) a una solución de triclohidrato de 1-endo-[8-[(3S)-3-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo (0,409 g, 0,72 mmol) y trietilamina (0,33 g, 3,25 mmol) disueltos en diclorometano (10 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Se lavó después la solución con agua (10 ml), una solución de hidróxido de sodio 1 N (10 ml) y salmuera (10 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄) y se retiró el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con un gradiente de disolvente de diclorometano:metanol:amoniaco acuoso concentrado (99:1:0,1 en volumen, cambiando a 97:3:0,3). Se evaporaron las fracciones que contienen producto, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca (0,24 g).
- EMBR (electropulverización): m/z [M+H]⁺ 498.

Preparación 15

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

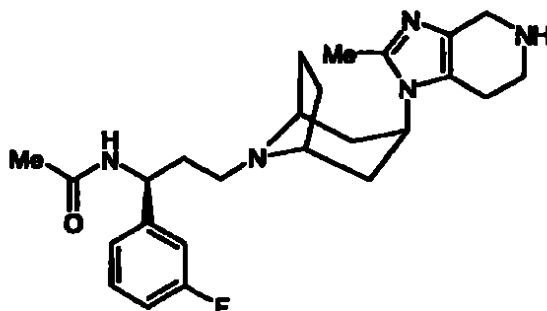


Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (120 ml) a una solución agitada de 1-*endo*-{8-[(3*S*)-3-(acetilamino)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-carboxilato de metilo (13,27 g, 26,7 mmol) en 2-propanol (80 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 200 ml). Se lavaron los componentes orgánicos combinados con salmuera (150 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. Se purificó la mezcla de producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco acuoso concentrado (90:10:1, después 80:20:1 en volumen), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca (8,54 g, 73%). EMBR (ionización química a presión atmosférica): *m/z* [MH⁺] 440.

15

Preparación 16

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



- Se añadió (L)-tartrato de 1-endo-[8-[(3S)-3-(acetilamino)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo (documento WO 03/084954, ejemplo 46) (898 g, 1,39 mol) a diclorometano (4,5 l) y agua (4,5 l). Se añadió después hidróxido de sodio acuoso (10 M, 450 ml) y se agitó el resultado durante 15 minutos. Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano adicional (2,25 l). Se concentraron después los extractos orgánicos combinados, y se disolvió el aceite resultante en 2-propanol (4,5 l).
- Se añadió después hidróxido de sodio acuoso (2 M, 6,93 l, 13,9 mol) y se calentó a reflujo la mezcla bifásica durante 65 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (4,5 l). Se lavaron después los extractos orgánicos combinados con cloruro de sodio acuoso saturado (4,5 l) y se concentraron a vacío. Se diluyó el residuo con acetato de etilo (9 l) y se concentró una vez más a vacío. Finalmente, se añadió más acetato de etilo (4,5 l) y se agitó la suspensión resultante a 0-5°C durante 1 hora, se filtró y se lavó con acetato de etilo frío (2 x 450 ml). Se secó después el producto sólido en una estufa a vacío a 40°C, proporcionando el compuesto del título (547,2 g, 1,24 mol, 89,8%). Los datos de EMBR para el compuesto del título fueron idénticos a los del compuesto del título de la preparación 15.

Datos biológicos

Se demuestra la capacidad de los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y derivados farmacéuticamente aceptables para modular la actividad de receptor de quimioquina mediante metodología conocida en la técnica, tal como utilizando el ensayo de unión a CCR5 siguiendo los procedimientos dados a conocer en Combadiere *et al.*, J. Leukoc. Biol. **60**, 147-152 (1998); y/o utilizando los ensayos de movilización de calcio intracelular como se describe por los mismos autores. Las líneas celulares que expresan el receptor de interés incluyen las que expresan naturalmente el receptor, tales como PM-1, o linfocitos de sangre periférica estimulados por IL-2 (PBL) o una célula modificada por ingeniería genética para expresar un receptor recombinante, tales como CHO, 300.19, L1.2 o HEK-293.

Cuando se ensayó el compuesto del ejemplo 4 utilizando el ensayo de unión a CCR5 según Combadiere *et al.*, tenía valores de CI_{50} de 7,5 nM (MIP-1 α), 7,3 nM (MIP-1 β) y 6,7 nM (RANTES).

Cuando se ensayó el compuesto del ejemplo 5 utilizando el ensayo de unión a CCR5 según Combadiere *et al.*, tenía valores de CI_{50} de 2,7 nM (MIP-1 α), 2,4 nM (MIP-1 β) y 1,9 nM (RANTES).

Todos los ejemplos, cuando se ensayaron utilizando el ensayo de movilización de calcio intracelular según Combadiere *et al.* (*ibid*) fueron potentes antagonistas, con valores de CI_{50} de menos de 100 nM (MIP-1 β).

Se demuestra adicionalmente la actividad farmacológica de los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y derivados farmacéuticamente aceptables utilizando un ensayo de fusión célula-célula inducido por gp160

para determinar los valores de CI_{50} de los compuestos frente a la fusión VIH-1. El ensayo de fusión célula-célula inducido por gp160 utiliza una línea celular HeLa P4 y una línea celular CHO-Tat10.

La línea celular HeLa P4 expresa CCR5 y CD4 y se ha transfectado con LTR- β -galactosidasa de VIH-1. El medio para esta línea celular es medio de Eagle modificado por Dulbecco (D-MEM) (sin L-glutamina) que contiene 10% de albúmina bovina fetal (FCS), 2 mM de L-glutamina, penicilina/estreptomicina (Pen/Estrep: 100 U/ml de penicilina + 100 mg/ml de estreptomicina) y 1 μ g/ml de puomicina.

La línea celular CHO es un clon que expresa Tat (activador transcripcional en *trans*) de una línea celular CHO JRR17.1 que se ha transfectado con plásmido pTat puro. El medio para esta línea celular es el medio rico para el cultivo de células de mamífero desarrollado originalmente en el Roswell Park Memorial Institute RPMI1640 (sin L-glutamina) que contiene 10% de FCS, 2 mM de L-glutamina, 0,5 mg/ml de higromicina B y 12 μ g/ml de puomicina. La línea celular CHO JRR17.1 expresa gp160 (JRFL) y es un clon que se ha seleccionado por su capacidad de fusionarse con una línea celular que expresa CCR5/CD4.

Tras la fusión celular, el Tat presente en la célula CHO es capaz de transactivar la repetición terminal larga (LTR) de VIH-1 presente en la célula HeLa que conduce a la expresión de la enzima β -galactosidasa. Esta expresión se mide después utilizando un kit de ensayo informador de β -galactosidasa Fluor Ace™ (Bio-Rad, nº de cat. 170-3150). Este kit es un ensayo fluorescente cuantitativo que determina el nivel de expresión de β -galactosidasa utilizando 4-metilumbeliferil-galactopiranósido (MUG) como sustrato. La β -galactosidasa

hidroliza el sustrato fluorogénico dando como resultado la liberación de la molécula fluorescente 4-metilumbeliferona (4MU). Se mide después la fluorescencia de la 4-metilumbeliferona en un fluorómetro utilizando una longitud de onda de excitación de 360 nm y una longitud de onda de emisión de 5 460 nm.

Los compuestos que inhiben la fusión darán lugar a una señal reducida y, después de solubilización en un disolvente apropiado y dilución en medio de cultivo, puede utilizarse una curva de respuesta a la dosis para cada compuesto para calcular los valores de CI_{50} .

10 Todos los compuestos de los ejemplos de la invención tienen valores de CI_{50} según el procedimiento anterior de menos de 10 nM. Los compuestos de los ejemplos 1 y 5 tienen, respectivamente, valores de CI_{50} de 130 y 120 pm.

Datos de difracción de rayos X en polvo (PXRD)

15

Todos los patrones de PXRD se recogieron en un difractómetro en polvo Bruker D5000 en el intervalo angular 2-teta de 2-55° con un tamaño de etapa de 0,02°. Se rotó el espécimen mientras se irradiaba con rayos X K-alfa1 de cobre (longitud de onda: 1,5046 angstroms), se filtró con un monocromador de 20 grafito ($\lambda = 0,15405$ nm) con el tubo de rayos X funcionando a 40 kV/40 mA. Se calibró el difractómetro con una muestra de cuarzo estándar antes y después de la recogida de datos para cada muestra.

Los picos principales (en grados 2-teta) de los patrones de PXRD para 25 los ejemplos 10, 11 y 12 se ilustran en las siguientes tablas:

139

o

Tabla 1: Datos de picos de PXRD para *N*-{[(1*S*)-3-[3-*endo*-(5-isobutiril-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil]acetamida

5

Ángulo (°2 teta)	Intensidad (%)	Ángulo (°2 teta)	Intensidad (%)	Ángulo (°2 teta)	Intensidad (%)
8,1	90,5	17,0	49,6	24,1	35,8
9,0	20,9	17,8	80,7	24,8	29,5
9,8	12,8	18,3	67,4	25,4	38,0
10,7	89,1	18,6	43,6	25,6	34,6
11,3	39,8	18,9	48,3	26,2	43,0
12,3	100,0	19,9	39,2	27,0	21,3
13,1	24,2	20,5	48,3	27,9	28,6
14,1	67,3	21,0	43,8	28,9	25,5
14,5	19,4	21,5	50,4	29,4	24,6
15,8	55,4	22,5	51,4	30,0	21,7
16,3	49,9	23,1	46,1	35,9	18,9
16,6	48,5	23,3	54,9		

140

Tabla 2: Datos de picos de PXRD para fumarato de *N*-[(1*S*)-3-[3-*endo*-(5-isobutiril-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-*il*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-*il*]-1-(3-fluorofenil)propil]acetamida

Angulo (°2 teta)	Intensidad (%)	Angulo (°2 teta)	Intensidad (%)	Angulo (°2 teta)	Intensidad (%)
6,7	38,6	19,1	18,2	25,0	12,9
10,0	34,1	19,6	77,8	25,5	10,1
10,2	17,7	20,1	10,2	28,7	17,6
10,4	36,2	20,6	65,2	28,3	24,1
10,9	16,2	20,8	23,4	28,6	13,6
12,8	13,1	21,1	42,3	29,0	10,1
13,6	10,1	22,2	20,2	29,7	19,0
16,7	100,0	22,6	24,1	30,0	12,8
17,0	16,1	22,9	37,0	31,0	11,0
17,6	32,0	23,4	12,3	33,0	15,2
18,2	31,1	24,8	14,3	34,6	13,2
18,4	77,8				

141

Tabla 3: Datos de picos de PXRD para (D)-tartrato de *N*-{(1*S*)-3-[3-*endo*-(5-isobutiril-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-*il*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-*il*]-1-(3-fluorofenil)propil}acetamida

Ángulo (°2 teta)	Intensidad (%)	Ángulo (°2 teta)	Intensidad (%)	Ángulo (°2 teta)	Intensidad (%)
5,0	12,5	16,6	42,4	28,0	21,2
6,9	59,6	17,1	100,0	29,1	25,7
9,0	17,1	18,0	65,1	29,7	21,6
9,2	10,9	18,5	50,0	30,9	17,2
10,0	14,6	19,0	27,1	32,1	21,0
10,4	17,3	19,5	23,9		
11,0	15,1	20,0	31,5		
12,4	14,5	20,8	30,6		
13,6	12,5	21,2	42,2		
14,4	13,7	21,4	39,0		
14,8	10,1	22,5	41,6		
16,4	41,3	25,0	15,8		

5

Se calculó una simulación de patrón de PXRD para fumarato de *N*-{(1*S*)-3-[3-*endo*-(5-isobutiril-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-*il*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-*il*]-1-(3-fluorofenil)propil}acetamida que implicaba ángulos 2-teta, espaciados *d* e intensidades relativas a partir de su estructura monocristalina utilizando el módulo "Difracción en polvo reflejada" de Accelrys Materials Studio™ [versión 2.2]. Los parámetros pertinentes de simulación

10

fueron:

Longitud de onda: 1,540562 Å (Kα Cu).

Factor de polarización: 0,5.

5 Perfil pseudo-Voigt (U= 0,01, V= -0,001, W= 0,002).

Los picos principales (en grados 2-teta) del patrón PXRD simulado para fumarato de *N*-{[(1*S*)-3-[3-*endo*-(5-isobutiril-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil]-acetamida se enumeran en la Tabla 4.

Tabla 4. Datos de picos de PXRD simulados para fumarato de *N*-{[(1*S*)-3-[3-*endo*-(5-isobutiril-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil]-acetamida

15

Ángulo (°2 teta)	Intensidad (%)	Ángulo (°2 teta)	Intensidad (%)
6,7	59,4	19,6	98,3
10,0	64,5	20,6	56,8
10,5	67,7	21,1	45,1
11,0	28,8	22,2	13,8
12,8	12,7	22,5	16,1
13,8	17,0	22,9	39,1
16,7	93,8	23,4	10,0
17,0	19,6	26,8	11,2
17,7	32,3	28,3	15,5

18,2	30,0	28,6	10,8
18,5	100,0	29,7	14,1
19,1	15,4	30,01	11,6

Datos de calorimetría de barrido diferencial

Se recogieron todos los datos de DSC en un DSC Perkin Elmer PYRIS
5 Diamond con automuestreador, con un flujo de gas nitrógeno. Se dispusieron las muestras en cubetas de aluminio de 50 µl con orificios y tapas y se calentaron a 10-300°C a una velocidad de 20°C min⁻¹.

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

Tamaño de muestra: 3,016 mg.
Pico endotérmico a 118°C, fusión

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

20 Tamaño de muestra: 2,905 mg
Pico endotérmico a 219°C, fusión.
Evento endotérmico a 228°C.
Evento exotérmico a 246°C.

144

(D)-Tartrato de N-((1S)-3-[3-endo-(5-isobutiril-2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil)-acetamida

5

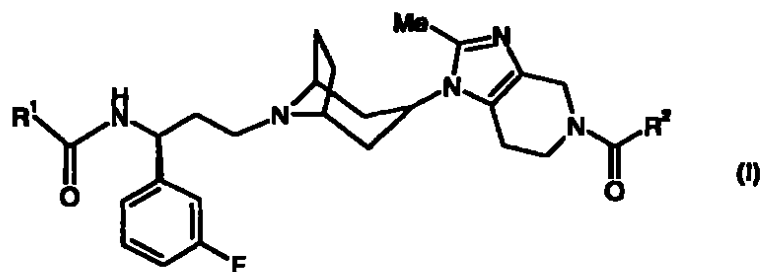
Tamaño de muestra: 2,979 mg

Pico endotérmico a 217°C, fusión.

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

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R¹ es alquilo C₁-C₈; y

- 10 R² es alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₇, estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con CF₃.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R¹ es alquilo C₁-C₄.

15

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R¹ es metilo.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con CF₃.

20

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R² es metilo, etilo o isopropilo.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² es ciclopropilo o ciclobutilo.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona de:

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

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

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

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

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

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

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

25 N-((1S)-3-[3-endo-(2-metil-5-(3,3,3-trifluoropropionil)-4,5,6,7-tetrahidro-

1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil]-acetamida;

y sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

8. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, junto con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

10

9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, que incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales.

10. Un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso como medicamento.

11. Un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la modulación de receptores CCR5.

12. Un compuesto según la reivindicación 11, en el que el trastorno es VIH, una infección retroviral relacionada genéticamente con VIH, SIDA o una enfermedad inflamatoria.

13. Un compuesto según la reivindicación 11, en el que el trastorno es esclerosis múltiple, artritis reumatoide o rechazo de injerto.

5 14. Un compuesto según la reivindicación 11, en el que el trastorno es enfermedad inflamatoria intestinal, endometriosis, diabetes de tipo I, enfermedades renales, fibrosis, pancreatitis crónica, afecciones inflamatorias pulmonares, encefalitis, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad cardíaca isquémica, psoriasis, apoplejía, obesidad, trastornos del SNC, anemia,
10 reestenosis, placa aterosclerótica, dermatitis atópica, pancreatitis crónica, cáncer, dolor o respuesta de estrés como resultado de cirugía, infección, lesión u otro ataque traumático.

15 15. Un compuesto según la reivindicación 11, en el que el trastorno es VHB, VHC, peste, poxvirus, toxoplasmosis, micobacterias, tripanosomas, neumonía o citosporidiosis.

20 16. Uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la modulación de receptores CCR5.

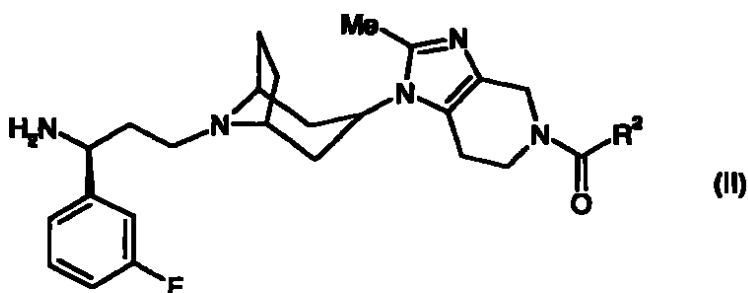
25 17. Un procedimiento de tratamiento de un mamífero que padece un trastorno en el que está implicada la modulación de receptores CCR5, que

129
X44

comprende tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

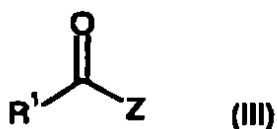
- 5 18. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende:

(A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



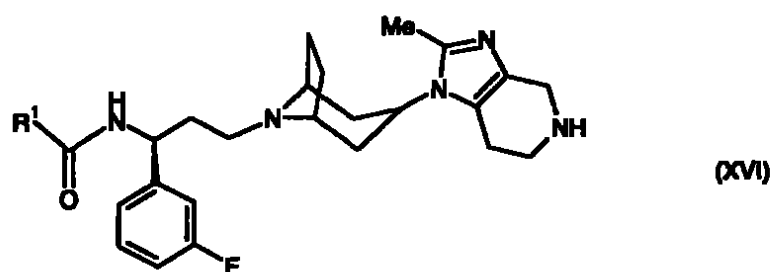
10

con un compuesto de fórmula (III)

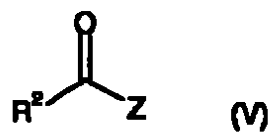


en condiciones de acoplamiento ácido carboxílico/amina convencionales;

- 15 (B) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVI)



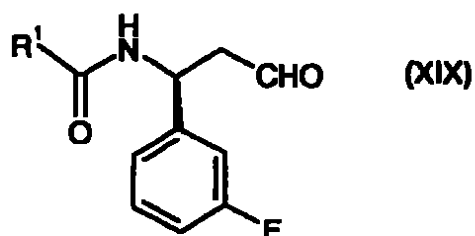
con un compuesto de fórmula (V)



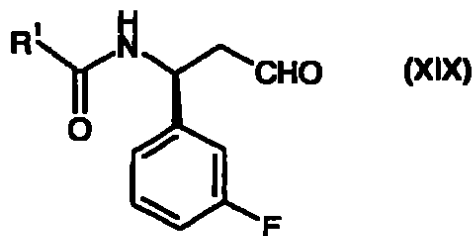
en condiciones de acoplamiento ácido carboxílico/amina convencionales;

5

(C) aminación reductora de un aldehído de fórmula (XIX)

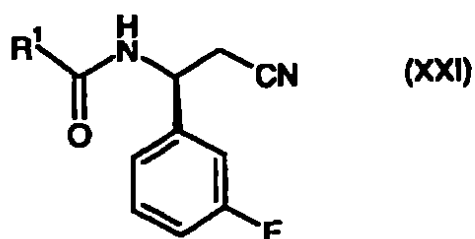


con una amina de fórmula (XX)



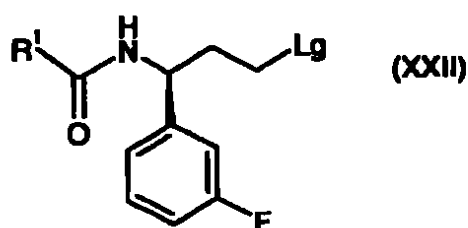
10 en condiciones convencionales;

(D) aminación reductora de un nitrilo de fórmula (XXI)



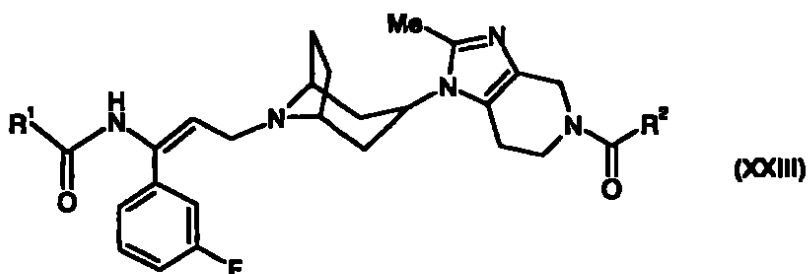
con una amina de fórmula (XX) en condiciones convencionales;

- (E) alquilación de una amina de fórmula (XX) o una sal de la misma
5 con un compuesto de fórmula (XXII)



en condiciones de alquilación convencionales;

- (F) reducción asimétrica de una enamida de fórmula (XXIII)



10

en condiciones de reducción convencionales; o

- (G) hacer reaccionar la amina de fórmula (II), o una sal metálica de la misma (concretamente una forma desprotonada) con un éster de fórmula

(XXIV)



5 en condiciones convencionales:

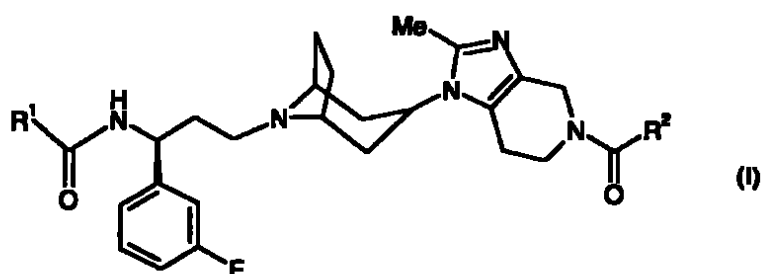
en la que R^1 y R^2 son como se definen en la reivindicación 1 para un compuesto de fórmula (I), Lg es un grupo saliente apropiado para sustitución alifática nucleófila y EsGp es un grupo formador de éster.

10

19. Un compuesto de fórmula (II), (IV), (VI), (VII), (XVI), (XVIII), (XX) o (XXIII).

RESUMEN

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



5 en la que R¹ y R² son como se definen anteriormente en la presente memoria.

Los compuestos de la presente invención son moduladores, especialmente antagonistas, de la actividad de receptores CCR5 de quimioquinas. Los moduladores de receptor CCR5 pueden ser útiles en el
10 tratamiento de diversas enfermedades y afecciones inflamatorias y en el tratamiento de infección por VIH y retrovirus genéticamente relacionados.

154
154

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
WOOD, David J.
Pfizer Global Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich,
Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña

Sello de de la Oficina de Patentes Europea Pharma 13 de octubre de 2005

Fecha de expedición: 11.10.2005
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC26070A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/003153
Fecha de presentación internacional: 28.09.2004
Fecha de prioridad: 03.10.2003
Solicitante: PFIZER LIMITED. et al.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.
4. **RECORDATORIO**

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39.1) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

155
155

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea –
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Herbert, W
Tel: + 49 89 2399-2152

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC26070A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/003153
Fecha de presentación internacional: 28.09.2004
Fecha de prioridad: 03.10.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: C07D 471/04, A61K 31/4188, A61P 31/18.
Solicitante: PFIZER LIMITED. et al.

1. El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme el Artículo 36.

2. Este INFORME consta de un total de 7 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de hojas, descritas a continuación:

☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

157
157

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☒ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☒ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☒ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 11.11.2004
Fecha de elaboración de este reporte: 11.10.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Kirsch, C
Tel: + 49 89 2399-2191

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

Descripción, Páginas

1 - 53 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 - 19 tal como se presentaron inicialmente

- ☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/fig.
☐ la lista de secuencias (especificar):
☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas

- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 17

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 17 relacionada con la siguiente materia que no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver hoja separada

- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

La lista en papel

- ☐ no se presentó
- ☐ no cumple con la norma estándar

La lista en formato legible por ordenador

- ☐ no se presentó

- ☐ no cumple con la norma estándar
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidas y/o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver recuadro suplementario para más detalles.

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-19
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones 1-19
	No:	Reivindicaciones
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-16, 18-19
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9)

Ver hoja adjunta

Recuadro No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

Los siguientes defectos en la forma o contexto de la solicitud internacional han sido anotados:

Ver hoja adjunta.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/003153

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO03/084954 (documento P)
- D2: WO01/ 90106
- D3: WO00/38680

El documento D1 ha sido publicado entre la fecha de prioridad y la fecha de presentación de la presente solicitud. Según la Regla 64.3 del PCT, este documento no puede tomarse en consideración para la evaluación de novedad y nivel inventivo durante la fase internacional. Sin embargo, se resalta el hecho que este documento puede resultar relevante en el proceso de evaluación durante la fase regional.

El presente invento se relaciona con derivados de tropano imidazopiridina sustituidos con actividad antagonista hacia los receptores CCR5 para el tratamiento de infección por VIH y enfermedades inflamatorias.

Sección III

No formulación de concepto con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

La reivindicación 17 se relacionan con materia, considerada por esta Autoridad, estar cubierta por la Regla 67.1 (iv) del PCT. De manera que no se formulará ningún concepto con respecto a la aplicación industrial de los temas encontrados en estas reivindicaciones (Artículo 34(a)(i) del PCT).

Sección V

Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración

1. El documento D2 describe derivados de tropano triazol sustituidos como antagonistas de receptores de CCR5 para el tratamiento de VIH y enfermedades inflamatorias. Los compuestos de D2 poseen un sustituyente de triazol mientras que los compuestos reivindicados en la presente tienen una fracción de imidazopiridina. Los compuestos intermedios de la reivindicación 19 también poseen esta característica estructural específica y por lo tanto difieren de los intermedios utilizados en D2. Se establece la novedad de las reivindicaciones 1-19 con respecto al documento D2 (Artículo 33(2) del PCT).

El documento D3 divulga derivados de tropano benzimidazol-derivados con actividad antagonista hacia receptores CCR5 para el tratamiento de

VIH y enfermedades inflamatorias. De acuerdo a la fórmula (5.0.0) y a la definición de R^{64}_a y R^{65}_a , el benzimidazol puede contener un átomo de nitrógeno adicional para formar una fracción de imidazopiridinilo. Sin embargo, D3 se refiere solamente a un anillo bicíclico aromático y no divulga el uso de tetrahidro-imidazopiridina. La novedad de las reivindicaciones 1-19 también se reconoce con respecto al documento D3 del estado de la técnica anterior (Artículo 33(2) del PCT).

2. El documento D2, el cual se considera representar el antecedente más relevante, divulga derivados de tropano y su uso como antagonistas de receptores CCR5 para el tratamiento de VIH e inflamación. Los compuestos de D2 difieren de la materia presentemente reivindicada en la naturaleza del heterociclo presente sobre la posición 3 del anillo de tropano.

El problema a resolverse por el presente invento puede entonces considerarse en proporcionar derivados de tropano adicionales con propiedades antagonistas de receptores CCR5 para el tratamiento VIH e inflamación.

Las características estructurales de los compuestos reivindicados son básicamente las mismas a aquellas encontradas en D2 y especialmente como las realizaciones preferidas de D2. El documento D2 no sugiere ninguna variación dentro del anillo de imidazol.

El documento D3 divulga sustituyentes imidazol y pirazol (ver las fórmulas (5.0.0) a la (5.0.10)) sobre un anillo de tropano (ver la fórmula (4.2.0)) como antagonistas de receptores CCR5. De acuerdo a la definición de varios sustituyentes R^{64}_a y R^{65}_a presentes sobre los anillos imidazol y pirazol, dichos anillos pueden ser bicíclicos y representar una fracción de imidazopiridinilo. Sin embargo, las formas hidrogenadas de los mismos ni se divulgan ni se sugieren en D3. Adicionalmente, el sustituyente carbonilo presente sobre el átomo de nitrógeno cíclico según la presente solicitud también no se sugiere en D3. Estas variaciones estructurales representan una nueva enseñanza técnica la cual ni se sugiere ni es obvia para aquella persona experta en el estado de la técnica.

Con respecto al estado de la técnica relevante representada por D2 y D3, el nivel inventivo puede ser reconocido puesto que, para los compuestos reivindicados, la presencia de un tropano sustituido con una fracción de N-carboniltetrahidroimidazopiridina constituye una diferencia estructural sustancial la cual no es obvia para una persona experta en el estado de la técnica (Artículo 33(3) del PCT).

3. Para la evaluación de la presente reivindicación 17 sobre si es industrialmente aplicable, no existen criterios unificados entre los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La Oficina de

Patentes Europea, EPO, por ejemplo, no reconoce como cumplimiento del requisito de la aplicación industrial, un contenido de reivindicaciones con respecto al uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero si permite sin embargo, reivindicaciones con respecto a un compuesto para primer uso en un tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la producción de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

Sección VI
Ciertos documentos citados

Ciertos documentos publicados

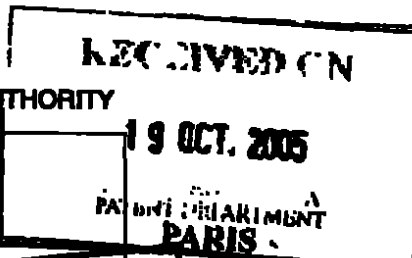
Solicitud No. Patente No.	Fecha de publicación (día/mes/año)	Fecha de presentación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (reivindicación válida) (día/mes/año)
WO03/084954	16.10.2003	31.03.2003	08.04.2002 23.01.2003

Sección VII
Ciertos defectos en la solicitud internacional

Contrario a los requisitos establecidos en la Regla 5.1(a)(ii) del PCT, el estado de la técnica anterior relevante divulgada en los documentos D1 a D3 no se menciona en la descripción, ni se identifican en la presente aquellos documentos.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY



PCT

To:

WOOD, David, J.
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNE



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 11.10.2005

Applicant's or agent's file reference
PC26070A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/B2004/003153

International filing date (day/month/year)
28.09.2004

Priority date (day/month/year)
03.10.2003

Applicant
PFIZER LIMITED et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability 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.

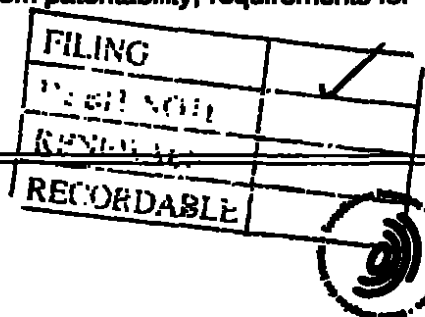
4. REMINDER

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 report on patentability. 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-80289 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523856 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Hebert, W
Tel. +49 89 2399-2152

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

X65
165

Applicant's or agent's file reference PC28070A	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/IB2004/003153	International filing date (day/month/year) 28.09.2004	Priority date (day/month/year) 03.10.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D471/04, A61K31/188, A61P31/18		
Applicant PFIZER LIMITED et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 11.11.2004	Date of completion of this report 11.10.2005	
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 Kirsch, C Telephone No. +49 89 2399-2181 	

166

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(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)*.

Description, Pages

1-53 as originally filed

Claims, Numbers

1-19 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

167
169

Box No. 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. 17

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 17 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.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2004/003153

768
158

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-19
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-19
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-16,18-19
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

169 ~~69~~

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2004/003153

Reference is made to the following documents:

- D1: WO03/084954 (P-document)
- D2: WO01/90106
- D3: WO00/38680

Document D1 has been published between the priority date and the filing date of the present application. According to Rule 64.3 PCT, this document may not be taken into account for the assessment of novelty and inventive step during the international phase. The attention of the applicant is however drawn to the fact that this document may prove relevant in the examination process during regional phase.

The present invention deals with imidazopyridine substituted tropane derivatives with antagonist activity towards CCR5 receptors for the treatment of HIV and inflammatory diseases.

Re Item III

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

Claim 17 relates 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 this claim (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Document D2 describes triazole substituted tropane derivatives as antagonists of CCR5 receptors for the treatment of HIV and inflammatory diseases. The compounds of D2 possess a triazole substituent whereas the present claimed compounds have an imidazopyridine moiety. The intermediate compounds of claim 19 also possess this

specific structural feature and therefore differ from the intermediates used in D2. Novelty of claims 1-19 is established with regard to document D2 (Art. 33(2) PCT).

Document D3 discloses benzimidazole substituted tropane derivatives with antagonist activity towards CCR5 receptors for the treatment of HIV and inflammatory diseases. According to formula (5.0.0) and to the definition of R^{64} and R^{65} , the benzimidazole may contain a further nitrogen atom to form an imidazopyridinyl moiety. However, D3 refers only to aromatic bicyclic ring and does not reveal the use of tetrahydro-imidazopyridine. Novelty of claims 1-19 is also acknowledged with regard to document D3 of the prior art (Art. 33(2) PCT).

2. Document D2, which is considered to represent the most relevant state of the art, reveal tropane derivatives and their use as CCR5 receptor antagonists for the treatment of HIV and inflammation. The compounds of D2 differ from the present claimed subject-matter in the nature of the heterocycle present in 3-position of the tropane ring.

The problem to be solved by the present invention may therefore be considered as consisting in the provision of further tropane derivatives with CCR5 receptor antagonist properties for the treatment of HIV and inflammation.

The structural features of the claimed compounds are basically the same as those of D2 and especially as the preferred embodiments of D2. Document D2 does not suggest any variations within the imidazole ring.

Document D3 discloses imidazole and pyrazole (see formulae (5.0.0) to (5.0.10)) substituents on a tropane ring (see formula (4.2.0)) as CCR5 antagonists. According to the definition of various substituents R^{64} and R^{65} present on the imidazole and pyrazole rings, said rings can be bicyclic and represent an imidazopyridinyl moiety. The hydrogenated forms thereof are however neither disclosed nor suggested in D3. Furthermore, the carbonyl substituent present on the ring nitrogen atom according to the present application is also not suggested in D3. These structural variations represent a new technical teaching which is neither suggested nor obvious to the skilled person in the art.

171 ~~77~~

- With regard to the relevant state of the art represented by D2 and D3 an inventive step can be acknowledged since, for the compounds claimed, the presence of a tropane substituted with a N-carbonyltetrahydroimidazopyridine moiety constitutes a substantial structural difference not being obvious to a person skilled in the art (Art. 33(3) PCT).
3. For the assessment of the present claim 17 on the question whether it is 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.

Re Item VI
Certain documents cited

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO03/084954	16.10.2003	31.03.2003	08.04.2002 23.01.2003

Re Item VII
Certain defects in the international application

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1 to D3 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

72
172

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 A61K31/4188 A61P31/18

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data, 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.
P,X	WO 03/084954 A (STEPHENSON PETER THOMAS ; PFIZER LTD (GB); WOOD ANTHONY (GB); BASFORD) 16 October 2003 (2003-10-16) Claims 1-26; Formula (I)-(II), (IV)-(VI), (XIX), (XXII), (XXV)-(XXVI); examples 33, 37, 44-46	1-19
Y	WO 01/90106 A (PRICE DAVID ANTHONY ; PFIZER LTD (GB); WOOD ANTHONY (GB); PERROS MANOU) 29 November 2001 (2001-11-29) Claims 1-38; Formulas (I)-(II), (VIA), (VII), (XIX); example 5	1-19
Y	WO 00/38680 A (EDWARDS MARTIN PAUL ; PRICE DAVID ANTHONY (GB); PFIZER LTD (GB); WOOD) 6 July 2000 (2000-07-06) Claims 1-29; Formulas (V)-(VII), (XVIII), (5.0.37), (5.0.41); preparations 53-54, 63, 68 examples 13 and 18	1-19

☐ 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 (see specification)

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

8 December 2004

Date of mailing of the international search report

20/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5516 Patenkamp 2
NL - 2500 HW Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-6040, Tx. 31 851 spe nl,
Fax: (+31-70) 340-6016

Authorized officer

Kirsch, C

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 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.: 17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 17 is 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.
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 dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 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

IB2004/003153

744
174

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03084954 A	16-10-2003	WO 03084954 A1	16-10-2003
		US 2004014742 A1	22-01-2004
WO 0190106 A	29-11-2001	AT 260914 T	15-03-2004
		AU 5248201 A	03-12-2001
		BG 107140 A	30-05-2003
		BR 0110955 A	03-06-2003
		CA 2408909 A1	29-11-2001
		CN 1437599 T	20-08-2003
		CZ 20023806 A3	14-01-2004
		DE 60102233 D1	08-04-2004
		DK 1284974 T3	07-06-2004
		EE 200200656 A	15-06-2004
		EP 1284974 A2	26-02-2003
		ES 2215129 T3	01-10-2004
		HU 0302474 A2	28-11-2003
		WO 0190106 A2	29-11-2001
		JP 2003534343 T	18-11-2003
		MX PA02011631 A	27-03-2003
		NO 20025227 A	31-10-2002
		NZ 521477 A	30-07-2004
		PL 359267 A1	23-08-2004
		PT 1284974 T	30-06-2004
		SI 1284974 T1	31-08-2004
		SK 16432002 A3	08-01-2004
		TR 200400541 T4	21-04-2004
		US 2004067977 A1	08-04-2004
		US 2002013337 A1	31-01-2002
		ZA 200209516 A	22-10-2003
WO 0038680 A	06-07-2000	AU 769449 B2	29-01-2004
		AU 1290400 A	31-07-2000
		AU 763644 B2	31-07-2003
		AU 1675100 A	31-07-2000
		BG 105709 A	28-02-2002
		BG 105721 A	28-02-2002
		BR 9905977 A	14-01-2003
		BR 9916585 A	16-10-2001
		BR 9917007 A	30-10-2001
		CA 2292984 A1	23-06-2000
		CA 2350073 A1	06-07-2000
		CA 2350573 A1	06-07-2000
		CN 1331691 T	16-01-2002
		CN 1331591 T	16-01-2002
		CZ 20012297 A3	11-09-2002
		CZ 20012298 A3	11-09-2002
		EE 200100344 A	15-10-2002
		EE 200100345 A	16-12-2002
		EP 1013276 A1	28-06-2000
		EP 1140920 A1	10-10-2001
		EP 1140085 A1	10-10-2001
		HR 20010468 A1	28-02-2003
		HR 20010478 A1	30-06-2002
		HU 0104795 A2	29-04-2002
		HU 0104910 A2	28-10-2002
		WO 0039125 A1	06-07-2000
		WO 0038680 A1	06-07-2000
		ID 29031 A	26-07-2001

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0038680	A	ID 28965 A	19-07-2001
		JP 2000212159 A	02-08-2000
		JP 2002533393 T	08-10-2002
		JP 3522691 B2	26-04-2004
		JP 2002533461 T	08-10-2002
		JP 2004099618 A	02-04-2004
		NO 20013149 A	23-08-2001
		NO 20013183 A	08-08-2001
		NZ 511794 A	31-10-2003
		NZ 511796 A	28-11-2003
		PL 349091 A1	01-07-2002
		PL 349495 A1	29-07-2002
		SK 8752001 A3	04-02-2003
		SK 8762001 A3	04-02-2003
		TR 200101793 T2	21-12-2001
		TR 200101867 T2	21-11-2001
		TR 200200938 T2	21-05-2002
		TW 577888 B	01-03-2004
		US 6586430 B1	01-07-2003



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-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 se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:


23 de marzo de 2006

OLARTE RAISBECK



INDUSTRIA Y COMERCIO
Asistencia: 0422942 00000000 Folio: 175
Fecha (MM): 2005-02-23 17:14:30
Trámite: 011 PCT-PATENT 373 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2529 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

03:05-2006

SOLICITUD DE:

- 1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: PFIZER INC
Dirección: 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 79.782.747Rta
TP 74.295

4 INVENTOR (ES) (72)

Nombre: PAUL ANTHONY STUPPLE
Dirección: Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9N1, Reino Unido
Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/003153 Fecha Septiembre 28, 2004
Publicación Internacional No. WO 2005/033107 Fecha Abril 14, 2005

6

Título (54) DERIVADOS DE TROPANO

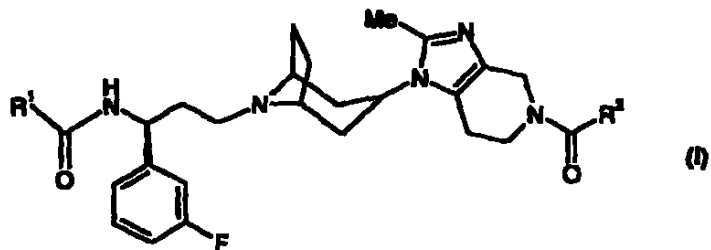
Clasificación Internacional (51) C07D471/04, A61K 31/4188, A61P 31/18

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	GB	Octubre 3, 2003	0323236.0
	GB	Octubre 27, 2003	0325020.6
	GB	Agosto 19, 2004	0418566.6

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

REVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R¹ es alquilo C₁-C₈; y

- 10 R² es alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₇, estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con CF₃.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R¹ es alquilo C₁-C₄.

15

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R¹ es metilo.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,
20 en el que R² es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con CF₃.

177/79

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER INC

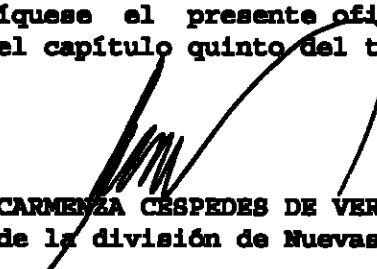
REFERENCIA	Radicación No.	06 29042
	Solicitud internacional	IB2004/003153
	Fecha inicio fase nacional	03/05/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	8033

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 20.01.2006 jramos