

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 812**

51 Int. Cl.:

**C07D 451/04** (2006.01)

**A61K 31/46** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 31/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2001 E 08163025 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013 EP 1990341**

54 Título: **Derivados de triazolil tropano como moduladores de CCR5**

30 Prioridad:

**26.05.2000 GB 0014046**

**27.06.2000 GB 0015835**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**24.04.2013**

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)  
235 EAST 42ND STREET  
NEW YORK NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**PERROS, MANOUSSOS;  
PRICE, DAVID, ANTHONY;  
STAMMEN, BLANDA, LUZIA, CHRISTA y  
WOOD, ANTHONY**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 401 812 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de triazolil tropano como moduladores de CCR5

La presente invención se refiere a polimorfos de un derivado de tropano útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos, incluyendo aquellos en los que está implicada la modulación de los receptores CCR5. Más particularmente, la presente invención se refiere a polimorfos de un derivado de 3-(3-isopropil-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-*exo*-8-azabicyclo[3.2.1]octano y a composiciones que los contienen y a los usos de tales polimorfos. Los trastornos que se pueden tratar o prevenir mediante los presentes polimorfos incluyen infecciones por VIH y las infecciones retrovíricas relacionadas genéticamente (y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida resultante, SIDA), y enfermedades inflamatorias.

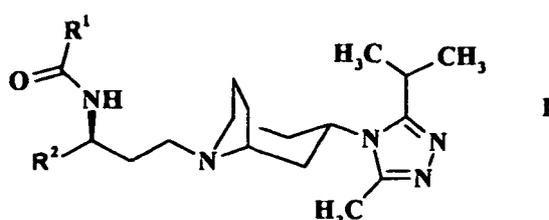
Los polimorfos de la presente invención son moduladores, especialmente antagonistas, de la actividad de los receptores CCR5 de quimiocinas. Los moduladores del receptor CCR5 pueden ser útiles en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos inflamatorios y en el tratamiento de la infección por VIH-1 y retrovirus genéticamente relacionados. El nombre "quimiocina" es una contracción de "citocinas quimiotácticas". Las quimiocinas comprenden una gran familia de proteínas que tienen en común importantes características estructurales y que tienen la capacidad de atraer leucocitos. Como factores quimiotácticos de leucocitos, las quimiocinas desempeñan una función indispensable en la atracción de los leucocitos hacia diversos tejidos del cuerpo, un procedimiento que es esencial tanto en la inflamación como en la respuesta del cuerpo a la infección. Debido a que las quimiocinas y sus receptores son centrales en la patofisiología de las enfermedades inflamatorias e infecciosas, los agentes que son activos a la hora de modular, preferentemente, antagonizar, la actividad de las quimiocinas y sus receptores, son útiles en el tratamiento terapéutico de tales enfermedades inflamatorias e infecciosas.

El receptor de quimiocinas CCR5 tiene una importancia particular en el contexto del tratamiento de las enfermedades inflamatorias e infecciosas. El CCR5 es un receptor de quimiocinas, especialmente de las proteínas inflamatorias de macrófagos (MIP), denominadas MIP-1 $\alpha$  y MIP-1 $\beta$ , y de la proteína que se regula tras la activación y que es expresada y secretada por linfocitos T normales (RANTES).

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

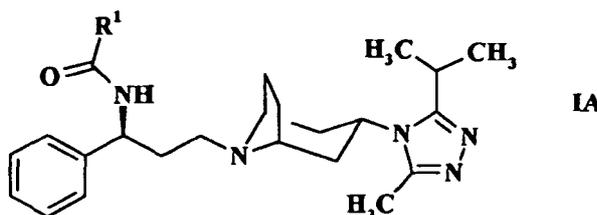
Los presentes polimorfos se divulgan de forma general en el documento WO 00/38680 pero ninguno es, específicamente, puesto como ejemplo en dicho documento.

La presente invención se refiere a formas polimórficas A y B del compuesto, *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, que es un compuesto de fórmula (I),



en la que R<sup>1</sup> es cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o cicloalquilmétilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido en el anillo con uno o más átomos de flúor; y

R<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; y también un compuesto de fórmula (IA),



en la que R<sup>1</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o alquilo C<sub>1-6</sub>

opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 En la definición de R<sup>1</sup>, "alquilo C<sub>1-6</sub>" incluye grupos de cadena lineal y ramificada. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo. "Cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los compuestos de fórmula (I) contienen un centro básico y se forman sales de adición de ácidos adecuadas a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, hidrogenofosfato, acetato, maleato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, camsilato, succinato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato. Para una revisión de las sales adecuadas, véase Berge y col., J. Pharm. Sci., 66,1-19,1977.

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

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de polimorfos.

15 Un compuesto de fórmula (I) contiene uno o más átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, existe en dos o más formas estereoisoméricas.

20 La separación de los diastereoisómeros se puede conseguir por técnicas convencionales, por ejemplo, por cristalización fraccionada, cromatografía o HPLC de una mezcla estereoisomérica de un compuesto de fórmula (I) o una sal o derivado adecuado del mismo. Un enantiómero individual de un compuesto de fórmula (I) también puede prepararse a partir de un compuesto intermedio correspondiente ópticamente puro o por resolución, tal como por HPLC del correspondiente racemato usando un soporte quiral adecuado o por cristalización fraccionada de las sales diastereoisoméricas formadas por reacción del correspondiente racemato con un ácido o base adecuado ópticamente activo, según sea lo apropiado.

La invención también incluye los compuestos marcados con isótopos de las formas polimórficas descritas antes.

25 Preferentemente, R<sup>1</sup> o bien es cicloalquilo C<sub>4-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor, o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor.

Preferentemente, R<sup>1</sup> o bien es ciclobutilo, ciclopentilo, 4,4-difluorociclohexilo o 3,3,3-trifluoropropilo.

Preferentemente, R<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de flúor.

Preferentemente, R<sup>2</sup> es fenilo o monofluorofenilo.

Preferentemente, R<sup>2</sup> es fenilo o 3-fluorofenilo.

30 Los compuestos preferidos de fórmula (I) incluyen:

*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}ciclobutano-carboxamida;

*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}ciclopentano-carboxamida;

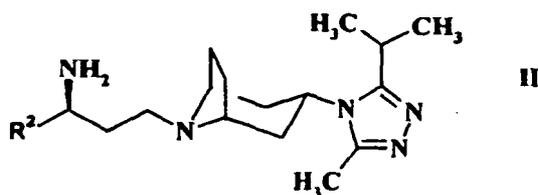
35 *N*-{(1*S*)-3-[3-(3-Isopropil-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}-4,4,4-trifluorobutanamida;

*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; y

40 *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-(3-fluorofenil)propil}-4,4-difluorociclohexanocarboxamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por los siguientes procedimientos generales en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se define previamente para un compuesto de fórmula (I), a no ser que se indique de otro modo.

1. Se puede preparar un compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:



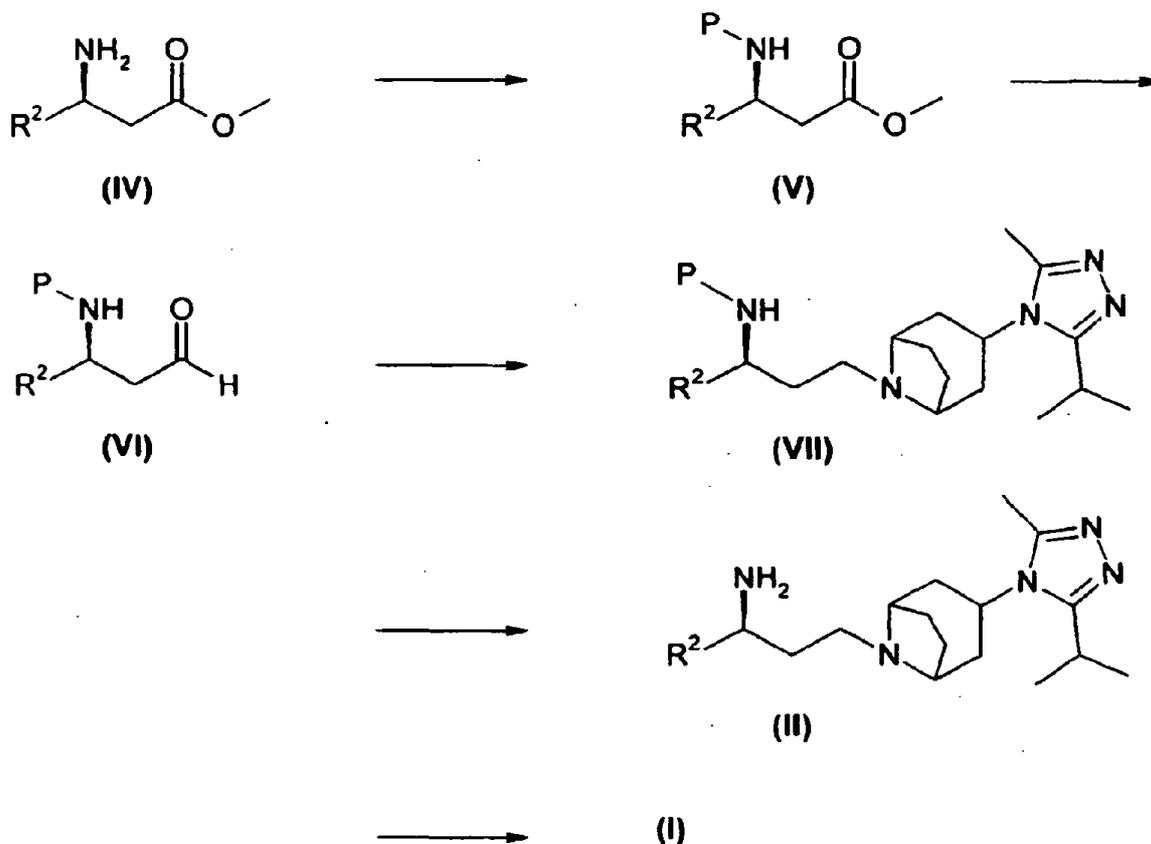
con un compuesto de fórmula:



en condiciones de acoplamiento convencionales.

- 5 Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (por ejemplo, *N*-bencil-*N'*-ciclohexilcarbodiimida (que puede estar unida a un polímero), o hidrato de hidroxibenzotriazol y metyoduro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida) aproximadamente a temperatura ambiente, en un disolvente que no afecte adversamente a la reacción, por ejemplo, diclorometano. Condiciones de acoplamiento adecuadas adicionales se describen en el Procedimiento 2 más adelante.
- 10 Los compuestos de fórmula (III) son conocidos o se preparan usando técnicas convencionales.
- Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar como se muestra en el Esquema 1 a continuación.
2. Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se muestra en el Esquema 1.

#### Esquema 1

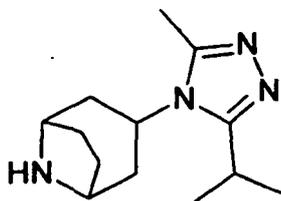


- 15 en el que P es un grupo protector adecuado tal como *t*-butiloxicarbonilo, bencilo o benciloxicarbonilo y los compuestos de fórmula (II) y (VII) están en la forma *exo*. En un procedimiento típico, cuando P es *t*-butiloxicarbonilo, se hace reaccionar una amina de fórmula (IV) con dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de un aceptor básico tal como hidróxido sódico y en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.

La amina protegida de fórmula (V) se puede reducir a un aldehído de fórmula (VI) usando un agente reductor

adecuado, por ejemplo, usando hidruro de diisobutilaluminio en diclorometano por debajo de -70 °C.

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



(VIA)

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

La desprotección de un compuesto de fórmula (VII) se puede llevar a cabo usando condiciones convencionales. Cuando P es t-butiloxicarbonilo, esto puede conseguirse usando ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico acuoso en un disolvente tal como diclorometano o metanol a temperatura ambiente.

- 10 Se puede convertir un compuesto de fórmula (II) preparado en un compuesto de fórmula (I) por reacción con un compuesto de fórmula:



en la que Z es un grupo activador de ácido carboxílico tal como cloro o 1H-imidazol-1-il, usando condiciones convencionales, por ejemplo, usando N,N'-carbonildiimidazol, trietilamina y diclorometano.

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

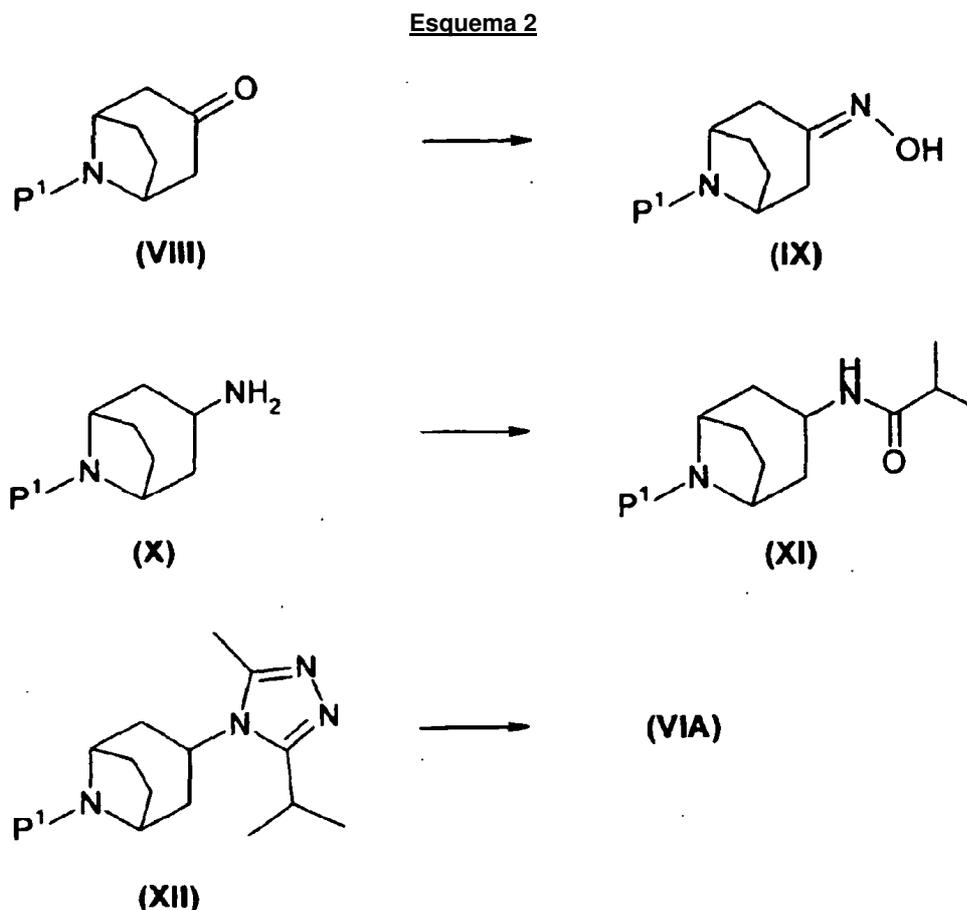
- De forma alternativa, el ácido de fórmula (III) se puede activar primero con hexafluorofosfato de benzotiazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio (PYBrOP), o p-toluenosulfonato de 2-fluoro-1-metilpiridinio (reactivo de Mukaiyama) en presencia de un exceso de N-metilmorfolina, trietilamina o N-etildiisopropilamina en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, diclorometano o acetato de etilo, a  
25 temperatura ambiente, proporcionando un compuesto de fórmula (VIB) y éste se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (II).

- De forma alternativa, un cloruro ácido de fórmula (VIB) en la que Z es cloro se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula (II), en presencia, opcionalmente, de una base adecuada por ejemplo, trietilamina, N-etildiisopropilamina, carbonato sódico, carbonato potásico o bicarbonato sódico, y en un disolvente adecuado tal como diclorometano, acetato de etilo, THF o tolueno, a temperatura ambiente.  
30

Se apreciará que la transformación de un compuesto de fórmula (VII) a un compuesto de fórmula (I) a través de un compuesto de fórmula (II) se puede llevar a cabo en un "procedimiento en un recipiente" por desprotección/acoplamiento usando procedimientos similares a los descritos previamente.

Se puede preparar un compuesto de fórmula (VIA) como se muestra en el esquema 2.

35



5 en el que P<sup>1</sup> es un grupo protector adecuado tal como t-butiloxycarbonilo o bencilo y los compuestos de fórmulas (X), (XI) y (XII) están en la forma exo.

Se puede preparar una oxima de fórmula (IX) por la condensación de una cetona de fórmula (VIII) con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base, por ejemplo, piridina, y en un disolvente adecuado, de forma típica, etanol. De forma típica, la reacción se lleva a cabo a la temperatura de reflujo del disolvente.

10 Cuando P<sup>1</sup> es t-butiloxycarbonilo o bencilo, la reducción de una oxima de fórmula (IX) se puede conseguir usando sodio en presencia de un alcohol, de forma típica, pentanol, o por reducción electroquímica, proporcionando una amina de fórmula (X).

15 Se puede preparar una amida de fórmula (XI) por acoplamiento de la amina protegida de fórmula (X) con ácido 2-metilpropanoico, o un derivado activado del mismo. El acoplamiento se puede conseguir usando técnicas convencionales de formación de enlaces amídicos, como las descritas en los Procedimientos 1 y 2 anteriores. De forma típica, el ácido se puede activar primero usando una carbodiimida tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, en presencia, opcionalmente, de 1-hidroxibenzotriazol, en un disolvente adecuado tal como diclorometano y en presencia de una base, por ejemplo, una amina terciaria tal como trietilamina o diisopropilamina y, a continuación, haciéndolo reaccionar con la amina de fórmula (X). De modo alternativo, la reacción se puede llevar a cabo usando cloruro de 2-metilpropanoico en presencia de una base tal como carbonato sódico y un disolvente adecuado, por ejemplo, diclorometano.

25 Se puede preparar un triazol de fórmula (XII) con un procedimiento en dos etapas en "recipiente único", acoplado primero una amida de fórmula (XI) con hidrácida acética seguido de ciclo-condensación *in situ*. De forma típica, la amida se activa primero con oxiclóruo fosforoso en un disolvente tal como cloroformo y en presencia de una base, por ejemplo, piridina, a 0 °C, haciéndose reaccionar, seguidamente, con hidrácida acética en un disolvente adecuado, por ejemplo, cloroformo, y la reacción se calienta a reflujo. La reacción puede seguirse hasta su conclusión en presencia de un ácido, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico, y en un disolvente adecuado tal como tolueno a una elevada temperatura (por ejemplo, 110 °C).

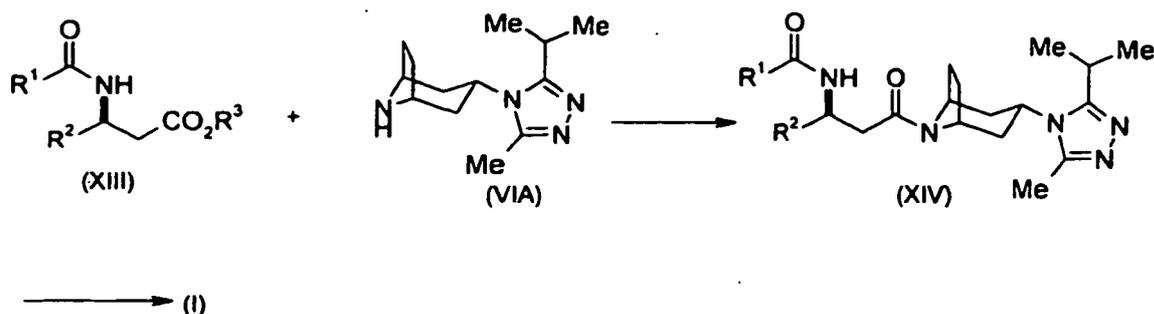
La desprotección del compuesto de fórmula (XII) usando una metodología convencional proporciona la amina de

fórmula (VIA). De forma típica, cuando P<sup>1</sup> es bencilo, la desprotección se realiza por hidrogenación catalítica tal como usando hidróxido de paladio (II) como catalizador en un disolvente adecuado, por ejemplo, etanol, en presencia de formiato de amonio a 70 °C. De forma alternativa, la desprotección se puede llevar a cabo por hidrogenación catalítica usando paladio sobre carbón vegetal como catalizador en un disolvente adecuado tal como metanol, en presencia, opcionalmente, de un ácido adecuado tal como el ácido p-toluenosulfónico.

5

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

Esquema 3



10 en el que R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>.

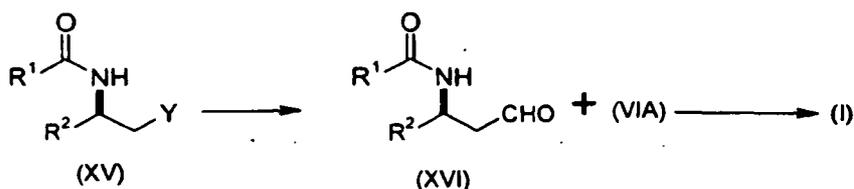
Se puede formar una amida de fórmula (XIV) por técnicas convencionales de formación de enlaces amídicos, tales como activando primero un ácido de fórmula (XIII) (en la que R<sup>3</sup> es H), bien como un cloruro ácido, o bien usando otros procedimientos como se describe anteriormente en los Procedimientos 1 y 2, seguido de reacción con la amina de fórmula (VIA). De forma alternativa, se puede hacer reaccionar un éster de fórmula (XIII) (en el que R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>) directamente con la amina o con una sal metálica de la misma. De este modo, el cloruro de ácido y la amina, o la sal de la misma, se pueden hacer reaccionar en presencia de un exceso de una base adecuada, por ejemplo, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina, y en un disolvente adecuado, por ejemplo, diclorometano, acetato de etilo, THF o tolueno, con o sin agua como codisolvente. De forma alternativa, el ácido se puede activar con clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (WCDI), CDI (1,1'-carbonildiimidazol) o DCC (1,3-diciclohexilcarbodiimida) y HOAT (1-hidroxi-7-azabenzotriazol) o HOBt (hidrato de 1-hidroxibenzotriazol), y hacerlo reaccionar con la amina en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, en un disolvente tal como THF, diclorometano o tolueno. Además, el éster y la amina o una sal metálica de la misma se pueden hacer reaccionar juntos en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, y un catalizador opcional en un disolvente tal como diclorometano, acetato de etilo, THF o tolueno, con o sin agua como codisolvente. De forma alternativa, el éster, la amina y un catalizador enzimático se pueden hacer reaccionar juntos en un disolvente tal como diclorometano, acetato de etilo, THF o tolueno, con o sin agua como codisolvente. Preferentemente, el cloruro de ácido, la amina y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> se hacen reaccionar juntos en diclorometano y agua, o el ácido se trata con *N,N*-carbonildiimidazol para formar el imidazolido y, a continuación, se hace reaccionar con la amina en diclorometano en presencia de trietilamina.

30 La amida de fórmula (XIV) se puede reducir, tal como usando un reactivo de hidruro nucleófilo o un reactivo de hidruro electrófilo, o por hidrogenación catalítica, o usando un alquil o aril-silano con un catalizador de metal de transición adecuado, proporcionando un compuesto de fórmula (I). Las condiciones típicas incluyen el uso de Red-Al® (hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio) en THF o tolueno, o borano en THF.

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

35

Esquema 4



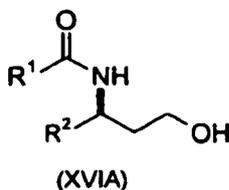
en el que Y es -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -CN o -C(O)NHR<sup>4</sup>, siendo R<sup>4</sup>, H o alquilo C<sub>1-6</sub>.

La reacción para preparar un aldehído de fórmula (XVI) se puede llevar a cabo por reducción de un éster, nitrilo, amida o ácido (por ejemplo, activado por un reactivo adecuado) de fórmula (XV), con un agente reductor de hidruro

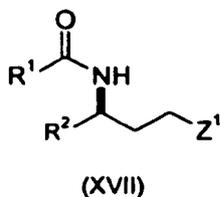
- en un disolvente adecuado. De forma alternativa, la reducción de un éster, nitrilo o ácido (activado por un reactivo adecuado) de fórmula (XV) se puede conseguir con un catalizador de metal de transición adecuado, una fuente de hidrógeno y en un disolvente adecuado. Las condiciones típicas incluyen reducir el éster, nitrilo o amida con un hidruro de aluminio o boro tal como DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio), Red-Al®, LiAl(O(t-Bu))<sub>3</sub> o (Me<sub>2</sub>CHCH(Me))<sub>2</sub>BH en un disolvente tal como THF, diclorometano o tolueno; o reducir el cloruro ácido con un catalizador de metal de transición tal como Pd/C o Pd/BaSO<sub>4</sub>, en hidrógeno con un modificador tal como 2,4-dimetilpiridina y en un disolvente tal como THF o tolueno. Las condiciones preferidas incluyen reducir el éster con DIBAL en diclorometano o tolueno.

- Se puede preparar un compuesto de fórmula (I) por aminación reductora usando el aldehído de fórmula (XVI) y la amina de fórmula (VIA), o una sal de los mismos. De forma típica, la reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el aldehído con 0,8-1,5 equivalentes molares de la amina, o una sal de la misma, en presencia, opcionalmente, de 0,1-3 equivalentes molares de un ácido prótico, o bien con un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, o usando un catalizador de metal de transición tal como paladio, platino o rodio y una fuente de hidrógeno tal como hidrógeno molecular o formiato de amonio, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, acetonitrilo, tolueno, etanol o 2-propanol. Preferentemente, el aldehído se hace reaccionar con la sal tosilato de la amina en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio y una cantidad mínima de ácido acético en diclorometano a temperatura ambiente.

También se puede preparar un aldehído de fórmula (XVI) a partir de un alcohol de fórmula:



- por técnicas de oxidación convencionales, por ejemplo, usando un agente oxidante tal como DMSO/complejo de trióxido de azufre-piridina, DMSO con (COCl)<sub>2</sub>, MnO<sub>2</sub> o CrO<sub>3</sub>, con o sin una base, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tolueno, acetona o acetonitrilo; usando un catalizador de metal de transición tal como Rh o Ru, con o sin una base, y un aceptor de hidruro tal como una cetona, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, acetona, tolueno o acetonitrilo; o usando un oxidante catalítico tal como TPAP (perrutenato de tetrapropilamonio) o TEMPO (2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre), con o sin un portador sólido, con un reoxidante estequiométrico para el catalizador tal como NMO (*N*-óxido de 4-metilmorfolina), oxígeno o hipoclorito o hipobromito sódico, y en un disolvente adecuado tal como diclorometano, acetona, tolueno o acetonitrilo. Las condiciones preferidas incluyen el uso de DMSO, complejo de trióxido de azufre-piridina y trietilamina en diclorometano, o TEMPO, KBr, NaOCl, agua y diclorometano.
5. Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por aminación reductora de un compuesto de fórmula (XV) en la que Y es -CN y una amina de fórmula (VIA), o una sal de la misma. La reducción se puede llevar a cabo usando un catalizador de metal de transición, en presencia, opcionalmente, de un ácido, y una fuente de hidrógeno, en un disolvente adecuado. En un procedimiento típico se usan paladio sobre carbón u óxido de platino (IV) y un disolvente tal como metanol, ácido acético o 2-propanol.
6. Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por alquilación de una amina de fórmula (VIA), o una sal (de adición de ácidos o sal metálica) de la misma, usando un compuesto de fórmula:



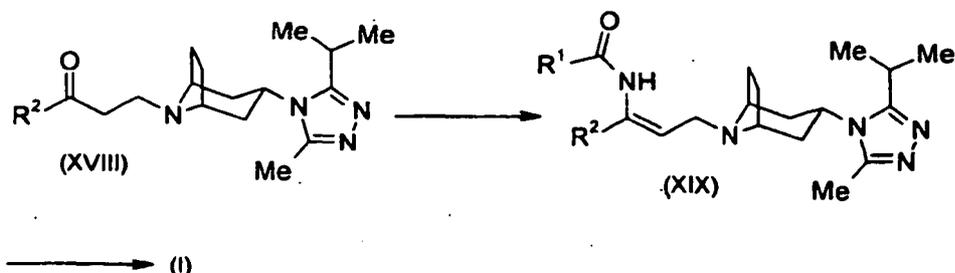
en la que Z<sup>1</sup> es un grupo saliente tal como halo, alcanosulfoniloxi C<sub>1-4</sub>, bencenosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi, en presencia, opcionalmente, de una base y/o un catalizador de transferencia de fases.

- De forma típica, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina; DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno); o una base inorgánica tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; en presencia, opcionalmente, de un catalizador de transferencia de fases, y en un disolvente tal como acetonitrilo, DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetil sulfóxido), 1,4-dioxano, THF o tolueno. De forma alternativa, se puede hacer reaccionar una sal metálica de la amina (es decir, una forma desprotonada) con un compuesto de fórmula (XVII) en un disolvente adecuado tal como THF, DMF o 1,4-dioxano. Preferentemente, la

reacción se lleva cabo haciendo reaccionar la amina y un compuesto de fórmula (XVII) con DBU en acetonitrilo o con  $K_2CO_3$  y 18-corona-6 (1,4,7,10,13,16-hexaoxociclooctadecano) en THF.

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

**Esquema 5**



5

Se puede preparar un compuesto de fórmula (XVIII) por la reacción de Mannich de un compuesto de fórmula:



10

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

15

De modo alternativo, un compuesto de fórmula (XVIII) puede prepararse haciéndose reaccionar un compuesto de fórmula (VI A), o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula:



en la que  $Z^2$  es un grupo saliente como se define previamente para  $Z^1$ , usando condiciones de alquilación convencionales tales como las descritas en el procedimiento 6 anterior.

20

Se puede preparar una enamida de fórmula (XIX) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVIII) con una amida de fórmula:



en condiciones de deshidratación, con o sin un catalizador ácido presente, y en un disolvente adecuado; o por reacción de un compuesto de fórmula (XVIII) primero con hidroxilamina, o una sal de la misma, y, a continuación, haciendo reaccionar el producto intermedio con un anhídrido ácido de fórmula:

25



30

un catalizador de metal de transición, y un ácido en un disolvente adecuado; o por reacción de un compuesto de fórmula (XVIII) primero con amonio, o una sal del mismo, y, a continuación, haciendo reaccionar el producto intermedio con un ácido de fórmula (III) o un derivado activado del mismo, en condiciones convencionales. De forma típica, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XVIII) con una amida de fórmula (XXII) en presencia de una cantidad catalítica de ácido con eliminación azeotrópica de agua o eliminación de agua usando un agente de deshidratación tal como tamices moleculares.

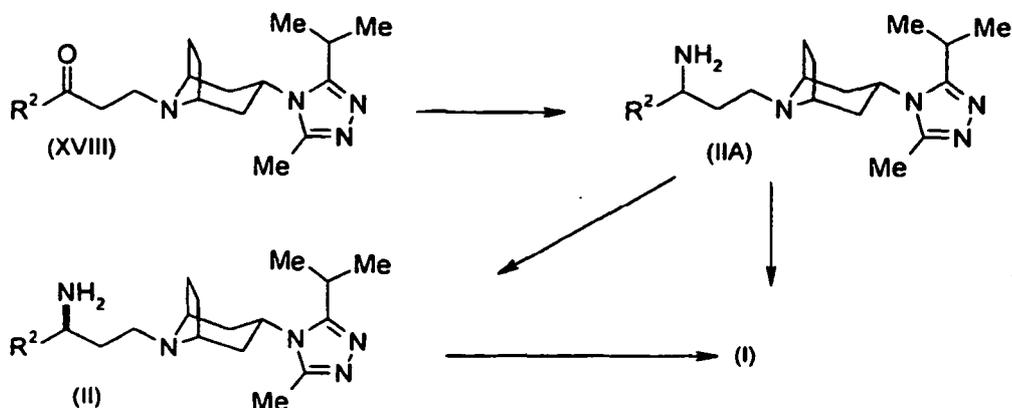
35

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

40

8. Se puede preparar un compuesto de fórmula (I) como se muestra en el esquema 6.

Esquema 6



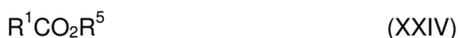
5 Se puede convertir una cetona de fórmula (XVIII) en una amina racémica de fórmula (IIA) por aminación reductora en condiciones convencionales usando amonio, o un equivalente del mismo, y un agente reductor en un disolvente adecuado.

La amina racémica de fórmula (IIA) se puede resolver proporcionando una amina de fórmula (II) por técnicas convencionales tales como las técnicas de resolución clásicas, cinéticas o dinámicas.

10 La amina de fórmula (II) se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) por medio de las vías descritas en los procedimientos 1 y 2.

De forma alternativa, se puede convertir una amina racémica de fórmula (IIA) en un compuesto de fórmula (I) usando un compuesto de fórmula (III), o un derivado activado adecuado del mismo, un catalizador quiral, usando, opcionalmente, un catalizador para la racemización del isómero presente no deseado, y un disolvente adecuado.

15 La amina de fórmula (II), o una sal metálica de la misma (es decir, una forma desprotonada), también se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) por reacción con un éster de fórmula:



20 en la que R<sup>5</sup> es un grupo formador de ésteres tal como un alquilo C<sub>1-6</sub>. de forma típica, la reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el éster y la amina, o una sal metálica de la misma, con un exceso de una base tal como trietilamina y un catalizador opcional en un disolvente tal como diclorometano, acetato de etilo, THF o tolueno, con o sin presencia de agua como codisolvente; o haciendo reaccionar el éster y la amina en presencia de un catalizador enzimático en un disolvente tal como diclorometano, acetato de etilo, THF o tolueno, con o sin presencia de agua como codisolvente.

25 Todas las reacciones y las preparaciones anteriores de los nuevos materiales que se usan en los procedimientos precedentes son reactivos convencionales y apropiados y las condiciones de reacción para su rendimiento o preparación así como los procedimientos para aislar los productos deseados serán bien conocidos por los expertos en la técnica en referencia a la bibliografía precedente y a sus Ejemplos y Preparaciones.

Se puede preparar una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) fácilmente mezclando soluciones de un compuesto de fórmula (I) y el ácido deseado. La sal puede precipitar en la solución y recogerse por filtración o puede recogerse por evaporación del disolvente.

30 Los compuestos de fórmula (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables, son útiles porque tienen actividad farmacológica en animales, incluyendo los seres humanos. Más particularmente, son útiles en el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la modulación de los receptores CCR5. Las enfermedades que se pueden citar incluyen la infección por VIH, una infección retroviral genéticamente relacionada con el VIH, SIDA, o una enfermedad inflamatoria. Los compuestos de fórmula (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar solos o como parte de una terapia de combinación.

40 Los compuestos de esta invención se pueden usar para el tratamiento de trastornos respiratorios, que incluyen el síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis y sinusitis crónica. Otras afecciones que se pueden tratar son las que desencadenan, influyen en o están de cualquier otro modo relacionadas con el tráfico de linfocitos T en los diferentes órganos. Se espera que los compuestos de esta invención sean útiles en el tratamiento de tales

afecciones y en particular, pero sin quedar limitados a las siguientes, para las que se ha establecido una relación con CCR5 o quimiocinas CCR5: enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, rechazo a los trasplantes, en particular, pero no limitado a, los alotrasplantes de riñón y pulmón, endometriosis, diabetes tipo I, enfermedades renales, pancreatitis crónica, trastornos pulmonares inflamatorios o insuficiencia cardíaca crónica. Véase Cascieri, M.A., and Springer, M.S., "The chemokine/chemokine receptor family: potential and progress for therapeutic intervention", *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 4(4), 420-7 (agosto de 2000).

La utilidad de los compuestos de fórmula (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables, como inhibidores de la infección por VIH se puede demostrar por una cualquiera o más de las metodologías conocidas en la técnica, tales como los ensayos de microcultivo de VIH descritos por Dimitrov y col., *J. Clin. Microbiol.*, 28, 734-737 (1990), y el ensayo testigo del VIH pseudotipado de Connor y col., *Virology*, 206 (2), 935-44 (1995).

La capacidad de los compuestos de fórmula (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables, de modular la actividad del receptor de quimiocinas se demuestra por la metodología conocida en la técnica, tal como el uso del ensayo de unión de CCR5 seguido de los procedimientos descritos por Combadiere y col., *J. Laukoc. Biol.*, 60, 147-52 (1996); y/o por el uso de ensayos de movilización intracelular del calcio como describen los mismos autores. Las líneas celulares que expresan el receptor de interés incluyen las que expresan de un modo natural el receptor, tales como PM-1, o los linfocitos de sangre periférica estimulados por IL-2 (PBL), o una línea celular modificada para expresar un receptor recombinante, tal como CHO, 300.19, L1.2 o HEK-293.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar solos aunque, en general, se administrarán mezclados con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente adecuado seleccionado con respecto a la vía deseada de administración y a la práctica farmacéutica habitual.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar oralmente, por colocación en las mejillas o sublingualmente en forma de comprimidos, cápsulas, en multipartículas, geles, películas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, pulsada o controlada. Los compuestos de fórmula (I) también se pueden administrar como formas farmacéuticas de dispersión rápida o disolución rápida o en forma de una dispersión de alta energía o como partículas revestidas. Las formulaciones adecuadas de los compuestos de fórmula (I) pueden estar en la forma revestida o no revestida, según se desee.

Tales composiciones farmacéuticas sólidas, por ejemplo, comprimidos, pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato cálcico dibásico, glicina y almidón (preferentemente, almidón de maíz, patata o tapioca), disgregantes tales como glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio y determinados silicatos complejos, y aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábica. Adicionalmente, pueden incluirse agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

### Ejemplo general

De forma típica, una formulación de un comprimido puede contener de 0,01 mg a 500 mg del compuesto activo mientras que el peso del comprimido lleno puede variar de 50 mg a 1000 mg. A continuación se ilustra un ejemplo de una formulación de un comprimido de 10 mg:

Ingrediente	% p/p
Compuesto de fórmula (I) o su sal	10,000*
Lactosa	64,125
Almidón	21,375
Croscarmelosa de sodio	3,000
Estearato de magnesio	1,500
* cantidad ajustada de acuerdo con la actividad del fármaco	

Los comprimidos se elaboran por procedimientos convencionales, por ejemplo, procedimientos de compresión directa o granulación por vía húmeda o seca. Los núcleos de los comprimidos se pueden revestir con revestimientos apropiados.

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar para rellenar cápsulas de gelatina o HPMC. A este respecto, los excipientes preferidos incluyen lactosa, almidón, una celulosa o polietilenglicoles de alto peso

molecular. Para las suspensiones y/o elixires acuosos, los compuestos de fórmula (I) se pueden combinar con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, colorantes o tintes, con agentes emulsionantes y/o de suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerol, y combinaciones de los mismos.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden administrar por vía parenteral, por ejemplo, por vías intravenosa, intrarterial, intraperitoneal, por punción lumbar, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular o subcutánea, o se pueden administrar por técnicas de infusión intravenosa o inyección sin aguja. Para tal administración parenteral, se usan mejor en la forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales o glucosa suficientes para hacer a la solución isotónica con respecto a la sangre. Las soluciones acuosas deben estar adecuadamente tamponadas (preferentemente, a un pH de 3 a 9), si fuera necesario. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se realiza fácilmente por técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica. Para la administración oral o parenteral a pacientes humanos los niveles de dosificación diaria de los compuestos de fórmula (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables, variarán de 0,01 a 30 mg/kg (en dosis únicas o divididas) y, preferentemente, variarán de 0,01 a 15 mg/kg. De este modo, los comprimidos contendrán de 1 mg a 0,5 g del compuesto para la administración única o dos o más a un tiempo, según sea apropiado. En cualquier caso, el médico determinará la dosis real que será más adecuada para cada paciente individual y variará con la edad, peso y respuesta del paciente particular. Las dosificaciones anteriores son ejemplares del caso promedio. Por supuesto, puede haber casos individuales que merezcan intervalos de dosificación mayores o menores y éstos están dentro del ámbito de esta invención.
- 10
- 15
- 20 La administración oral es la preferida. Preferentemente, la administración tiene lugar poco antes de que se requiera un efecto.

- Los compuestos de fórmula (I) también se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación y se administran oportunamente en la forma de un polvo seco para inhalar o en forma de una presentación de aerosol para pulverizar desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A [nombre comercial]) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA [nombre comercial]), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar disponiendo una válvula para administrar una cantidad medida. El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo, usando una mezcla de etanol y el propulsor como disolvente, que, adicionalmente, puede contener un lubricante, por ejemplo, trioleato de sorbitano. Las cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de fórmula (I) y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.
- 25
- 30

- Las formulaciones en aerosol o polvo seco se disponen, preferentemente, para que cada dosis medida o "descarga" contenga de 1 µg a 10 mg de un compuesto de fórmula (I) para administrar al paciente. La dosis diaria total con un aerosol variará de 1 µg a 20 mg que se puede administrar en una dosis única o, más normalmente, en dosis divididas a lo largo del día.
- 35

- De forma alternativa, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar en la forma de un supositorio o pesario, o se pueden aplicar por vía tópica en la forma de un gel, hidrogel, loción, solución, crema, ungüento o polvo. Los compuestos de fórmula (I) también se pueden administrar por vía dérmica o transdérmica, por ejemplo, por el uso de un parche para la piel. También se pueden administrar a través de las vías pulmonar o rectal.
- 40

- También se pueden administrar por vía ocular, en particular, para el tratamiento de las afecciones o enfermedades inflamatorias del ojo. Para uso oftálmico, los compuestos se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica con pH ajustado o, preferentemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, opcionalmente, en combinación con un conservante tal como un cloruro de benzalconio. De forma alternativa, se pueden formular en una pomada tal como vaselina neutra.
- 45

- Para la aplicación tópica en la piel, los compuestos de fórmula (I) se pueden formular en forma de una pomada adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxietileno y polioxipropileno, cera emulsionante y agua. De forma alternativa, se pueden formular en forma de una loción o crema adecuada, suspendida o disuelta en, por ejemplo, una mezcla de uno o más de los siguientes: aceite mineral, monoestearato de sorbitano, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.
- 50

- Los compuestos de fórmula (I) también se pueden usar en combinación con una ciclodextrina. Se sabe que las ciclodextrinas forman complejos de inclusión y complejos de no inclusión con moléculas de fármacos. La formación de un complejo fármaco-ciclodextrina puede modificar la solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad y/o estabilidad de una molécula de un fármaco. Por lo general, los complejos de fármaco-ciclodextrina son útiles para la mayoría de las formas farmacéuticas y vías de administración. Como alternativa a la formación directa del complejo con el fármaco, la ciclodextrina se puede usar en forma de un aditivo auxiliar, por ejemplo, en forma de un vehículo,
- 55

diluyente o solubilizante. Las ciclodextrinas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  son las más comúnmente usadas y los ejemplos adecuados se describen en los documentos WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 y WO-A-98/55148.

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

10 Incluidas dentro del alcance de la presente invención están las realizaciones que comprenden la coadministración de, y las composiciones que contienen, además de un compuesto de la presente invención como ingrediente activo, otros agentes terapéuticos e ingredientes activos. Frecuentemente, estas pautas de administración multifarmacológicas que se denominan tratamiento de combinación, se pueden usar en el tratamiento y prevención de cualquier enfermedad o afecciones mediadas o asociadas con la modulación del receptor CCR5 de quimiocinas, particularmente, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, VIH. El uso de tales combinaciones de agentes terapéuticos es especialmente pertinente con respecto al tratamiento y prevención de la infección y multiplicación del virus de la inmunodeficiencia humana, VIH, y de los retrovirus patógenos relacionados, dentro de un paciente en necesidad de tratamiento o en uno con riesgo de convertirse en un paciente. La capacidad de tales patógenos retrovíricos de evolucionar en un periodo de tiempo relativamente corto hacia cepas resistentes a cualquier monoterapia que haya sido administrado a dicho paciente es bien conocida en la bibliografía.

15 Además del requerimiento de una eficacia terapéutica que puede necesitar el uso de agentes activos además de los compuestos moduladores del receptor CCR5 de quimiocinas de fórmula (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables, puede haber fundamentos adicionales que exijan o recomienden en alto grado el uso de combinaciones de fármacos que impliquen ingredientes activos que representen un tratamiento con adyuvantes, es decir, que complementen y enriquezca la función realizada por los compuestos moduladores del receptor CCR5 de quimiocinas de la presente invención. Tales agentes terapéuticos complementarios usados con el fin de un tratamiento auxiliar incluyen fármacos que, en vez de tratar o prevenir directamente una enfermedad o afección mediada o asociada con la modulación del receptor CCR5 de quimiocinas, tratan enfermedades o afecciones que provienen directamente o acompañan indirectamente la enfermedad o afección básica o subyacente modulada por el receptor CCR5 de quimiocinas. Por ejemplo, cuando la enfermedad o afección básica modulada por el receptor CCR5 de quimiocinas es una infección y multiplicación de VIH, puede ser necesario o, al menos, deseable, tratar las infecciones oportunistas, neoplasias, y otras afecciones que se producen como resultado del estado inmunodeprimido del paciente que está siendo tratado. Se pueden usar otros agentes activos con los compuestos de fórmula (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, proporcionando una estimulación inmunitaria o para tratar el dolor y la inflamación que acompañan a la infección inicial y fundamental por VIH.

20 De este modo, los procedimientos de tratamiento y las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden emplear los compuestos de fórmula (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma de monoterapia, pero dichos procedimientos y composiciones también se pueden usar en la forma de terapia múltiple en la que uno o más compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, se coadministran en combinación con uno o más agentes terapéuticos conocidos como los descritos adicionalmente en detalle en el presente documento.

25 Las combinaciones preferentes de la presente invención incluyen tratamientos simultáneos o secuenciales con un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más inhibidores de la proteasa del VIH y/o inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, preferentemente, seleccionados de la clase de los inhibidores de la transcriptasa inversa que no son nucleósidos (NNRTI), que incluyen, pero sin quedar limitados a, nevirapina, delavirdina y efavirenz; de los inhibidores que son nucleósidos/nucleótidos, que incluyen, pero sin quedar limitados a, zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir, adefovir y dipivoxil; y de los inhibidores de la proteasa, que incluyen, pero sin quedar limitados a, indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, lopinavir y amprenavir. Otros agentes útiles en las combinaciones de la realización preferente descrita antes de la presente invención incluyen fármacos bajo investigación actuales y por ser descubiertos de cualquiera de las clases anteriores de inhibidores, que incluyen, pero sin quedar limitados a, FTC, PMPA, fozivudina tidoxil, talviralina, S-1153, MKC-442, MSC-204, MSH-372, DMP450, PNU-140690, ABT-378 y KNI-764. También se incluyen dentro del alcance de las realizaciones preferentes de la presente invención las combinaciones de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente terapéutico complementario usado con el fin de un tratamiento auxiliar, en las que dicho agente terapéutico complementario comprende uno o más miembros seleccionados, independientemente, del grupo que consiste en inhibidores de la proliferación, por ejemplo, hidroxiurea; inmunomoduladores, por ejemplo, sargramostim, y diversas formas de interferón o derivados de interferón; inhibidores de fusión, por ejemplo, AMD3100, T-20, PRO-542, AD-349, BB-10010 y otros agonistas/antagonistas del receptor de quimiocinas; moduladores del receptor de la taquicinina, por ejemplo, antagonistas NK1; inhibidores de la integrasa, por ejemplo, AR177; inhibidores de la ribonucleasa H; inhibidores de la transcripción y replicación del ARN víricos; y otros agentes que inhiben la infección vírica o mejoran el estado o resultado de los individuos infectados por VIH por medio de diferentes mecanismos.

30 Los procedimientos de tratamiento preferentes de la presente invención para la prevención de la infección por VIH, o tratamiento de los sujetos avirémicos o asintomáticos potencial o efectivamente infectados con VIH, incluyen, pero sin quedar limitados a, la administración de un miembro seleccionado, independientemente, del grupo que consiste

en: (i) un compuesto dentro del ámbito de fórmula (I) como se divulga en el presente documento; (ii) un NNRTI además de un compuesto de (i); (iii) dos NRTI además de un compuesto de (i); (iv) un NRTI además de la combinación de (ii); y (v) un compuesto seleccionado de la clase de los inhibidores de la proteasa usados en lugar de un NRTI en las combinaciones (iii) y (iv).

- 5 Los procedimientos preferentes de la presente invención para el tratamiento de los individuos infectados por VIH con viremia o recuentos de CD4 anormalmente bajos incluyen, adicionalmente, un miembro a ser seleccionado de: (vi) tratamiento de acuerdo con (i) anterior además de las pautas iniciales convencionales recomendadas en la terapia de las infecciones por VIH establecidas, por ejemplo, véase <http://hivatis.org/trtgdlns.html>; tales pautas convencionales incluyen, pero no quedan limitadas a, un agente de la clase de los inhibidores de la proteasa en combinación con dos NRTI; y (vii) una pauta inicial convencional recomendada en el tratamiento de las infecciones por VIH establecidas, por ejemplo, véase <http://hivatis.org/trtgdlns.html>, en la que, el componente inhibidor de la proteasa o uno o ambos NRTI se sustituyen por un compuesto dentro del alcance de la fórmula (I) según se divulga en el presente documento.

- 15 Los procedimientos preferentes de la presente invención para el tratamiento de los individuos infectados por VIH con deficiencia en el tratamiento antivírico incluyen, adicionalmente, un miembro a ser seleccionado de: (viii) tratamiento de acuerdo con (i) anterior, además de la pauta convencional recomendada para tratamiento de tales pacientes, por ejemplo, véase <http://hivatis.org/trtgdlns.html>; y (ix) una pauta inicial convencional recomendada para el tratamiento de pacientes con deficiencia en el tratamiento antirretrovírico, por ejemplo, véase <http://hivatis.org/trtgdlns.html>, en el que, uno de los componentes inhibidores de la proteasa o uno o ambos de los NRTI se sustituyen por un compuesto dentro del alcance de fórmula (I) según se divulga en el presente documento.

- 20 En las combinaciones de las realizaciones preferentes de la presente invención descritas antes, el compuesto de fórmula (I) y otros agentes activos terapéuticos se pueden administrar en términos de formas farmacéuticas por separado o uno junto con otro, y en términos de su tiempo de administración, en serie o de forma simultánea. De este modo, la administración de un agente componente puede ser antes de, concurrente con, o después de la administración del otro u otros agentes componentes.

25 Debe apreciarse que todas las referencias en el presente documento al tratamiento incluyen tratamientos curativos, paliativos y profilácticos. Así, la invención proporciona:

formas polimórficas A y B del compuesto  $N\text{-}\{(1S)\text{-}3\text{-}[3\text{-}(3\text{-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}\text{-}4,4\text{-difluorociclohexanocarboxamida}$ ;

- 30 una composición farmacéutica que incluye una forma polimórfica A o B del compuesto  $N\text{-}\{(1S)\text{-}3\text{-}[3\text{-}(3\text{-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}\text{-}4,4\text{-difluorociclohexanocarboxamida}$  junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable;

una forma polimórfica A o B del compuesto  $N\text{-}\{(1S)\text{-}3\text{-}[3\text{-}(3\text{-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}\text{-}4,4\text{-difluorociclohexanocarboxamida}$  para uso como medicamento;

- 35 una forma polimórfica A o B del compuesto  $N\text{-}\{(1S)\text{-}3\text{-}[3\text{-}(3\text{-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}\text{-}4,4\text{-difluorociclohexanocarboxamida}$  para el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la modulación de los receptores CCR5;

- 40 una forma polimórfica A o B del compuesto  $N\text{-}\{(1S)\text{-}3\text{-}[3\text{-}(3\text{-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}\text{-}4,4\text{-difluorociclohexanocarboxamida}$  para el tratamiento de infección por VIH, de una infección retroviral genéticamente relacionada con el VIH, SIDA, o una enfermedad inflamatoria;

una forma polimórfica A o B del compuesto  $N\text{-}\{(1S)\text{-}3\text{-}[3\text{-}(3\text{-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}\text{-}4,4\text{-difluorociclohexanocarboxamida}$  para el tratamiento de un trastorno respiratorio que incluye el síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis o sinusitis crónica;

- 45 una forma polimórfica A o B del compuesto  $N\text{-}\{(1S)\text{-}3\text{-}[3\text{-}(3\text{-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}\text{-}4,4\text{-difluorociclohexanocarboxamida}$  para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria del intestino, que incluye enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, rechazo a los trasplantes, incluyendo alotrasplantes de riñón y pulmón, endometriosis, diabetes tipo I, una enfermedad renal, pancreatitis crónica, un trastorno pulmonar inflamatorio o insuficiencia cardíaca crónica;

- 50 el uso de una forma polimórfica A o B del compuesto  $N\text{-}\{(1S)\text{-}3\text{-}[3\text{-}(3\text{-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}\text{-}4,4\text{-difluorociclohexanocarboxamida}$  para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la modulación de los receptores CCR5;

- 55 el uso de una forma polimórfica A o B del compuesto  $N\text{-}\{(1S)\text{-}3\text{-}[3\text{-}(3\text{-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}\text{-}4,4\text{-difluorociclohexanocarboxamida}$  para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infección por VIH, de una infección retroviral genéticamente relacionada con el VIH,

SIDA, o una enfermedad inflamatoria;

el uso de una forma polimórfica A o B del compuesto *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 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno respiratorio, que incluye el síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis o sinusitis crónica;

el uso de una forma polimórfica A o B del compuesto *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 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria del intestino, que incluye enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, rechazo a los trasplantes, incluyendo los alotrasplantes de riñón y pulmón, endometriosis, diabetes tipo I, una enfermedad renal, pancreatitis crónica, un trastorno pulmonar inflamatorio o insuficiencia cardíaca crónica;

En los siguientes ejemplos, se pueden usar las siguientes abreviaturas:

amoníaco 0,88 = solución concentrada de hidróxido amónico, 0,88 SG

h = hora

min = minutos

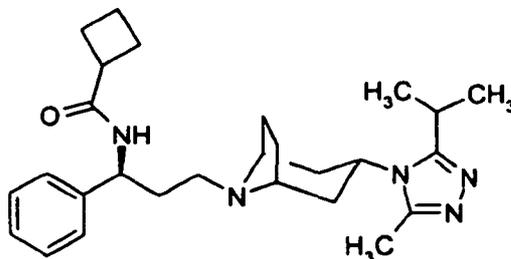
EM = espectro de masas

RMN = resonancia magnética nuclear

Me = metilo

### Ejemplo 1

***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}ciclobutanocarboxamida**



Se añadió *N*-bencil-*N'*-ciclohexilcarbodiimida unida a polímero (1,15 g, 0,88 mmol) a una solución del compuesto del epígrafe de la Preparación 11 (250 mg, 0,68 mmol) y ácido ciclobutanocarboxílico (130  $\mu$ l, 1,37 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de Celite® (coadyuvante de filtración) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol: amoníaco 0,88 (1:0:0 a 95:5:0,5, en volumen) proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de una espuma blanca, 200 mg.

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

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

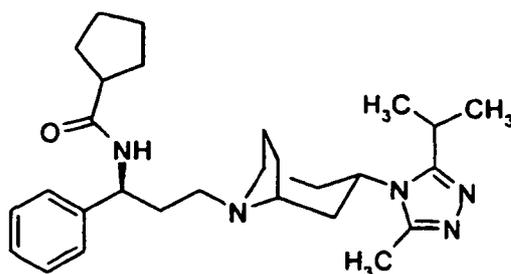
RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] 1,40 (6 H, d), 1,63 (4 H, m), 1,85-2,45 (14 H, m), 2,52 (3 H, s), 3,00 (2 H, m), 3,39 (2 H, m), 4,30 (1 H, m), 5,15 (1 H, m), 6,35 (1 H, m), 7,15-7,40 (5 H, m).

EMBR: m/z 450,3 (MH<sup>+</sup>)

$[\alpha]_D -34,0^\circ$  (c = 0,10, MeOH)

### Ejemplo 2

***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}ciclopentanocarboxamida**



5 Se añadió ácido ciclopentanocarboxílico (115  $\mu$ l, 1,06 mmol) a una solución del compuesto del epígrafe de la Preparación 11 (300 mg, 0,82 mmol), hidrato de hidroxibenzotriazol (10 mg, 74  $\mu$ mol) y metyoduro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (300 mg, 1,07 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato sódico (50 ml) a la mezcla y el producto se extrajo con diclorometano (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano : metanol : amoníaco 0,88 (1:0:0 a 96:4:0,4, en volumen) proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de una espuma blanca, 330 mg.

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

$\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0,25; requiere C, 69,98; H, 8,63; N, 14,44%

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 1,35 (6 H, d), 1,51-2,04 (16 H, m), 2,17 (2 H, m), 2,39 (2 H, m), 2,45 (4 H, m), 2,95 (1 H, m), 3,36 (2 H, s), 4,25 (1 H, m), 5,09 (1 H, m), 6,12 (1 H, m), 7,20-7,33 (5 H, m).

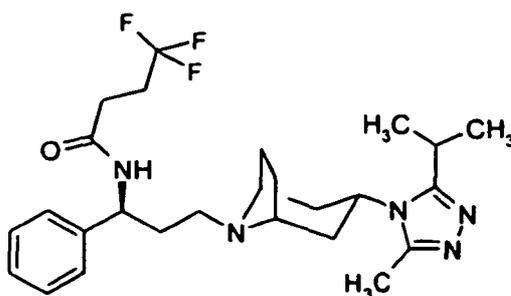
EMBR: m/z 464,8 (MH<sup>+</sup>)

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

Punto de fusión [ $^\circ\text{C}$ ]: 68-70

### Ejemplo 3

#### ***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]-4,4,4-trifluorobutanamida**



20 Se añadió *N*-bencil-*N'*-ciclohexilcarbodiimida unida a polímero (370 mg, 0,336 mmol) a una solución del compuesto del epígrafe de la Preparación 11 (100 mg, 0,27 mmol) y ácido 4,4,4-trifluorobutanocarboxílico (45 mg, 0,32 mmol) en diclorometano (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se filtró a través de Celite® y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice  
25 usando un gradiente de elución de diclorometano : metanol : amoníaco 0,88 (1:0:0 a 95:5:0,5, en volumen) proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de una espuma blanca, 75 mg.

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

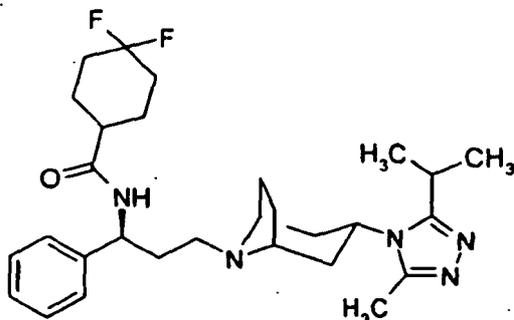
$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{OF}_3$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0,25; requiere C, 61,48; H, 7,17; N, 13,66%

30 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 1,39 (6 H, d), 1,65 (5 H, m), 1,98 (2 H, m), 2,07 (2 H, m), 2,15-2,29 (2 H, m), 2,43 (5 H, m), 2,52 (3 H, s), 3,00 (1 H, m), 3,40 (2 H, s), 4,30 (1 H, m), 5,15 (1 H, m), 6,94 (1 H, m), 7,28 (3 H, m), 7,36 (2 H, m)

EMBR: m/z 492,3 (MH<sup>+</sup>)

$[\alpha]_D -32,41^\circ$  (c = 0,10, MeOH)

## Ejemplo 4

***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**

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

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

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

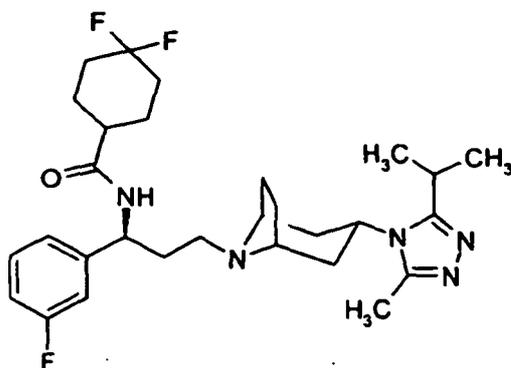
RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] 1,39 (6 H, d), 1,61-2,18 (19 H, m), 2,28 (2 H, m), 2,48 (3 H, s), 2,85 (1 H, m), 3,36 (2 H, d ancho), 4,28 (1 H, m), 5,15 (1 H, m), 6,48-6,61 (1 H, m a), 7,23 (3 H, m), 7,36 (2 H, m)

- 15 EMBR:  $m/z$  514,4 ( $MH^+$ )

El análisis PXRD mostró que el producto era una mezcla de polimorfos denominados "Forma A" y "Forma B". Los cristales únicos de la forma A y la forma B puras podrían identificarse y separarse a partir de la mezcla. Los datos PXRD de las formas A y B se enumeran en el apéndice 1.

## Ejemplo 5

- 20 ***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-(3-fluorofenil)propil]-4,4-difluorociclohexanocarboxamida**



- 25 El compuesto del epígrafe se preparó a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 13 (200 mg, 0,52 mmol) y ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico (128 mg, 0,79 mmol) usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4, 160 mg.

Encontrado: C, 64,25; H, 7,67; N, 12,53%

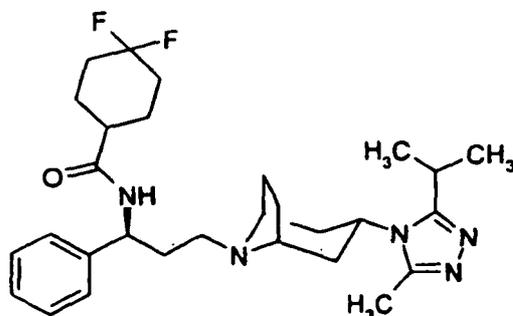
$C_{29}H_{40}N_5OF_3$ ;  $H_2O$  0,7; requiere C, 64,00; H, 7,67; N, 12,87%

RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] 1,39 (6 H, d), 1,60-2,35 (19 H, m), 2,42-2,60 (2 H, m), 2,55 (3 H, s), 2,98 (1 H, m), 3,40 (2 H, d ancho), 4,32 (1 H, m), 5,14 (1 H, m), 6,79 (1 H, m a), 6,97 (2 H, m), 7,05 (1 H, m), 7,31 (1 H, m).

EMBR: m/z 532 (MH+).

### Ejemplo 6

***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**



5

Se disolvió el compuesto del epígrafe de la Preparación 20 (176 g, 0,48 mol) en diclorometano (1,76 l). Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato sódico (1,76 l) y agua (1,76 l). Se observó exotermia y la mezcla se enfrió hasta 15 °C. Se añadió una solución del compuesto del epígrafe de la Preparación 14 (131,6 g, 0,72 mol) en tolueno (500 ml) a la mezcla de reacción y se observó exotermia. La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. El análisis por HPLC de la mezcla de reacción indicó que la reacción había llegado a finalización. Se añadieron agua (1 l) y diclorometano (1 l) para facilitar la separación de fases. Las fases se separaron y el pH de la fase acuosa fue pH = 11. La fase acuosa se lavó con diclorometano (1,76 l). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido sódico acuoso 0,5 M (1,76 l) y, a continuación, con agua (1,76 l). La fase orgánica se concentró y se añadió acetato de etilo (700 ml). Se dejó granular la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. El sólido blanco se separó por filtración y el producto se lavó con acetato de etilo (60 ml) y se secó en un horno a vacío durante 12 horas a 40 °C proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco, 146 g (59%).

10

15

La RMN de <sup>1</sup>H fue idéntica a la del compuesto del epígrafe del Ejemplo 4.

20

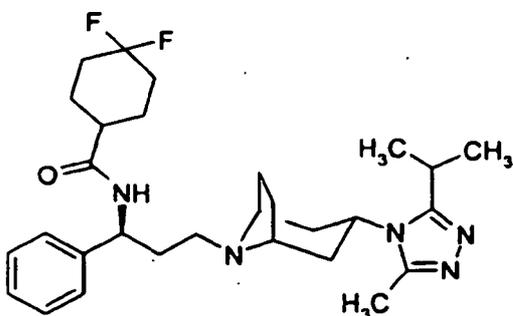
El análisis PXRD mostró que el producto era un polimorfo único denominado "Forma B". Los datos PXRD de la Forma B se presentan en el Apéndice 1.

Se determinó que el punto de fusión de la Forma B era 197 °C (pico de temperatura) usando un T.A. Instruments 2100 DSC. La exploración se hizo a 20 °C/minuto, (ambiente a 300 °C) con flujo de nitrógeno gaseoso.

### Ejemplo 7

25

***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**



30

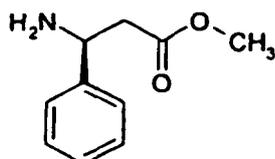
Se suspendió el compuesto del epígrafe de la Preparación 9 en diclorometano (9 ml) y se añadió una solución del compuesto del epígrafe de la Preparación 17 (1,58 g, 5,35 mmol) en tolueno (3,2 ml) a la mezcla de reacción seguido de adición de ácido acético (0,3 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,36 g, 6,24 mmol) en porciones a la solución resultante. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se analizó una muestra por HPLC y TLC y se consideró la reacción concluida. Se añadió agua (10 ml) seguido de una solución acuosa de hidróxido potásico 2 M (10 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con diclorometano (10 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de hidróxido potásico 1 M (10 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida proporcionando una espuma marrón claro con la que se

volvió a formar una suspensión en acetato de etilo (10 ml) durante 12 horas a temperatura ambiente. El sólido blanco se separó por filtración y se secó en un horno a presión reducida a 40 °C durante 4 horas proporcionando el compuesto del epígrafe que es idéntico al compuesto del epígrafe del ejemplo 4, 2,05 g, rendimiento del 75%.

- 5 Las siguientes Preparaciones ilustran la preparación de determinadas sustancias intermedias usadas en los Ejemplos anteriores.

### Preparación 1

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



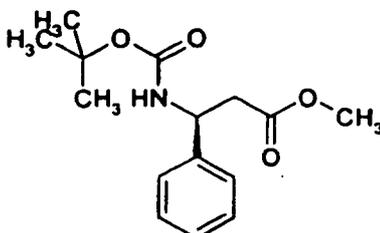
- 10 Se calentó una solución de (3S)-3-amino-3-fenilpropanoato de *tert*-butilo (5,04 g, 22,9 mmol) en cloruro de hidrógeno metanólico 2,25 M (100 ml) a reflujo durante dos horas y media. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se basificó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico hasta pH 8 y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (4 x). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y evaporaron a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe, 3,97 g.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 1,70 (2 H, s), 2,66 (2 H, d), 3,68 (3 H, s), 4,43 (1 H, t), 7,25-7,40 (5 H, m).

- 15 EMBR: m/z 180,3 (MH<sup>+</sup>).

### Preparación 2

#### (3S)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil) amino]-3-fenilpropanoato de metilo



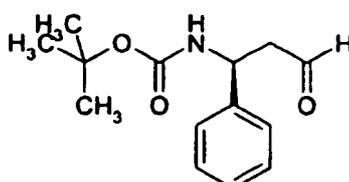
- 20 Se agitó una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 1 (5,38 g, 30 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (8,72 g, 40 mmol), tetrahidrofurano (50 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (25 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y evaporaron a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco, 8,39 g.

- 25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 1,41 (9 H, s), 2,84 (2 H, m), 3,61 (3 H, s), 5,10 (1 H, s ancho), 5,41 (1 H, s ancho), 7,22-7,36 (5 H, m).

EMBR: m/z 279,7 (MH<sup>+</sup>).

### Preparación 3

#### (1S)-3-Oxo-1-fenilpropilcarbamato de *tert*-butilo



- 30

Se enfrió hasta -78 °C hidruro de un diisobutilamonio (1 M en diclorometano, 60 ml, 60 mmol) y se añadió gota a

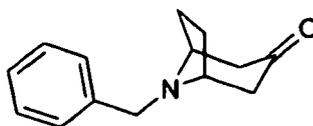
5 gota a una solución del compuesto del epígrafe de la Preparación 2 (8,39 g, 30 mmol) en diclorometano (150 ml) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La reacción se agitó durante 90 minutos y, a continuación, se añadió metanol (enfriado con antelación hasta  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 40 ml). Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se vertió en ácido clorhídrico acuoso 2 M (200 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y evaporaron a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco, 6,72 g.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 1,42 (9 H, s), 2,86-3,00 (2 H, m), 5,06 (1 H, s ancho), 5,20 (1 H, s ancho), 7,22-7,38 (5 H, m), 9,75 (1 H, s).

EMBR: m/z 250,1 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 10 Preparación 4

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



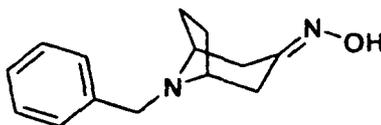
15 Se enfrió hasta  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  una solución de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (50 g, 378 mmol) en ácido clorhídrico acuoso 0,025 M (160 ml) y se agitó durante 16 horas. Se añadieron clorhidrato de bencilamina (65 g, 453 mmol), ácido cetomalónico (55 g, 377 mmol) y una solución acuosa de acetato sódico (300 ml, 0,69 M) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se calentó hasta  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 90 minutos más, seguidamente, se enfrió en un baño de hielo y se basificó hasta pH 12 con una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N. Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), filtraron y evaporaron a presión reducida. El aceite marrón residual se destiló a presión reducida ( $126\text{ }^{\circ}\text{C}/0,4\text{ kPa}$ ) proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanquecino, 37,81 g,

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 1,64 (2 H, m), 2,06-2,14 (2 H, m), 2,18 (1 H, s), 2,23 (1 H, s), 2,68 (1 H, m), 2,72 (1 H, m), 3,48 (2 H, s), 3,73 (2 H, s), 7,20-7,29 (1 H, m), 7,32 (2 H, m), 7,42 (2 H, d).

EMBR: m/z 216,3 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Preparación 5

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



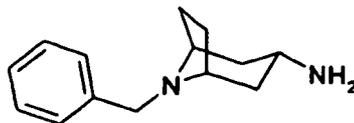
30 Se calentó una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 4 (17,72 g, 82 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (5,72 g, 82 mmol) y piridina (7,2 ml, 89 mmol) a reflujo en etanol (500 ml) durante 20 horas. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano y agua, se separaron las fases y, a continuación, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y evaporaron a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido marrón claro, 18,10 g.

35 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 1,45-1,56 (1 H, m), 1,60-1,67 (1 H, m), 1,96-2,07 (2 H, m ancho), 2,12 (1 H, m), 2,21 (1 H, m), 2,57 (1 H, m), 2,97 (1 H, m), 3,32 (2 H, m), 3,64 (2 H, s), 7,06 (1 H, s), 7,21-7,28 (1 H, m), 7,32 (2 H, m), 7,38 (2 H, d).

EMBR: m/z 231,2 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Preparación 6

##### 8-Bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-exo-amina

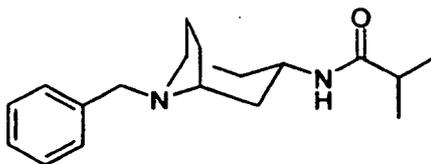


- Se calentó una solución del compuesto del epígrafe de la Preparación 5 (18,10 g, 79 mmol) en pentanol (500 ml) a reflujo. Se añadió sodio (22,0 g, 957 mmol) en varias porciones a lo largo de 2,5 horas. Seguidamente, la reacción se calentó a reflujo durante dos horas más y, a continuación, se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Se añadió agua hasta que dejó de emitir hidrógeno gaseoso. La mezcla se acidificó usando ácido clorhídrico acuoso 6 N y se separaron las fases. La fase orgánica se extrajo con ácido clorhídrico acuoso 6 N (3 x), los extractos acuosos reunidos se basificaron hasta pH 12 con perlas de hidróxido sódico (400 g) y, a continuación, la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y evaporaron a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe, 15,65 g.
- 5
- 10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 1,20-1,40 (2 H, m ancho), 1,48 (2 H, m), 1,58 (2 H, d), 1,64-1,76 (2 H, m ancho), 2,00 (2 H, m ancho), 2,95 (1 H, m), 3,19 (2 H, s ancho), 3,57 (2 H, s), 7,18-7,26 (1 H, m), 7,30 (2 H, m), 7,37 (2 H, d).

EMBR: m/z 217,3 (MH<sup>+</sup>).

#### Preparación 7

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



- Se añadió trietilamina (9 ml, 66,8 mmol) a una solución del compuesto del epígrafe de la Preparación 6 (13 g, 60,1 mmol), ácido isobutírico (5,6 ml, 60,5 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (11,6 g, 60,4 mmol) en diclorometano (150 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después de lo cual se añadieron ácido isobutírico (1,4 ml, 15 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,9 g, 15,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días después de lo cual se añadieron ácido isobutírico (2,6 ml, 28 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (5 g, 26 mmol) y trietilamina (3 ml, 22,3 mmol). La reacción se agitó durante 24 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato sódico (300 ml) a la mezcla y el producto se extrajo con diclorometano (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de dilución de diclorometano : metanol : amoníaco 0,88 (1:0:0 a 97:3:0,3, en volumen) proporcionando compuesto del epígrafe en forma de un polvo blanco, 9,2 g.
- 20
- 25

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

- 30 C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O requiere C, 75,48; H, 9,15; N, 9,78%

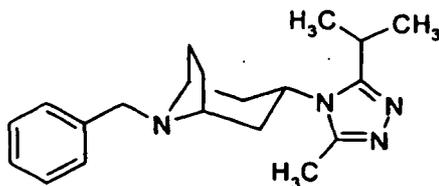
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 1,10 (6 H, d), 1,47 (2 H, tr), 1,60 (2 H, s), 1,70 (2 H, m), 1,80 (2 H, m), 2,02 (2 H, m), 2,27 (1 H, m), 3,20 (2 H, s), 4,10 (1 H, m), 5,15 (1 H, m), 7,20-7,40 (5 H, m).

EMBR: m/z 287,4 (MH<sup>+</sup>)

Punto de fusión [°C]: 138-140

- 35 **Preparación 8**

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



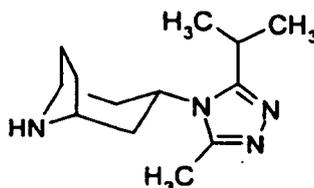
Se añadió oxiclورو de fósforo (9 ml, 96,9 mmol) a una solución del compuesto del epígrafe de la Preparación 7 (9,2 g, 32 mmol) y piridina (16 ml, 196 mmol) en cloroformo (20 ml) a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo (40 ml) y se añadió hidrácida acética (3,6 g, 48,6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato sódico (250 ml) a la mezcla y el producto se extrajo con diclorometano (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y evaporaron a presión reducida. Se añadieron tolueno (200 ml) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (100 mg, 53 mmol) al residuo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano : metanol : amoníaco 0,88 (1:0:0 a 95:5:0,5, en volumen) proporcionando el producto bruto. La sustancia bruta se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6 N (40 ml) y se calentó a reflujo durante 12 horas, después de lo cual se añadió ácido clorhídrico acuoso 12 N (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se basificó por la adición de una solución acuosa saturada de carbonato potásico (200 ml) y el producto se extrajo con diclorometano (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de dilución de diclorometano : metanol : amoníaco 0,88 (1:0:0 a 96:4:0,4, en volumen) proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un polvo blanco, 3,12 g.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 1,40 (6 H, d), 1,70 (4 H, m), 2,15-2,40 (4 H, m), 2,60 (3 H, s), 3,07 (1 H, m), 3,37 (3 H, s), 3,60 (2 H, s), 4,30 (1 H, m), 7,25-7,40 (5 H, m).

EMBR: m/z 325,3 (MH<sup>+</sup>)

### Preparación 9

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



Se añadió formiato de amonio (6 g, 92 mmol) a una solución del compuesto del epígrafe de la Preparación 8 (3,12 g, 9,6 mmol) e hidróxido del paladio (II) (500 mg) en etanol (400 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, después de lo cual se añadió una solución de amoníaco 0,88 (2 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y se dejó que la reacción se enfriara a temperatura ambiente y se filtró a través de Arbocel™ (coadyuvante de filtración). El disolvente se evaporó a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco, 1,91 g.

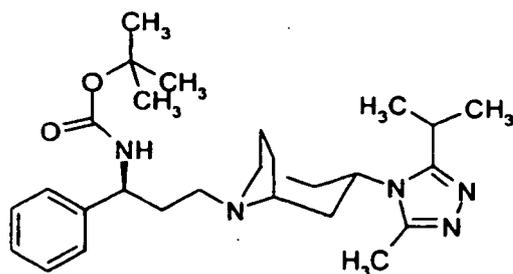
RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 1,37 (6 H, d), 1,70-2,25 (8 H, m), 2,50 (3 H, s), 3,05 (1 H, m), 3,70 (2 H, m), 4,32 (1 H, m).

EMBR: m/z 235,0 (MH<sup>+</sup>).

Punto de fusión [°C]: 150-154

### Preparación 10

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



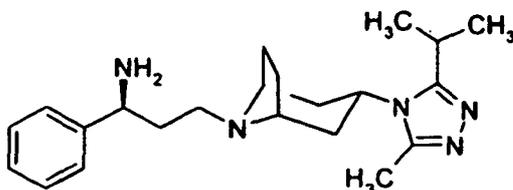
Se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (1,7 g, 8,02 mmol) y ácido acético glacial (1 ml, 17,5 mmol) a una solución del compuesto del epígrafe de la Preparación 9 (1,6 g, 6,84 mmol) y el compuesto del epígrafe de la Preparación 3 (2 g, 8,03 mmol) en diclorometano (40 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se basificó con una solución acuosa de carbonato potásico al 10% peso/peso y se extrajo con diclorometano (2 x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano : metanol : amoníaco 0,88 (1:0:0 a 97,5:2,5:0,25, en volumen) proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de una espuma blanca, 2,5 g.

10 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 1,40 (15 H, m), 1,70 (4 H, m), 1,80-2,15 (4 H, m), 2,30 (2 H, m), 2,40 (2 H, m), 2,58 (3 H, s), 3,00 (1 H, m), 3,40 (2 H, m), 4,30 (1 H, m), 4,85 (1 H, m), 6,20 (1 H, m), 7,20-7,40 (5 H, m).

EMBR: m/z 468,4 (MH<sup>+</sup>).

#### Preparación 11

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



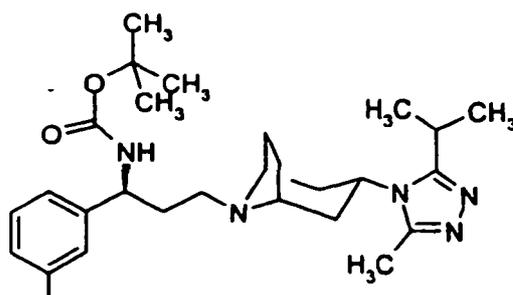
15 Se calentó una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 10 (2,5 g, 5,35 mmol), ácido clorhídrico acuoso 2,25 M y metanol (70 ml) a reflujo durante 5 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se basificó por la adición de una solución acuosa saturada de carbonato sódico (150 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y evaporaron a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de una espuma blanca, 1,80 g.

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 1,37 (6 H, m), 1,42 (4 H, m), 1,85 (2 H, m), 2,05 (2 H, m), 2,20 (2 H, m), 2,42 (5 H, m), 3,00 (1 H, m), 3,37 (2 H, m), 4,10 (1 H, m), 4,30 (1 H, m), 7,30 (5 H, m).

[α]<sub>D</sub> +15,0° (c = 0,10, MeOH)

#### 25 Preparación 12

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

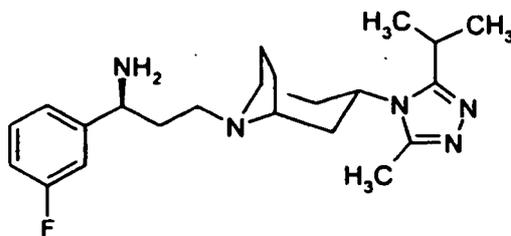


El compuesto del epígrafe se preparó a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 9 (1,0 g, 4,27 mmol) y (1S)-3-oxo-1-(3-fluorofenil) propilcarbamato de *tert*-butilo (documento EP-A-1013276) (2,2 g, 8,23 mmol) usando un procedimiento similar al que se describe en la Preparación 10, 0,76 g.

5 EMBR: m/z 486 (MH+).

### Preparación 13

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

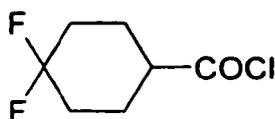


10 El compuesto del epígrafe se preparó a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 12 (760 mg, 1,57 mmol) usando un procedimiento similar al que se describe en la Preparación 11, 200 mg.

EMBR: m/z 386,2 (MH+).

### Preparación 14

**Cloruro de 4,4-difluorociclohexanocarbonilo**



15

Se disolvió ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico (118,2 g, 0,72 mol) en tolueno (296 ml). Se añadió cloruro de tionilo (261 ml, 3,6 mol) a la solución aclarada y la solución resultante se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Se tomó una muestra y se concentró y la RMN de  $^1\text{H}$  indicó la conversión completa hacia el compuesto el título. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se eliminó el cloruro de tionilo a presión reducida y se sustituyó por tolueno

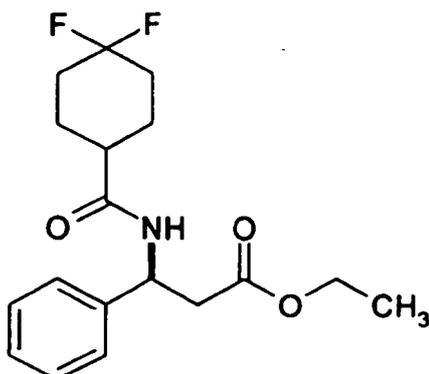
20

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

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 2,29 (1 H, m), 2,20-1,70 (8 H, m).

### Preparación 15

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



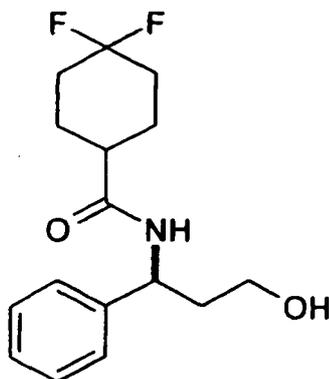
Se suspendió clorhidrato de (3S)-3-amino-3-fenilpropanoato de etilo (10 g, 43,6 mmol) en diclorometano (100 ml) y se añadieron una solución acuosa saturada de carbonato sódico (100 ml) y agua (100 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución del compuesto del epígrafe de la Preparación 14 (7,96 g, 43,6 mmol) en tolueno (36 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El análisis por HPLC de la mezcla de reacción indicó que la reacción había llegado a la finalización. Se separaron las fases. El pH de la fase acuosa fue pH = 9. La fase acuosa se lavó con diclorometano (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y, a continuación, con ácido clorhídrico acuoso 1 M (100 ml) seguido de un lavado con agua (100 ml). La fase orgánica se concentró hasta un aceite marrón y el aceite se granuló en acetato de etilo: heptano 1:2, en volumen (50 ml) durante 4 horas. El sólido blanco se separó por filtración y se desecó en un horno a presión reducida durante 12 horas a 40 °C proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco, 10,9 g, rendimiento del 66%.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 7,30 (5 H, m), 6,76 (1 H, d ancho), 5,40 (1 H, m), 4,08 (2 H, q), 2,95-2,75 (2 H, m), 2,30-1,65 (9 H, m), 1,15 (3 H, t).

15 EMBR: m/z 388 (M<sup>-</sup>).

#### Preparación 16

##### (1S)-4,4-Difluoro-N-(3-hidroxi-1-fenilpropil)ciclohexanocarboxamida



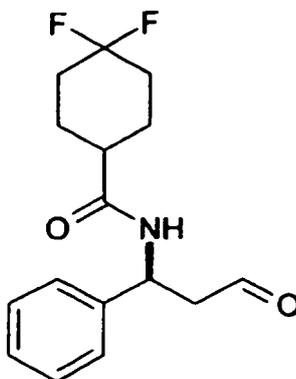
Se disolvió (3S)-3-amino-3-fenilpropanol (30,9 g, 0,20 mol) en diclorometano (300 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de carbonato sódico (300 ml). La mezcla bifásica resultante se enfrió hasta 5 °C y se añadió el compuesto del epígrafe de la Preparación 14 en forma de un concentrado de tolueno (37,3 g, 0,20 moles, 224 ml), manteniendo a temperatura por debajo de 10 °C. La suspensión resultante se agitó durante 15 minutos a 5 °C. El análisis por HPLC de una muestra indicó que la reacción había llegado a la conclusión. Se añadió agua (310 ml) y se obtuvo una mezcla bifásica. Se separaron las fases, la fase acuosa se lavó con diclorometano (300 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (300 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida hasta un sólido marrón. Se hizo una suspensión con el sólido en tolueno (120 ml) que dio como resultado una suspensión blanca espesa. Se añadió éter metil-*terc*-butílico (240 ml) proporcionando una pasa fluida blanca móvil. La pasa fluida se agitó a 0 °C durante 1 hora y el sólido blanco se separó por filtración. El sólido se secó en un horno a presión reducida durante 12 horas a 40 °C proporcionando el compuesto del epígrafe, 53,9 g, rendimiento del 89%.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 7,30 (5 H, m), 6,18 (1 H, d ancho), 5,20 (1 H, m), 3,75-3,50 (2 H, m), 3,05 (1 H, s ancho), 2,18 (4 H, m), 2,00-1,62 (7 H, m).

EMBR: m/z 297 (M<sup>-</sup>).

### Preparación 17

#### (1S)-4,4-Difluoro-N-(3-oxo-1-fenilpropil)ciclohexanocarboxamida



5

Se suspendió complejo de trióxido de azufre y piridina (80,3 g, 0,50 mol) en diclorometano (175 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió dimetil sulfóxido (175 ml) y la solución resultante se enfrió hasta 0 °C. Se añadió lentamente una solución del compuesto de la Preparación 16, trietilamina (70 ml, 0,50 mol) y dimetil sulfóxido (88 ml) en diclorometano (88 ml) a la mezcla de reacción, manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. La solución amarilla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas hasta que una muestra para TLC indicó que todo el material de partida se había consumido. Se añadió agua (750 ml) y se obtuvo una mezcla bifásica. La mezcla se diluyó con tolueno (750 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,5 M (750 ml) y con salmuera (750 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida hasta un sólido marrón que se llevó al Ejemplo 7 sin purificación adicional. Se purificó una muestra del sólido por granulación en acetato de etilo: éter metil-*terc*-butílico (1:5, 4 ml/g).

10

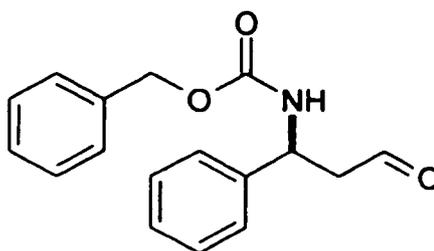
15

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 9,78 (1 H, s), 7,30 (5 H, m), 6,15 (1 H, d ancho), 5,50 (1 H, m), 3,05 (2 H, m), 2,18 (3 H, m), 2,00-1,55 (6 H, m).

EMBR: m/z 295 (M<sup>-</sup>).

### Preparación 18

#### 20 (1S)-3-Oxo-1-fenilpropilcarbamato de bencilo



25

30

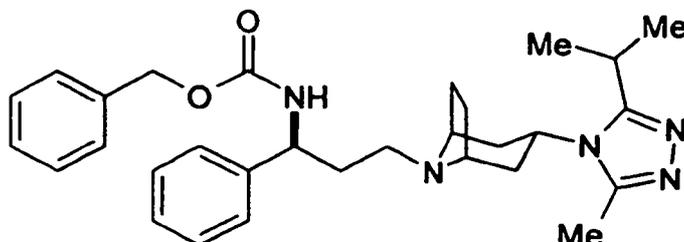
Se suspendió complejo de trióxido de azufre y piridina (965 g, 6,1 mol) en diclorometano (2 l) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió dimetil sulfóxido (2 l) y la solución resultante se enfrió hasta 0 °C. Se añadió lentamente una solución de (1S)-3-hidroxi-1-fenilpropilcarbamato de bencilo (577 g,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

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 9,78 (1 H, s), 7,30 (5 H, m), 6,15 (1 H, d ancho), 5,50 (1 H, m), 3,05 (2 H, m), 2,18 (3 H, m), 2,00-1,55 (6 H, m).

EMBR: m/z 283.

**Preparación 19****(1S)-3-[3-(3-Isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]fenilpropilcarbamato de bencilo**

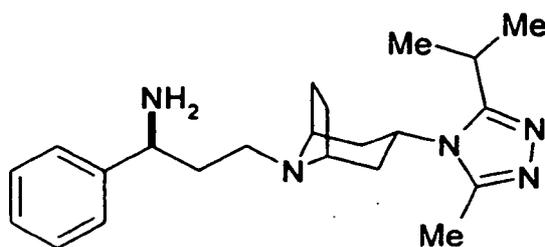
5



Se suspendió el compuesto del epígrafe de la Preparación 9 (13,5 g, 32 mmol) en diclorometano (27 ml) y se añadieron una solución del compuesto de la Preparación 18 (9,93 g, 35 mmol) en tolueno (50 ml) y diclorometano (50 ml) a la mezcla de reacción seguido de adición de ácido acético (2,7 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (8,1 g, 78 mmol) a la solución resultante en porciones. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se analizó una muestra por HPLC y TLC y se consideró que la reacción había finalizado. Se añadió agua (27 ml) seguido de una solución acuosa de hidróxido sódico 2 M (27 ml). La fase acuosa se basificó hasta pH 11-12 mediante adición de hidróxido sódico acuoso 10 M y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con hidróxido sódico acuoso 1 M (27 ml) y con salmuera (27 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida proporcionando una espuma marrón claro, 13,3 g, 76%.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 1,39 (6 H, d), 1,55-1,75 (4 H, m), 1,84 (2 H, m), 2,05 (2 H, m), 2,15-2,45 (6 H, m), 2,97 (1 H, m), 3,36 (1 H, s ancho), 3,45 (1 H, s ancho), 4,25 (1 H, m), 4,93 (1 H, s ancho), 5,10 (2 H, m), 7,10-7,40 (10 H, m).

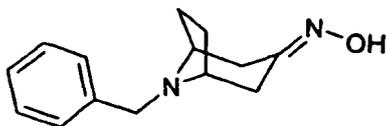
EMBR: m/z 502.

20 **Preparación 20****(1S)-3-[3-(3-Isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenil-1-propanamida**

Se disolvió el compuesto del epígrafe de la Preparación 19 (309 g, 0,62 mol) en metanol (3,1 l). Se añadió hidróxido de paladio (II) (31 g) y la suspensión resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 345 kPa durante 12 horas. Se tomó una muestra y se analizó por TLC y HPLC y se consideró que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se filtró a través de Arcofel<sup>TM</sup> (coadyuvante de filtración) y la almohadilla del filtro se lavó con metanol (500 ml). La solución metanólica se concentró proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de una espuma blanca, 176 g, 78%.

30 RMN de  $^1\text{H}$  idéntica a la del compuesto del epígrafe de la Preparación 11.

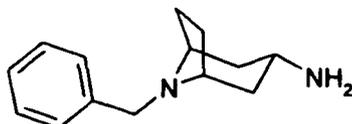
**Preparación 21****Oxima de 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona**



- Se disolvió una mezcla del compuesto del epígrafe de la Preparación 4 (50 g, 0,23 mol) en alcohol metílico industrial (250 ml). Se añadió una solución de clorhidrato de hidroxilamina (17,8 g, 0,26 mol) en agua (250 ml) dando como resultado una exotermia. Se añadió bicarbonato sódico (23,4 g, 0,28 mol) y se apreció una pequeña endotermia y espumación. La solución resultante se agitó durante 12 horas. Se formó un sólido blanco, se recogió por filtración y se secó en un horno a presión reducida durante cuatro horas a 50 °C proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco, 43,1 g, rendimiento del 81%.

### Preparación 22

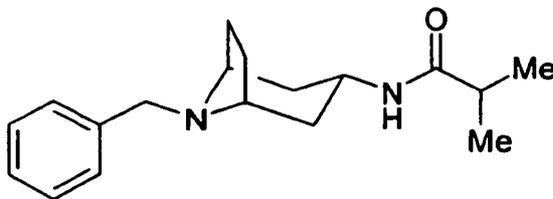
#### 10 Bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-exo-amina



- Se añadió sodio metálico limpio (24,3 g, 1,06 mol) en fragmentos a tolueno (300 ml) a temperatura ambiente y se calentó la mezcla a reflujo. Se añadió lentamente una solución del compuesto del epígrafe de la Preparación 5 (20,0 g, 87 mmol) en tolueno (200 ml) y pentanol (120 ml) a lo largo de 15 minutos a la reacción en reflujo. Durante este tiempo se observó generación de gas. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas para asegurar el consumo completo del sodio. Se formó una suspensión blanca espesa. La reacción se enfrió hasta 80 °C y se añadió alcohol isopropílico (200 ml). Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se añadió agua (700 ml). La fase acuosa se ajustó a pH 1 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado (140 ml) (se observó exotermia). La reacción se agitó durante 15 minutos y se separaron las fases. Se añadió acetato de etilo (700 ml) a la fase acuosa que se ajustó a pH 12 mediante la adición de hidróxido sódico acuoso 10 M (40 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se concentró a presión reducida proporcionando un aceite amarillo claro. El pentanol atrapado en el aceite se eliminó por destilación azeotrópica con agua (200 ml) y el residuo de agua se eliminó por destilación azeotrópica con tolueno (200 ml) proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite amarillo claro que contiene restos de tolueno, 18,0 g, rendimiento del 95%.

### Preparación 23

#### Exo-N-(8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-metilpropanamida

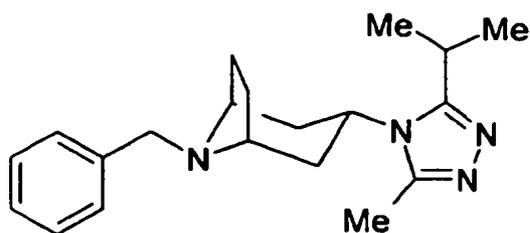


- Se cargó un equipo fijo de 20 litros con diclorometano (5 l), carbonato sódico (900 g), agua (8,7 l) y el compuesto del epígrafe de la Preparación 6 (1200 g, 5,56 mol). La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C. Se añadió cloruro de isobutirilo (700 ml, 6,67 mol) durante 30 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. La mezcla resultante se agitó de 0 °C a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se consideró concluida después de 2 horas por análisis por HPLC. Se separaron las fases y la fase acuosa se lavó con diclorometano (1,5 l). La fase acuosa tuvo un pH = 8. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (1,5 l), el diclorometano se separó por destilación y se añadió acetato de etilo proporcionando un volumen final de 3 litros. La mezcla resultante se calentó a reflujo proporcionando una solución marrón claro. La solución se enfrió hasta 25 °C durante 1,5 horas y, a continuación, hasta 2 °C durante 1 hora y se mantuvo a esa temperatura durante

30 minutos. El sólido blanco que se formó se separó por filtración y se añadió el filtrado al reactor para movilizar el sólido estancado en el fondo. Se mantuvo la temperatura a 2 °C. Se añadió la suspensión resultante a la torta del filtro. Se añadió acetato de etilo (0,6 l) al reactor para recuperar el sólido que quedaba y se añadió la suspensión a la torta del filtro. El sólido se secó en un horno a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe, 936 g, rendimiento del 59%. Se evaporaron los líquidos a presión reducida hasta un volumen total de 1,5 litros y la solución marrón resultante se enfrió hasta 10 °C proporcionando una suspensión. El sólido blanco se separó por filtración y se secó en un horno a presión reducida proporcionando una segunda tanda del compuesto del epígrafe, 144 g, 9%. Rendimiento total: 1080 g, 68%.

#### Preparación 24

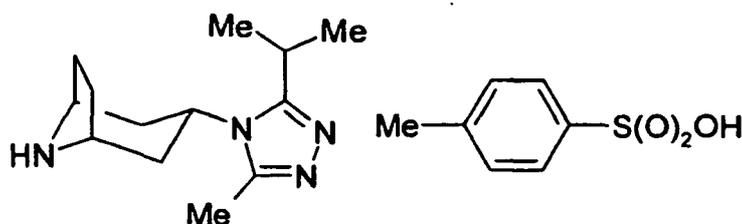
#### 10 8-Bencil-3-(3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]octano



Se cargó un equipo fijo con diclorometano (7 l) y  $\text{PCl}_5$  (719 g, 3,45 mol). La suspensión resultante se enfrió hasta 0 °C. Se añadió una solución del compuesto del epígrafe de la Preparación 7 (760 g, 2,66 mol) en diclorometano (2,5 l) a lo largo de 30 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. La solución resultante se agitó de 0 °C a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución amarilla clara resultante se enfrió hasta 0 °C. Se añadió lentamente una solución de hidracida acética (315 g, 4,27 mol) en 2-metil-2-butanol (aproximadamente 1,5 l) (preparada disolviendo la hidracida acética en acetonitrilo (1 l) y 2-metil-2-butanol (2 l) y eliminando el acetonitrilo y 500 ml de 2-metil-2-butanol), manteniendo la temperatura por debajo del 10 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se consideró finalizada por análisis por HPLC después de 30 minutos pero se mantuvo aquí por conveniencia. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 M (7,5 l), manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. La fase acuosa se ajustó a pH 9 con una solución acuosa de hidróxido sódico 10 M (aproximadamente 0,5 l). Se separaron las fases y la fase acuosa se lavó con diclorometano (1 l). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron la presión reducida proporcionando un concentrado en 2-metil-2-butanol (aproximadamente 2,5 l). Se añadieron acetato de etilo (1,5 l) y ácido acético (200 ml). La solución resultante se calentó hasta 80 °C durante 30 minutos. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente durante una noche. La solución se enfrió hasta 0 °C y la mezcla se basificó hasta pH 12 con una solución acuosa de hidróxido sódico 2 M (2 l). Se separaron las fases y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (1 l). Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta aproximadamente 2 litros a presión reducida, se añadió heptano (2 l) y la mezcla se evaporó hasta aproximadamente 3 litros a presión reducida. Se añadieron heptano (1,5 l) y acetato de etilo (300 ml) y la mezcla se calentó a reflujo. La solución se enfrió hasta 20 °C durante 1 hora y hasta 0 °C durante 2 horas. Se formó un sólido blanco que se separó por filtración y se secó en un horno a presión reducida a 40 °C durante una noche proporcionando el compuesto del epígrafe, 622 g, rendimiento del 72%.

#### Preparación 25

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



Se disolvieron el compuesto del epígrafe de la Preparación 8 (600 g, 1,85 mol) y ácido *para*-toluenosulfónico monohidratado (351 g, 1,85 mol) en metanol (3 l). Se añadió paladio sobre carbón al 10% peso/peso (60 g). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 345 kPa y temperatura ambiente durante 12 horas. Se tomó una muestra y el análisis por HPLC mostró que la reacción había concluido. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel™ (coadyuvante de filtración) y la membrana del filtro se lavó con metanol (500 ml). El metanol se evaporó a

presión reducida y el aceite marrón resultante se disolvió en alcohol isopropílico caliente (1,8 l). Se dejó que la solución granulara a temperatura ambiente durante 12 horas y, a continuación, a 0 °C durante 2 horas. El sólido blanco se separó por filtración y se secó en un horno a vacío durante 12 horas proporcionando el compuesto del epígrafe, 623 g, rendimiento del 83%.

5 Actividad biológica

Los compuestos de los Ejemplos 1-5 se analizaron en un ensayo de unión a CCR5 siguiendo los procedimientos descritos por Combadiere y col., J. Leukoc. Biol., 60, 147-52 (1996) (citado antes). Se encontró que todos los compuestos de ensayo tenían un valor de  $CI_{50}$  menor de 10 nM.

Apéndice 1

10 Datos PXRD de los polimorfos de la Forma A y la Forma B aisladas en los Ejemplos 4 y 6

Se encontró que la *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, preparada por los procedimientos de los Ejemplos 4 y 6, existe en 2 formas polimórficas denominadas Forma A y Forma B. La simulación del patrón PXRD (difracción de rayos X de polvo) que implica espaciamiento de intensidades relativas se calculó a partir de estructuras de monocristal usando el módulo

15 Difracción-cristal Cerius<sup>2</sup>. Los parámetros de la simulación fueron:

Longitud de onda = 1,54178 Å

Factor de polarización = 0,5

Tamaño del cristal = 500 x 500 x 500 Å

Forma de pico de Lorentz

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

Se apreciará por los expertos en la técnica que mientras que las intensidades relativas de los diversos picos en las tablas pueden variar debido a diversos factores que incluyen los efectos de orientación de los cristales respecto al haz de rayos X, la pureza de la muestra que está siendo examinada o el grado de cristalización de la muestra, las posiciones de los picos permanecerán sustancialmente según se define en las tablas.

25 El experto en la técnica también apreciará que las medidas tomadas usando una longitud de onda diferente del haz de rayos X darán como resultado diferentes desplazamientos de la posición del pico de acuerdo con la ecuación de Bragg. Se consideran tales patrones PXRD generados usando diferentes longitudes de onda como representaciones alternativas de los patrones PXRD de los materiales cristalinos de la presente invención y, de este modo, deben incluirse en el alcance de la misma.

30 Listado de los picos de la Forma A

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

## ES 2 401 812 T3

### Listado de picos de la Forma B

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

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una Forma A polimórfica de *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, que tiene el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando una longitud de onda de 1,54178 Å:

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

2. Una Forma B polimórfica de *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, que tiene el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando una longitud de onda de 1,54178 Å:

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

3. Una composición farmacéutica que incluye un polimorfo según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
4. Un polimorfo según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para su uso como medicamento.
5. Un polimorfo según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para su uso en el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la modulación de los receptores CCR5.
6. Un polimorfo según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para su uso en el tratamiento de VIH, una infección retroviral relacionada genéticamente con el VIH, SIDA, o una enfermedad inflamatoria.
7. Un polimorfo según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para su uso en el tratamiento de un trastorno respiratorio que incluye el síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis o sinusitis crónica.
8. Un polimorfo según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria del intestino, que incluye enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, rechazo a trasplantes, incluyendo un alotrasplante de riñón o pulmón, endometriosis, diabetes tipo I, una enfermedad renal, pancreatitis crónica, un trastorno pulmonar inflamatorio o insuficiencia cardíaca crónica.
9. Uso de un polimorfo según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para la fabricación de un medicamento para su uso como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8.