175180

04.399

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00063481 00000001 Folios: 169
Fecha (AMD): 2000-12-27 15:16:04
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CONTESTACION A REPAROS - OBSERVACIONES
APORTACION DE NUEVA DOCUMENTACION A
UNA SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION O
MODELO DE UTILIDAD O DISEÑO INDUSTRIAL

Solicitud de Patente
Expediente No.00 063.481

CONTESTACION: Reparos ____ ☐
Observaciones ____ ☐
Otros ____ ☐
NUEVA DOCUMENTACION APORTADA ____ ☒

☒ PATENTE ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL

TITULO: **COMPUESTOS SUSTITUIDOS DE PIPERIDINA, PROCESOS PARA SU PREPARACION, COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN Y SU UTILIZACION**

SOLICITANTE: **AstraZeneca UK Limited**

INDICE DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN

☒ 1 Copia certificada por la Oficina de Patentes	☐ solicitante, debidamente legalizado y autenticado
☐ de Suecia de la primera solicitud presentada	☐ ante Cónsul Colombiano, y autenticado ante el Minis-
☐ para la misma invención, de la cual REIVINDI-	☐ terio de Relaciones Exteriores junto con su corres-
☐ CAMOS PRIORIDAD, junto con su correspondiente	☐ pondiente traducción oficial al español, debidamente
☐ traducción al español.	☐ avalada por el Ministerio de Relaciones Exteriores.
☐ Documento de poder con cesión conferido por el	☐

APODERADO: RAMIRO CASTRO DUQUE Código 340

DOMICILIO: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 TEL: 2-812424

FIRMA:

NUMERO DE HOJAS 169

RADICADO POR: Nombres y Apellidos

Diciembre 27, 2000
CPB/hsr.

Impresos Calidad 283395

4399 ~~181~~ 176
2A

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR, 15-19 GREAT TITCHFIELD STREET, LONDON W1P 7FB
TELEPHONE 020-7637 9893 • TELEFAX 020-7637 5604
E-MAIL consulco@consulco.demon.co.uk

La Cónsul General (E) de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este Despacho,

CERTIFICA

Que, **KENNETH PETER BYASS,** Notario Público de Inglaterra, Gran Bretaña, autenticó las firmas del Documento precedente y su firma se encuentra certificada por **J. HOQUE,** Oficial del Ministerio de Relaciones Exteriores Británico, firma que a su vez se encuentra registrada en este Consulado General.

Que, **ASTRAZENECA UK LIMITED,** es una Sociedad, constituída, organizada y existente en Macclesfield, Cheshire, Gran Bretaña, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de este país.

Que, **ANDREW BAXTER, BRIAN SPRINGTHORPE, DAVID HARDEN, DAVID MARRIOTT, MATTHEW PERRY, NICHOLAS KINDON, STEPHEN THOM, THOMAS McINALLY y RICHARD EVANS,** en sus calidades de cedentes, debidamente autorizados otorgan el documento precedente y sus firmas se encuentran legalizadas por **KENNETH PETER BYASS,** Notario Público de Inglaterra, Gran Bretaña.

Que, **LYNDA MAY SLACK,** en su calidad de Representante Legal de **ASTRAZENECA UK LIMITED** otorga el documento precedente y su firma se encuentra legalizada por **JOHN BICKMORE HODGSON,** Notario Público de Inglaterra, Gran Bretaña.

La Cónsul General (E) no asume responsabilidad por el contenido del mencionado documento.

Dado en Londres, Inglaterra, Gran Bretaña, a los treinta (30) días del mes de Octubre de dos mil (2000).

Certificación No. 10/1596
Derechos: U$ 106,00 CANCELADOS

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Res. 1876 Ministerio 1999

Ana Georgina Charry

ANA GEORGINA CHARRY
Cónsul General (E)

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
LONDRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

473468

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Res. 1876 Minjusticia 1988

VOBO
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 NOV 17

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

DOC 2214/CO

POWER WITH ASSIGNMENT
COLOMBIA

The undersigned

ANDREW BAXTER
BRIAN SPRINGTHORPE
DAVID HARDEN
DAVID MARRIOTT
MATTHEW PERRY
NICHOLAS KINDON
STEPHEN THOM
THOMAS McINALLY
RICHARD EVANS

residing at

Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, United Kingdom.

hereby appoint
RAMIRO CASTRO and HECTOR GOMEZ
Carrera 7 No 16-56 Pisos 9 & 10
Apartado Aereo 3692
Bogota, COLOMBIA

as attorney/s with special and sufficient powers to apply for and obtain from the competent national offices and authorities of COLOMBIA a Letters Patent for

NOVEL COMPOUNDS

to be issued in the name of
AstraZeneca UK Limited

of
15 Stanhope Gate, London W1Y 6LN, United Kingdom

to whom assignment has been made of all right and title to the said invention for the territory of COLOMBIA foresaid, without any restriction whatever. The assignee/s also sign these presents in token of acceptance of the said assignment and hereby authorise the said attorney/s to take all necessary steps before the said offices and authorities for the purposes above stated; to make petitions, declarations and claims; to draw and sign specifications, amendments and appeals; to pay all fees and instalments and to make all payments required by law and withdraw the same if necessary; to receive all documents and securities giving proper receipts therefor; to desist and to fulfill all other requisites and, finally, to use, all means which said attorney/s shall deem proper for the safeguard of the interests of the constituents, who hereby ratify and confirm all and whatsoever the said attorney/s shall lawfully do by virtue of these presents, with full powers of substitution and revocation.

Assignee/s

Lynda May Slack

Slack (LYNDA MAY SLACK
AUTHORISED OFFICER)
AstraZeneca UK Limited

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Res. 1876 Minjusticia 1999

NOTARY PUBLIC

conbripa.doc Updated 17/09/98 - FL

10387
42

~~185~~
178

Assignor/s

ANDREW BAXTER

BRIAN SPRINGTHORPE

DAVID HARDEN

DAVID MARRIOTT

MATTHEW PERRY

NICHOLAS KINDON

STEPHEN THOM

THOMAS McINALLY

RICHARD EVANS

NOTARY PUBLIC

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Res. 1976 Minist. Hcda. 1993

NOTARIAL CERTIFICATION

(1) I, a Notary Public, certify that
(2) on the 29th day of August 2000 before me personally appeared
(3) the above name Assignors to me known and known to me to be of legal capacity and acknowledged their signatures appearing on the foregoing instrument and ratified the same.

Notary Public Hampshire England

179

~~179~~

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No. **D641396**

Date **27 October, 2000**

This document bears
the signature / seal of **Kenneth Peter Byass**

Acting in the capacity of **Notary Public**

JUAN RAMON ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Res. Ministerio de Justicia 1993

Signed by: **J. Hoque**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE
LONDON

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

~~184~~ 180

I also certify that Mr.(Messrs.)
(4) LYNDA MAY SLACK
who signed the foregoing
instrument on behalf of
(5) ASTRAZENECA UK LIMITED
a corporation duly organized and
legally existing under the laws
(6) of the State of England
(7) domiciled at Macclesfield, Cheshire. U.K.
is(are) its legitimate
(8)
in accordance with the appointment
issued in the City of London
(9)
(10) On 18th November 1999
by the Board of Directors of
said corporation, which appointment
I have seen.
I further certify that said
individual(s) is(are) duly
authorized to sign the foregoing
instrument in the name of said
Corporation in accordance with
his(their) above-mentioned
position(s) and/or with a
resolution of said corporation
(11) taken on
(12) in the City of
which I have seen.
I finally certify that the
purposes for which said
instrument is granted are within
the scope of the object or
activities of said corporation,
in accordance with the Act of
Incorporation
(13) issued in the City of London
(14) and dated 16th April 1999
(15) and/or the By-Laws issued in the
City of London
(16) dated
which both I have seen.
I attest.
(17) Signed in: Macclesfield, Cheshire, U.K.
(18) Dated on: 25th October 2000

NOTARY PUBLIC

[redacted]

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Res. 1876 Ministicio 1993

~~185~~
181

TRADUCCION OFICIAL No. 418/2000 de un Poder con Cesión otorgado por ANDREW BAXTER, BRIAN SPRINGTHORPE, DAVID HARDEN, DAVID MARRIOT, MATTHEW PERRY, NICHOLAS KINDON, STEPHEN THOM, THOMAS McINALLY y RICHARD EVANS residentes en Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, Reino Unido al doctor **RAMIRO CASTRO y HECTOR GOMEZ**, de Carrera 7 No. 16-56 Pisos 9 & 10, Apartado Aéreo 3692, Bogotá, Colombia, con Cesión a AstraZeneca UK Limited de 15 Stanhope Gate, Londres W1Y 6LN, Reino Unido de la invención titulada **COMPUESTOS NOVEDOSOS**, del inglés al español, el cual para su identificación se sella con el Sello del Traductor al mismo tiempo que la presente.-

++

ANEXOS: El Poder con Cesión arriba mencionado, Certificación Notarial, Certificación por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad Para los Asuntos de la Comunidad y el Extranjero en Londres, Inglaterra, Certificación del Consulado General de Colombia en Londres, Inglaterra, Autenticación por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.-

++

DOC 2214/CO

PODER CON CESION

COLOMBIA

Los suscritos
ANDREW BAXTER
BRIAN SPRINGTHORPE
DAVID HARDEN
DAVID MARRIOT
MATTHEW PERRY
NICHOLAS KINDON
STEPHEN THOM
THOMAS McINALLY
RICHARD EVANS
residentes en

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Res. 1876 Minjusticia 1993

DOC 2214/CO

PODER CON CESION

COLOMBIA

Los suscritos :

ANDREW BAXTER

BRIAN SPRINGTHORPE

DAVID HARDEN

DAVID MARRIOT

MATTHEW PERRY

NICHOLAS KINDON

STEPHEN THOM

THOMAS McINALLY

RICHARD EVANS

residentes en Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, Reino Unido al doctor **RAMIRO CASTRO y HECTOR GOMEZ**, de Carrera 7 No. 16-56 Pisos 9 & 10, Apartado Aereo 3692, Bogota, Colombia, con Cesion a AstraZeneca UK Limited de 15 Stanhope Gate, Londres W1Y 6LN, Reino Unido de la invencion titulada **COMPUESTOS NOVEDOSOS**, del ingles al espanol, el cual para su identificacion se sella con el Sello del Traductor al mismo tiempo que la presente.-

++

ANEXOS: El Poder con Cesion arriba mencionado, Certificacion Notarial, Certificacion por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad Para los Asuntos de la Comunidad y el Extranjero en Londres, Inglaterra, Certificacion del Consulado General de Colombia en Londres, Inglaterra, Autenticacion por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.-

++

~~186~~ 182

Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, Reino Unido, medio del presente nombran a

RAMIRO CASTRO y HECTOR GOMEZ
Carrera 7 No. 16-56 Pisos 9 & 10
Apartado Aéreo 3692
Bogotá, COLOMBIA

como abogado/s con poderes especiales y suficientes para solicitar para y obtener de las oficinas y autoridades nacionales competentes de COLOMBIA unos Títulos de Patente para

COMPUESTOS NOVEDOSOS

para ser expedidos en el nombre de: AstraZeneca UK Limited
15 Stanhope Gate, Londres
W1Y 6LN, Reino Unido

a quien esta cesión ha sido hecha de todo derecho y título a la dicha invención para el territorio de COLOMBIA anteriormente mencionado, sin ninguna restricción cualquiera que sea. La cesionaria/s también firma estas presentes en prueba de aceptación de la dicha cesión y por medio del presente autoriza al dicho abogado/s para tomar todos los pasos necesarios ante las dichas oficinas y autoridades para los propósitos arriba declarados; para hacer peticiones, declaraciones y reclamos; para hacer y firmar especificaciones, enmiendas y apelaciones; pagar todos los honorarios e instalaciones y hacer todos los pagos requeridos por la ley y retirar los mismos si es necesario; recibir todos los documentos y valores dando recibos apropiados por éstos; desistir y llenar todos los otros requisitos y, finalmente, usar, todos los medios los cuales dicho abogado/s consideren apropiados para la salvaguarda de los intereses de los constituyentes, quienes por medio del presente ratifican y confirman toda y cualquier cosa que

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Res. 1076 Minjusticia 1992

Unido, medio del presente nombran a

Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, Reino

RAMIRO CASTRO y HECTOR GOMEZ
Carrera 7 No. 16-56 Pisos 9 & 10
Apartado Aereo 3892
Bogota, COLOMBIA

como abogado/s con poderes especiales y suficientes para solicitar para y obtener de las oficinas y autoridades nacionales competentes de COLOMBIA unos Titulos de Patente para

COMPUESTOS NOVEDOSOS

para ser expedidos en el nombre de: AstraZeneca UK Limited
15 Stanhope Gate, Londres
W1Y 6LN, Reino Unido

a quien esta cesion ha sido hecha de todo derecho y titulo a la dicha invencion para el territorio de COLOMBIA anteriormente mencionado, sin ninguna restriccion cualquiera que sea la cesionaria/s tambien firma esta presente en prueba de aceptacion de la dicha cesion y por medio del presente autoriza al dicho abogado/s para tomar todos los pasos necesarios ante las dichas oficinas y autoridades para los propositos arriba declarados, para hacer peticiones, declaraciones y reclamos, para hacer y firmar especificaciones, enmiendas y apelaciones, pagar todos los honorarios e instalaciones y hacer todos los pagos requeridos por la ley y retirar los mismos si es necesario, recibir todos los documentos y valores dando recibos apropiados por estos, desistir y llenar todos los otros requisitos y, finalmente, usar todos los medios los cuales dicho abogado/s consideren apropiados para la salvaguarda de los intereses de los consituyentes, quienes por medio del presente ratifican y confirman toda y cualquier cosa que

HUGO MARIO ALVAREZ
INDUSTRIAL E INTERPRETE OFICIAL
Res. Dec. Municipal 1234

dicho abogado/s legalmente hiciere por virtud de estas presentes, con plenos poderes de sustitución y revocación.

Cesionaria/s
Lynda May Slack (Firmado)
Slack (LYNDA MAY SLACK
FUNCIONARIO AUTORIZADO)
AstraZeneca UK Limited

NOTARIO PUBLICO

Cedente/s

Andrew Baxter (Firmado)
ANDREW BAXTER

Firma Ilegible (Firmado)
BRIAN SPRINGTHORPE

Firma Ilegible (Firmado)
DAVID HARDEN

Firma Ilegible (Firmado)
DAVID MARRIOTT

Firma Ilegible (Firmado)
MATTHEW PERRY

Firma Ilegible (Firmado)
NICHOLAS KINDON

Firma Ilegible (Firmado)
STEPHEN THOM

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Res. 1876 Minjusticia 1992

dicho abogado/s legalmente inicios por virtud de estas presentes,
con plenos poderes de sustitución y revocación.

Cesionaria/s

Lynda May Slack (Firmado)
Slack (LYNDA MAY SLACK
FUNCIONARIO AUTORIZADO)
AstraZeneca UK Limited

NOTARIO PUBLICO

Cedente/s

Andrew Baxter (Firmado)
ANDREW BAXTER

Firma legible (Firmado)
BRIAN SPRINGTHORPE

Firma legible (Firmado)
DAVID HARDEN

Firma legible (Firmado)
DAVID MARRIOTT

Firma legible (Firmado)
MATTHEW PERRY

Firma legible (Firmado)
NICHOLAS KINDON

Firma legible (Firmado)
STEPHEN THOM

~~180~~
184

Firma llegible (Firmado)
THOMAS McINALLY

Firma llegible (Firmado)
RICHARD EVANS

Firma llegible (Firmado)
NOTARIO PUBLICO
SELLO NOTARIAL EN RELIEVE.

CERTIFICACION NOTARIAL

(1) Yo, un Notario Público, certifico que
(2) en este día 29 de Agosto del año 2000 ante mí personalmente comparecieron
(3) los arriba nombrados Cedentes a quienes conozco y me son conocidos como de capacidad legal y reconocieron sus firma que aparecen en el instrumento anterior y ratificaron las mismas.

Firma llegible (Firmado)
Notario Público
Inglaterra
SELLO NOTARIAL EN RELIEVE.

También certifico que la Sra.
(4) LYNDA MAY SLACK
quien firmó el instrumento anterior a nombre de
(5) AstraZeneca UK Limited
una compañía debidamente organizada y legalmente existente bajo las leyes

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Res. 1876 Minjusticia 1993

Firma ilegible (Firmado)

THOMAS McINALLY

Firma ilegible (Firmado)

RICHARD EVANS

Firma ilegible (Firmado)

NOTARIO PUBLICO

SELLO NOTARIAL EN RELIEVE.

CERTIFICACION NOTARIAL

(1) Yo, un Notario Público, certifico que

(2) en este día 25 de Agosto del año 2000 ante mí personalmente comparecieron

(3) los arriba nombrados, Cedentes a quienes conozco y me son conocidos como de capacidad legal y reconocieron sus firma que aparecen en el instrumento anterior y ratificaron las mismas.

Firma ilegible (Firmado)

Notario Público

Inglaterra

SELLO NOTARIAL EN RELIEVE.

También certifico que la Sra

(4) LYNDA MAY SLACK

quien firmó el instrumento anterior a nombre de

(5) AstraZeneca UK Limited

una compañía debidamente organizada y legalmente existente bajo las leyes

184
185

(6) del Estado de Inglaterra
(7) domiciliada en Macclesfield, Cheshire, R. U., es(son) su legítima
(8) de acuerdo con el nombramiento expedido en la Ciudad de Londres
(9)
(10) En Noviembre 18 de 1999
por la Junta Directiva de dicha compañía, dicho nombramiento he visto.
Además certifico que dicho individuo(s) está(están) debidamente autorizado para firmar el instrumento anterior en el nombre de dicha Compañía de acuerdo con su(sus) posición(es) arriba mencionada y/o con una resolución de dicha compañía
(11) tomada en
(12) la Ciudad de
la cual he visto.
Finalmente certifico que los propósitos para los cuales dicho instrumento es otorgado están dentro del alcance del objeto o actividades de dicha compañía, de acuerdo con la Ley de Incorporación
(13) expedida en la Ciudad de Londres
(14) y fechada el 16 de Abril de 1999
(15) y/o los Estatutos expedidos en la Ciudad de Londres
(16) fechados
ambos los cuales he visto.
Atesto.
(17) Firmado en: Macclesfield, Cheshire, R.U.

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Res. 1876 Minjusticia 1993

del Estado de Inglaterra

domiciliada en Macclesfield, Cheshire,

R. U., es(son) su legítima

de acuerdo con el nombramiento

expedido en la Ciudad de Londres

En Noviembre 18 de 1999

por la Junta Directiva de dicha

compañía, dicho nombramiento he

visto.

Además certifico que dicho

individuo(s) sea(sean) debidamente

autorizado para firmar el instrumento

anterior en el nombre de dicha

Compañía de acuerdo con su(sus)

posición(es) arriba mencionada y/o

con una resolución de dicha compañía

tomada en

la Ciudad de

la cual he visto.

Finalmente certifico que los

propósitos para los cuales dicho

instrumento es otorgado están dentro

del alcance del objeto o actividades

de dicha compañía, de acuerdo con la

Ley de Incorporación

expedida en la Ciudad de Londres

y fechada el 16 de Abril de 1999

y/o los Estatutos expedidos en la

Ciudad de Londres

fechados

ambos los cuales he visto.

Atiesto

Firmado en Macclesfield, Cheshire,

R U

NO. 0 NOTARIO PUBLICO
NOTARIAN & PATENTE OFFICE
Mac. Apr. 16, 1999

~~190~~
186

(18) Fechado en: 25 de Octubre del año 2000

Firma llegible (Firmado)
NOTARIO PUBLICO
SELLO NOTARIAL EN RELIEVE.

++

REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

No. D641396
Fecha...27 de Octubre del año 2000.....
Este documento porta
la firma/sello de Kenneth Peter Byass
.....
actuando en la capacidad de
Notario Público
.....
Firmado por: J. Hoque

Firma llegible (firmado)
Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para los Asuntos de la Comunidad y el Extranjero.

SELLO EN RELIEVE.

HAY SELLO DE LA COMUNIDAD
Y EL EXTRANJERO EN LONDRES,
INGLATERRA.

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Res. 1876 Minjusticia 1993

(18) Fechado en 25 de Octubre del año 2000

Firma ilegible (Firmado)
NOTARIO PUBLICO
SELLO NOTARIAL EN RELIEVE.

++

REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

No. 0041756

Fecha 27 de Octubre del año 2000.....

Este documento porta

la firma/sello de Kenneth Peter Byass

.....

actuando en la capacidad de

Notario Publico

.....

Firmado por J. Hoque

Firma ilegible (firmado)

Por el Secretario de Estado Principal de
Su Majestad para los Asuntos de la
Comunidad y el Extranjero

SELLO EN RELIEVE

HAY SELLO DE LA COMUNIDAD
Y EL EXTRANJERO EN LONDRES,
INGLATERRA.

XPT
189

++

EN ESPAÑOL: La Certificación del Consulado General de Colombia en Londres, Inglaterra bajo el Número de Certificación 10/1596 de fecha 30 de Octubre del año 2000; Autenticación Hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el Número 473465 de fecha 17 de Noviembre del año 2000.

(Pagados Derechos por valor de $106.00 Dólares)

++

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Res. 1876 Minjusticia 1993

Resolución Número 1876 del Ministerio de Justicia
Fecha: 29 de Noviembre del año 2000.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
NO SE ASUMEN RESPONSABILIDADES POR EL CONTENIDO DE ESTE DOCUMENTO
2000 DEC -1 2:48
JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.
575947
FIRMA AUTORIZADA EN EL DESPACHO CONSULAR
LAS FUNCIONES INDICADAS

++

EN ESPAÑOL: La Certificacion del Consulado General de Colombia en Londres, Inglaterra bajo el Numero de Certificacion 10/1996 de fecha 30 de Octubre del año 2000; Autenticacion Hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el Numero 4734165 de fecha 17 de Noviembre del año 2000.

(Pagados Derechos por valor de $106.00 Dolares)

++

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

Resolucion Numero 1376 del Ministerio de Justicia
Fecha: 29 de Noviembre del año 2000.

4399

~~192~~
188

PRV

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET
Patentavdelningen

Intyg
Certificate

Härmed intygas att bifogade kopior överensstämmer med de handlingar som ursprungligen ingivits till Patent- och registreringsverket i nedannämnda ansökan.

Ansökan ingavs ursprungligen på engelska.

This is to certify that the annexed is a true copy of the documents as originally filed with the Patent- and Registration Office in connection with the following patent application.

The application was originally filed in English.

(71) *Sökande* *AstraZeneca UK Ltd, London GB*
Applicant (s)

(21) *Patentansökningsnummer* *9902987-8*
Patent application number

(86) *Ingivningsdatum* *1999-08-24*
Date of filing

Stockholm, 2000-07-31

För Patent- och registreringsverket
For the Patent- and Registration Office

A. Södervall
Anita Södervall

Avgift
Fee *170:-*

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET
SWEDEN

Postadress/Adress
Box 5055
S-102 42 STOCKHOLM

Telefon/Phone
+46 8 782 25 00
Vx 08-782 25 00

Telex
17978
PATOREG S

Telefax
+46 8 666 02 86
08-666 02 86

PRJ98-08-24

NOVEL COMPOUNDS

The present invention relates to substituted piperidine compounds, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy.

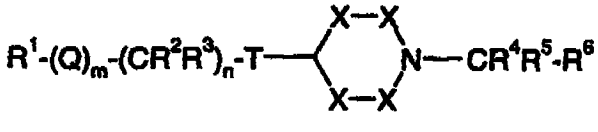
Chemokines play an important role in immune and inflammatory responses in various diseases and disorders, including asthma and allergic diseases, as well as autoimmune pathologies such as rheumatoid arthritis and atherosclerosis. These small secreted molecules are a growing superfamily of 8-14 kDa proteins characterised by a conserved four cysteine motif. The chemokine superfamily can be divided into two main groups exhibiting characteristic structural motifs, the Cys-X-Cys (C-X-C) and Cys-Cys (C-C) families. These are distinguished on the basis of a single amino acid insertion between the NH-proximal pair of cysteine residues and sequence similarity.

The C-X-C chemokines include several potent chemoattractants and activators of neutrophils such as interleukin-8 (IL-8) and neutrophil-activating peptide 2 (NAP-2).

The C-C chemokines include potent chemoattractants of monocytes and lymphocytes but not neutrophils such as human monocyte chemotactic proteins 1-3 (MCP-1, MCP-2 and MCP-3), RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted), eotaxin and the macrophage inflammatory proteins 1α and 1β (MIP-1α and MIP-1β).

Studies have demonstrated that the actions of the chemokines are mediated by subfamilies of G protein-coupled receptors, among which are the receptors designated CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3 and CXCR4. These receptors represent good targets for drug development since agents which modulate these receptors would be useful in the treatment of disorders and diseases such as those mentioned above.

In accordance with the present invention, there is therefore provided a compound of general formula

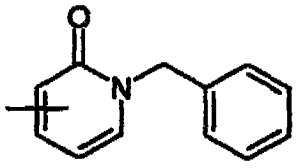


(I)

wherein

R^1 represents a C_1-C_{12} alkyl group optionally substituted by one or more substituents independently selected from cyano, hydroxyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkylthio and C_1-C_6 alkoxycarbonyl, or

R^1 represents a 3- to 10-membered saturated or unsaturated ring system which optionally comprises up to two ring carbon atoms that form carbonyl groups and which optionally further comprises up to 4 ring heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur, wherein the ring system is optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, cyano, nitro, hydroxyl, carboxyl, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, carboxy-substituted C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkylthio, C_1-C_6 alkylthiomethyl, C_1-C_6 alkylcarbonylamino, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, C_1-C_6 alkylcarbonyloxymethyl, C_1-C_6 alkoxycarbonyl, C_1-C_6 alkoxycarbonylpiperazinyl, furyl, phenyl, pyridinyl, pyrazinyl, halophenyl, thienyl, thienylmethyl, C_1-C_6 alkylbenzyl and



;

m is 0 or 1;

Q represents an oxygen or sulphur atom or a group NR^9, C(O), $C(O)NR^9$ or $NR^9C(O)$;

n is 0, 1, 2, 3 or 4, provided that when n is 0, then m is 0;

each R^2 and R^3 independently represents a hydrogen atom or a C_1-C_4 alkyl group;

T represents a group NR^{10}, $C(O)NR^{10}$ or $NR^{11}C(O)NR^{10}$;

each X independently represents a group CH_2, CHR^{12} or C=O, provided that at least two groups X simultaneously represent CH_2;

R^4 and R^5 each independently represent a hydrogen atom or a C_1-C_4 alkyl group;

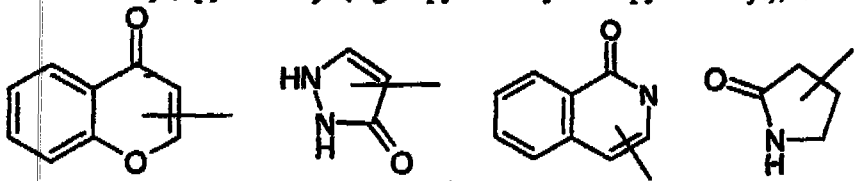
R^6 represents a phenyl group optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, amino ($-NH_2$), nitro, cyano, sulphonyl ($-SO_3H$), sulphonamido ($-SO_2NH_2$), C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkoxy and C_1-C_6 alkylsulphonyl;
R^7 and R^8 each independently represent a hydrogen atom or a group selected from C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_3-C_6 cycloalkyl and C_1-C_6 alkyl optionally substituted by phenyl;
R^9, R^{10} and R^{11} each independently represent a hydrogen atom, or a C_1-C_4 alkyl or cyclopropylmethyl group; and
each R^{12} independently represents a C_1-C_4 alkyl or cyclopropylmethyl group;
or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

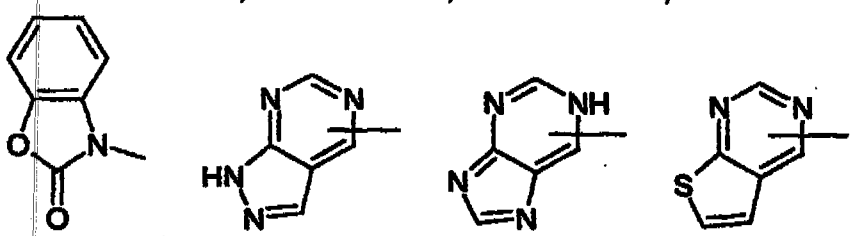
In the context of the present specification, unless otherwise indicated an alkyl substituent or an alkyl moiety in a substituent group may be linear or branched. Examples of alkyl groups/moieties containing up to twelve carbon atoms include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, n-decyl, n-undecyl and n-dodecyl groups. A C_1-C_6 hydroxyalkyl group will comprise at least one hydroxyl group (e.g. one, two or three hydroxyl groups) which may be attached to an internal or terminal carbon atom of the alkyl chain. Similarly, a carboxy-substituted C_1-C_6 alkoxy group will comprise at least one carboxyl group (e.g. one, two or three carboxyl groups) which may be attached to an internal or terminal carbon atom of the alkyl chain. A C_1-C_6 haloalkyl or C_1-C_6 haloalkoxy group will comprise at least one halogen atom (e.g. one, two, three or four halogen atoms independently selected from fluorine, chlorine, bromine and iodine) which may be attached to an internal or terminal carbon atom of the alkyl chain. A halophenyl group will comprise from 1 to 5 halogen atoms independently selected from fluorine, chlorine, bromine and iodine. A C_1-C_6 alkylbenzyl group will comprise at least one C_1-C_6 alkyl group (e.g. one, two or three C_1-C_6 alkyl groups) attached to the phenyl ring of the benzyl moiety. If there is more than one C_1-C_6 alkyl group attached to the phenyl ring, the groups may be the same or different. In a C_1-C_6 alkoxycarbonylpiperazinyl substituent group, the piperazinyl moiety is attached through a nitrogen atom to the carbonyl moiety. When T represents $C(O)NR^9$, it should be

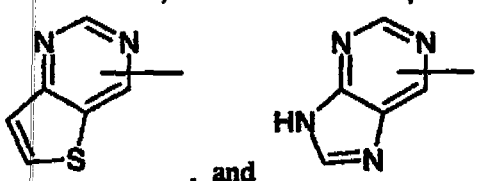
understood that the nitrogen atom is attached directly to the six-membered heterocyclic ring in formula (I).

The group R^1 may represent a C_1-C_{12}, preferably C_1-C_{10}, more preferably C_1-C_6, alkyl group optionally substituted by one or more (e.g. one, two, three or four) substituents independently selected from cyano, hydroxyl, C_1-C_6, preferably C_1-C_4, alkoxy, C_1-C_6, preferably C_1-C_4, alkylthio and C_1-C_6 alkoxycarbonyl, preferably C_1-C_4 alkoxycarbonyl.

The group R^1 may alternatively represent an optionally substituted 3- to 10-membered saturated or unsaturated ring system which optionally comprises one or two ring carbon atoms that form carbonyl groups and which optionally further comprises one, two, three or four ring heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur. Examples of ring systems that may be used which can be moncyclic or polycyclic include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, phenyl, pyrazolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, quinolinyl (e.g. 2-quinolinyl, 3-quinolinyl or 4-quinolinyl), pyridinyl (e.g. 2-pyridinyl, 3-pyridinyl or 4-pyridinyl), 1,3-benzodioxolyl, thiazolyl, benzimidazolyl, oxadiazolyl (e.g. 1,2,4-oxadiazolyl), triazolyl (such as 1,2,3-triazolyl or 1,2,4-triazolyl), benzothiazolyl, pyrimidinyl (e.g. 2-pyrimidinyl or 4-pyrimidinyl), benzothienyl,

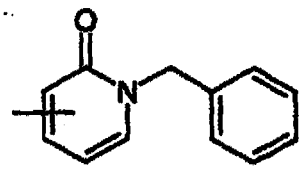






, and .

The ring system of R^1 may be optionally substituted by one or more (e.g. one, two, three or four) substituents independently selected from halogen (e.g. fluorine, chlorine, bromine or iodine); cyano; nitro; hydroxyl; carboxyl; C_1-C_6, preferably C_1-C_4, alkyl (especially methyl or ethyl); C_1-C_6, preferably C_1-C_4, hydroxyalkyl; C_1-C_6, preferably C_1-C_4, haloalkyl (e.g. trifluoromethyl); C_1-C_6, preferably C_1-C_4, alkoxy (especially methoxy, ethoxy, n-propoxy or isopropoxy); carboxy-substituted C_1-C_6, preferably C_1-C_4, alkoxy; C_1-C_6, preferably C_1-C_4, alkylthio (especially methylthio, ethylthio, n-propylthio and tert-butylthio); C_1-C_6, preferably C_1-C_4, alkylthiomethyl (particularly methylthiomethyl); C_1-C_6, preferably C_1-C_4, alkylcarbonylamino (especially methylcarbonylamino); $-NR^7R^8$; $-C(O)NR^7R^8$; C_1-C_6, preferably C_1-C_4, alkylcarbonyloxymethyl (particularly methylcarbonyloxymethyl); C_1-C_6, preferably C_1-C_4, alkoxycarbonyl (especially methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl); C_1-C_6, preferably C_1-C_4, alkoxycarbonylpiperazinyl; furyl; phenyl; pyridinyl; pyrazinyl; halophenyl (especially chlorophenyl); thienyl; thienylmethyl; C_1-C_6, preferably C_1-C_4, alkylbenzyl (particularly methylbenzyl); and



Preferably, Q represents a sulphur atom or a group NH, C(O) or NHC(O).

Preferably T represents a group NH, C(O)NH or NHC(O)NH.

Preferably, all four groups X represent CH_2.

It is preferred that each R^2 and R^3 independently represents a hydrogen atom or a methyl group, especially a hydrogen atom.

R^4 and R^5 preferably each represent a hydrogen atom.

R^6 represents a phenyl group optionally substituted by one or more (e.g. one, two, three or four) substituents independently selected from halogen (e.g. fluorine, chlorine, bromine or iodine), amino, nitro, cyano, sulphonyl, sulphonamido, C_1-C_6, preferably C_1-C_4, alkyl, C_1-C_6, preferably C_1-C_4, haloalkoxy and C_1-C_6, preferably C_1-C_4, alkylsulphonyl.

R^6 is most preferably a phenyl group substituted by halogen.

R^7 and R^8 each independently represent a hydrogen atom or a group selected from C_1-C_6, preferably C_1-C_4, hydroxyalkyl, C_3-C_6 cycloalkyl (cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl) and C_1-C_6, preferably C_1-C_4, alkyl optionally substituted by phenyl (e.g. one or two phenyl groups).

Most preferably, R^7 and R^8 each independently represent a hydrogen atom, or a group selected from C_2 hydroxyalkyl, cyclopropyl and C_1-C_2 alkyl optionally substituted by phenyl.

Particularly preferred compounds of the invention include:

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(4-methylbenzyl)amine,

N-[4-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)phenyl]acetamide,

3-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)phenol,

N-[(4-Chloro-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl]-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-[(5-methyl-2-furyl)methyl]amine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(4-nitrobenzyl)amine,

N-Benzyl-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(4-fluorobenzyl)amine,

N-(2,6-Dichlorobenzyl)-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine,

N,1-Bis(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(2-pyridinylmethyl)amine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-[(3-methyl-2-thienyl)methyl]amine,
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-[(5-methyl-2-thienyl)methyl]amine,
5-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-2-methoxyphenol,
4-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-2-nitrophenol,
3-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-4H-chromen-4-one,
N-[(5-Chloro-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine,
N-[(4-Chloro-1H-pyrazol-3-yl)methyl]-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine,
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-{[1-(4-methylbenzyl)-1H-pyrazol-5-yl]methyl}amine,
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-[(2-phenyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]amine,
N-[(2-Chloro-3-quinolinyl)methyl]-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine,
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-[(6-methyl-2-pyridinyl)methyl]amine,
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(3-quinolinylmethyl)amine,
[5-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-2-furyl]methyl acetate,
4-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-1,5-dimethyl-2-phenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one,
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(4-pyridinylmethyl)amine,
5-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-2-nitrophenol,
N-[2-(tert-Butylsulfanyl)benzyl]-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine,
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(4-ethylbenzyl)amine,
5-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-2-hydroxybenzoic acid,
N-(1,3-Benzodioxol-4-ylmethyl)-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine,
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(1,3-thiazol-2-ylmethyl)amine,
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-[(5-ethyl-2-furyl)methyl]amine,
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(2-quinolinylmethyl)amine,
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(4-quinolinylmethyl)amine,
5-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-2-hydroxy-3-methoxybenzoic acid,
N-[(4-Bromo-1H-pyrazol-3-yl)methyl]-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine,

2-[2-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-6-methoxyphenoxy]acetic acid,

N-[(4-Bromo-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl]-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(4-iodobenzyl)amine,

3-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-6,7-dimethyl-4H-chromen-4-one,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(4-isopropoxybenzyl)amine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-[(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]amine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(3-methylbenzyl)amine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(3-pyridinylmethyl)amine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(2,4-dimethylbenzyl)amine,

Ethyl 5-({[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-2-methyl-3-furoate,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-3-furamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-4-[3-(4-pyridinyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]butanamide,

2-{[5-(1-Benzyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridinyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]sulfanyl}-N-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]propanamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-6-methoxy-4-quinolinecarboxamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-(2-furyl)-4-quinolinecarboxamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-4-(2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)butanamide,

3-(1,3-Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-N-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]propanamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-(3,5-dimethoxyphenyl)acetamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-(2-methoxyphenyl)acetamide,

2-[5-Chloro-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl]-N-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]acetamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)sulfanyl]acetamide,

2-(1-Benzothiophen-3-yl)-N-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]acetamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-4-(3,4-dimethoxyphenyl)butanamide,
5-Cyclohexyl-N-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]pentanamide,
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-3-fluoro-2-methylbenzamide,
N~1~-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~-(1-phenylethyl)phthalamide,
2-Cyclopentyl-N-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]acetamide,
4-Chloro-N-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-nitrobenzamide,
2,2-Dichloro-N-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-1-methylcyclopropanecarboxamide,
tert-Butyl 4-[5-({[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}carbonyl)-2-methoxyphenyl]-1-piperazinecarboxylate,
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-5-oxo-1-(2-thienylmethyl)-3-pyrrolidinecarboxamide,
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-3-[2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-yl]propanamide,
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-4-fluorobenzamide,
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-methylbenzamide,
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-3-methylbenzamide,
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-4-(hydroxymethyl)benzamide,
N~1~-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~-{2-[(methylsulfanyl)methyl]-4-pyrimidinyl}-1,2-ethanediamine,
N~1~-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~-[2-(methylsulfanyl)-6-(trifluoromethyl)-4-pyrimidinyl]-1,2-ethanediamine,
N~1~-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~-[5-methoxy-2-(methylsulfanyl)-4-pyrimidinyl]-1,2-ethanediamine,
2-({4-[(2-{[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}ethyl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-1-ethanol,
N~4~-(2-{[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}ethyl)-6-methyl-2,4-pyrimidinediamine,
N~4~-(2-{[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}ethyl)-N~2~,6-dimethyl-2,4-pyrimidinediamine,
2-Chloro-N~4~-cyclopropyl-N~6~-(2-{[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}ethyl)-4,6-pyrimidinediamine,

N~1~~[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~~(4-phenyl-2-pyrimidinyl)-1,2-ethanediamine,

N~1~~[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~~[4-(trifluoromethyl)-2-pyrimidinyl]-1,2-ethanediamine,

N~1~~[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~~[4-(propylsulfanyl)-2-pyrimidinyl]-1,2-ethanediamine,

N~2~~(2-{[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}ethyl)-N~4~,6-dimethyl-2,4-pyrimidinediamine,

N~4~~Cyclopropyl-N~2~~(2-{[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}ethyl)-2,4-pyrimidinediamine,

N~1~~[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~~[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]-1,2-ethanediamine,

N~1~~[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~~[4-(3-thienyl)-2-pyrimidinyl]-1,2-ethanediamine,

N~1~~[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~~[4-(2-thienyl)-2-pyrimidinyl]-1,2-ethanediamine,

N~1~~[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~~(1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1,2-ethanediamine,

N~1~~[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~~(1H-purin-6-yl)-1,2-ethanediamine,

N~1~~[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~~(5-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,2-ethanediamine,

N~1~~[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~~(7-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-1,2-ethanediamine,

N~1~~[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~~(9-methyl-9H-purin-6-yl)-1,2-ethanediamine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-{[5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]sulfanyl}acetamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-(5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)acetamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-5-oxo-5-phenylpentanamide,

2-[2-(4-Chlorophenyl)-5-methyl-1,3-thiazol-4-yl]-N-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]acetamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-(phenylsulfanyl)acetamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[2-(2-pyrazinyl)-1,3-thiazol-4-yl]acetamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(5-phenyl-2-pyrimidinyl)sulfanyl]acetamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-3-[3-(2-pyridinyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]propanamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-1H-benzimidazol-2-amine,

2-{[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}-N-(3-methoxyphenyl)acetamide, dihydrochloride salt,

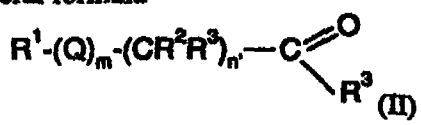
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N'-(3,4-dichlorophenyl)urea,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N'-(3-methoxyphenyl)urea, and

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(4-methoxybenzyl)amine, dihydrochloride salt.

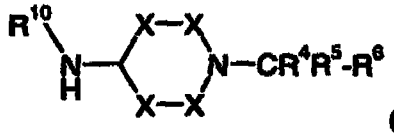
The present invention further provides a process for the preparation of a compound of formula (I) which comprises:

(a) when n is at least 1, the CR^2R^3 group attached directly to T is CHR^3 and T is NR^{10}, reacting a compound of general formula



(II)

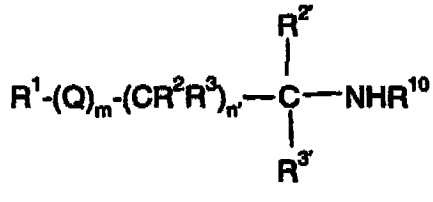
wherein n' is 0 or an integer from 1 to 3 and R^1, R^2, R^3, m and Q are as defined in formula (I), with a compound of general formula



(III)

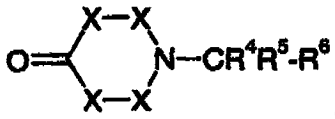
or a salt thereof, wherein X, R^4, R^5, R^6 and R^{10} are as defined in formula (I), in the presence of a reducing agent; or

(b) when n is at least 1, the CR^2R^3 group attached directly to T is $C(C_1\text{-}C_4 \text{ alkyl})_2$ and T is NR^{10}, reacting a compound of general formula



(IV)

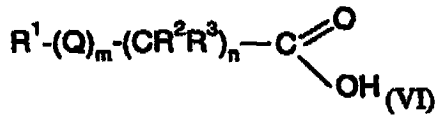
wherein n' is 0 or an integer from 1 to 3, $R^{2'}$ and $R^{3'}$ each independently represent a $C_1\text{-}C_4$ alkyl group, and R^1, R^2, R^3, R^{10}, m and Q are as defined in formula (I), with a compound of general formula



(V)

wherein X, R^4, R^5 and R^6 are as defined in formula (I), in the presence of a reducing agent; or

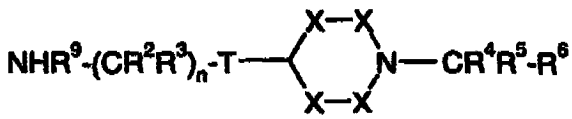
(c) when T is $C(O)NR^{10}$, reacting a compound of general formula



(VI)

wherein R^1, R^2, R^3, Q, m and n are as defined in formula (I), with a compound of formula (III) or a salt thereof as defined in (a) above; or

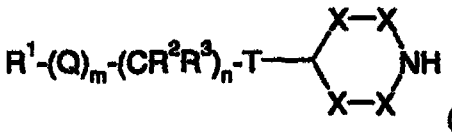
(d) when m is 1 and Q is NR^9, reacting a compound of general formula (VII), $R^1\text{-}L^1$, wherein L^1 represents a leaving group (e.g. a halogen atom) and R^1 is as defined in formula (I), with a compound of general formula



(VIII)

or a salt thereof, wherein n, T, X, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 and R^9 are as defined in formula (I); or

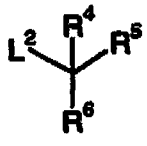
(e) when at least one of R^4 and R^5 represents a hydrogen atom, reacting a compound of general formula



(IX)

or a salt thereof, wherein R^1, R^2, R^3, Q, m, n, X and T are as defined in formula (I), with a compound of general formula (X), R^6 - C(O) - R^{20}, wherein R^{20} represents a hydrogen atom or a C_1-C_4 alkyl group and R^6 is as defined in formula (I), in the presence of a reducing agent; or

(f) reacting a compound of formula (IX) as defined in (e) above, with a compound of general formula



(XI)

wherein L^2 represents a leaving group (e.g. a halogen atom) and R^4, R^5 and R^6 are as defined in formula (I); or

(g) when T is NR^{10}, reacting a compound of general formula



(XII)

wherein L^3 represents a leaving group (e.g. a halogen atom) and R^1, R^2, R^3, m, n and Q are as defined in formula (I), with a compound of formula (III) or a salt thereof as defined in (a) above; or

(h) when T is $NHC(O)NR^{10}$, reacting a compound of general formula

$$R^1\text{-}(Q)_m\text{-}(CR^2R^3)_n\text{—}\ N{=}C{=}O \quad \text{(XIII)}$$

wherein R^1, R^2, R^3, Q, m and n are as defined in formula (I), with a compound of formula (III) or a salt thereof as defined in (a) above;

and optionally after (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) or (h) forming a pharmaceutically acceptable salt or solvate of the compound of formula (I) obtained.

Compounds of formulae (II) to (XIII) are either commercially available, or are known in the literature or may be prepared using known techniques.

It will be appreciated by those skilled in the art that in the processes of the present invention certain functional groups such as hydroxyl or amino groups in the starting reagents or intermediate compounds may need to be protected by protecting groups. Thus, the preparation of the compounds of formula (I) may involve, at an appropriate stage, the addition and subsequent removal of one or more protecting groups.

The protection and deprotection of functional groups is described in 'Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) and 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2nd edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

Certain compounds of formula (I) are capable of existing in stereoisomeric forms. It will be understood that the invention encompasses the use of all geometric and optical isomers of the compounds of formula (I) and mixtures thereof including racemates. The use of tautomers and mixtures thereof also form an aspect of the present invention.

The compounds of the invention and intermediates may be isolated from their reaction mixtures, and if necessary further purified, by using standard techniques.

The compounds of formula (I) have activity as pharmaceuticals, in particular as modulators of chemokine receptor activity. More particularly, the compounds have utility as modulators of the activity of chemokine receptors CCR1 and/or CCR3.

A further aspect of the invention involves the use of a compound of general formula (I) in the treatment of conditions or diseases in which modulation of chemokine receptor activity is beneficial.

Thus, compounds of general formula (I) may be used in the treatment of autoimmune, inflammatory, proliferative and hyperproliferative diseases and immunologically-mediated diseases including rejection of transplanted organs or tissues and Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Examples of these conditions include:

(1) **(the respiratory tract)** obstructive airways diseases including chronic obstructive pulmonary disease (COPD); asthma, such as bronchial, allergic, intrinsic, extrinsic and dust asthma, particularly chronic or inveterate asthma (e.g. late asthma and airways hyper-responsiveness); bronchitis; acute, allergic, atrophic rhinitis and chronic rhinitis including rhinitis caseosa, hypertrophic rhinitis, rhinitis purulenta, rhinitis sicca and rhinitis medicamentosa; membranous rhinitis including croupous, fibrinous and pseudomembranous rhinitis and scrofoulous rhinitis; seasonal rhinitis including rhinitis nervosa (hay fever) and vasomotor rhinitis; sarcoidosis, farmer's lung and related diseases, fibroid lung and idiopathic interstitial pneumonia;

(2) **(bone and joints)** rheumatoid arthritis, osteoarthritis, seronegative spondyloarthropathies (including ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and Reiter's disease), Behcet's disease, Sjogren's syndrome and systemic sclerosis;

(3) **(skin)** psoriasis, atopical dermatitis, contact dermatitis and other eczmatous dermitides, seborrhoetic dermatitis, Lichen planus, Pemphigus, bullous Pemphigus,

Epidermolysis bullosa, urticaria, angiodermas, vasculitides, erythemas, cutaneous eosinophilias, uveitis, Alopecia areata and vernal conjunctivitis;

(4) **(gastrointestinal tract)** Coeliac disease, proctitis, eosinopilic gastro-enteritis, mastocytosis, Crohn's disease, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, food-related allergies which have effects remote from the gut, e.g., migraine, rhinitis and eczema;

(5) **(other tissues and systemic disease)** multiple sclerosis, atherosclerosis, Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), lupus erythematosus, systemic lupus, erythematosus, Hashimoto's thyroiditis, myasthenia gravis, type I diabetes, nephrotic syndrome, eosinophilia fascitis, hyper IgE syndrome, lepromatous leprosy, sezary syndrome and idiopathic thrombocytopenia pupura; and

(6) **(allograft rejection)** acute and chronic following, for example, transplantation of kidney, heart, liver, lung, bone marrow, skin and cornea; and chronic graft versus host disease.

Thus, the present invention provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined for use in therapy.

In a further aspect, the present invention provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined in the manufacture of a medicament for use in therapy.

In the context of the present specification, the term "therapy" also includes "prophylaxis" unless there are specific indications to the contrary. The terms "therapeutic" and "therapeutically" should be construed accordingly.

Prophylaxis is expected to be particularly relevant to the treatment of persons who have suffered a previous episode of, or are otherwise considered to be at increased risk of, the disease or condition in question. Persons at risk of developing a particular disease or condition generally include those having a family history of the disease or condition, or those who have been identified by genetic testing or screening to be particularly susceptible to developing the disease or condition.

The invention also provides a method of treating an inflammatory disease in a person suffering from, or at risk of, said disease, which comprises administering to the person a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined.

For the above-mentioned therapeutic uses the dosage administered will, of course, vary with the compound employed, the mode of administration, the treatment desired and the disorder indicated.

The compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof may be used on their own but will generally be administered in the form of a pharmaceutical composition in which the formula (I) compound/salt/solvate (active ingredient) is in association with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier. Depending on the mode of administration, the pharmaceutical composition will preferably comprise from 0.05 to 99 %w (per cent by weight), more preferably from 0.05 to 80 %w, still more preferably from 0.10 to 70 %w, and even more preferably from 0.10 to 50 %w, of active ingredient, all percentages by weight being based on total composition.

The present invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined, in association with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

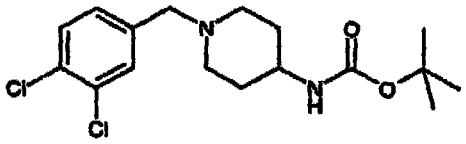
The invention further provides a process for the preparation of a pharmaceutical composition of the invention which comprises mixing a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined, with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

The pharmaceutical compositions may be administered topically (e.g. to the lung and/or airways or to the skin) in the form of solutions, suspensions, heptafluoroalkane aerosols and dry powder formulations; or systemically, e.g. by oral administration in the form of tablets, capsules, syrups, powders or granules, or by parenteral administration in the form of solutions or suspensions, or by subcutaneous administration or by rectal administration in the form of suppositories or transdermally.

The present invention will be further explained by reference to the following illustrative examples.

Examples 1-47

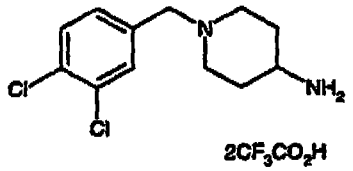
(i) tert-Butyl 1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinylcarbamate



Sodium triacetoxyborohydride (6g) was added to a stirred solution of 3,4-dichlorobenzaldehyde (4.2g) and 1,1-dimethylethyl-4-piperidinyl carbamate (4g) in dichloromethane (50ml). The mixture was stirred at room temperature for 4h then partitioned between ethyl acetate and aqueous sodium hydrogencarbonate. The organic layer was washed with water, dried and evaporated under reduced pressure. The residue was triturated with ether to give a white solid (3.5g). Used directly.

(ii) 1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinamine, di-trifluoroacetate salt

PRV99-08-24



The product from step (i) (3.5g) was treated with trifluoroacetic acid (10ml) in dichloromethane (40ml). After 72h, the solution was evaporated, the residue triturated with ether and the solid (4.3g) collected.

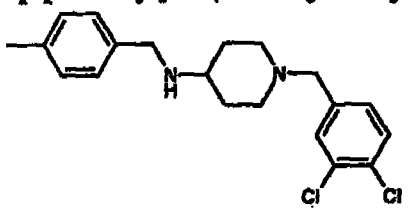
MS: APCI(+ve) 259/61 (M+1)

(iii) Examples 1-47

The product from step (ii) (2mg), the appropriate aldehyde (2 equivalents), sodium triacetoxyborohydride (3 equivalents) and diisopropylethylamine (2 equivalents) in acetonitrile (0.08ml) and 1-methyl-2-pyrrolidinone (0.12ml) was left at room temperature for 24h. The reaction mixture was evaporated to dryness and the residue dissolved in dimethylsuphoxide (0.4ml).

Example 1

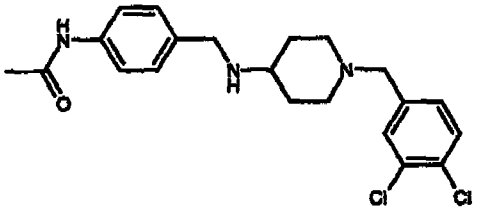
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(4-methylbenzyl)amine



MS: APCI(+ve) 363 (M+1)

Example 2

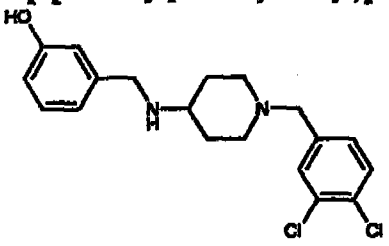
N-[4-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)phenyl]acetamide



MS: APCI(+ve) 406 (M+1)

Example 3

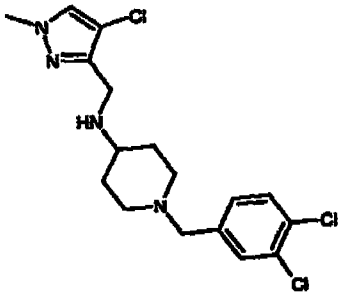
3-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)phenol



MS: APCI(+ve) 365 (M+1)

Example 4

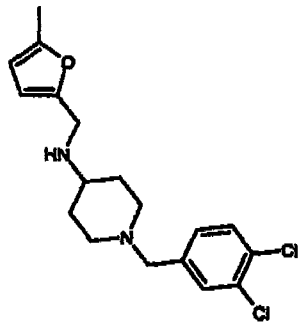
N-[(4-Chloro-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl]-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine



MS: APCI(+ve) 389 (M+1)

Example 5

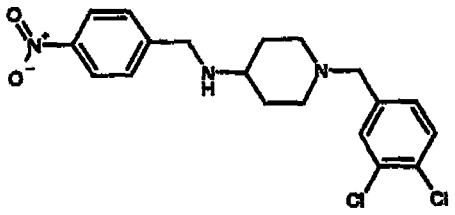
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-[(5-methyl-2-furyl)methyl]amine



MS: APCI(+ve) 353 (M+1)

Example 6

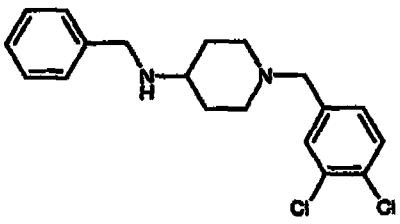
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(4-nitrobenzyl)amine



MS: APCI(+ve) 394 (M+1)

Example 7

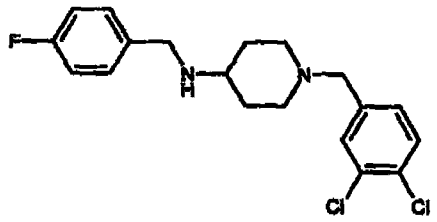
N-Benzyl-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine



MS: APCI(+ve) 349 (M+1)

Example 8

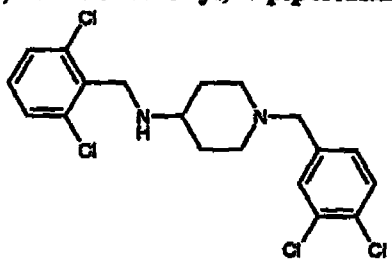
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(4-fluorobenzyl)amine



MS: APCI(+ve) 367 (M+1)

Example 9

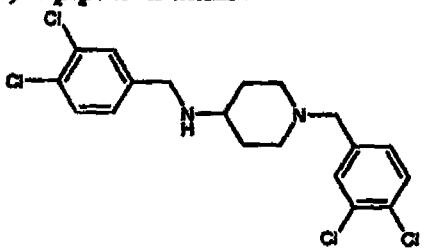
N-(2,6-Dichlorobenzyl)-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine



MS: APCI(+ve) 419 (M+1)

Example 10

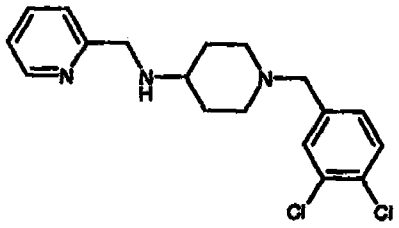
N,1-Bis(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine



MS: APCI(+ve) 419 (M+1)

Example 11

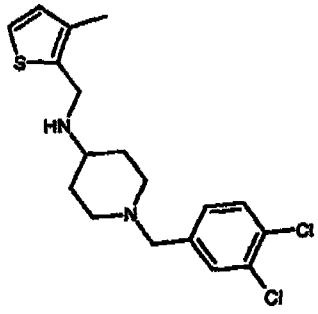
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(2-pyridinylmethyl)amine



MS: APCI(+ve) 350 (M+1)

Example 12

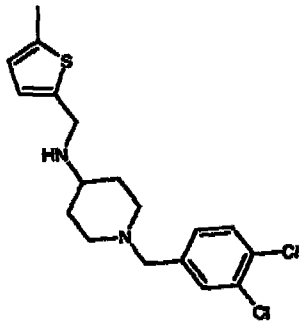
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-[(3-methyl-2-thienyl)methyl]amine



MS: APCI(+ve) 369 (M+1)

Example 13

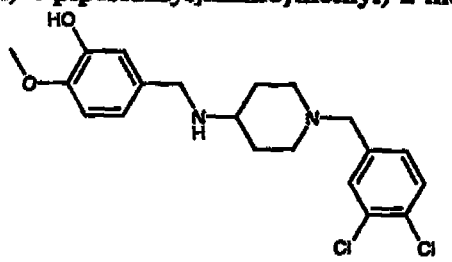
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-[(5-methyl-2-thienyl)methyl]amine



MS: APCI(+ve) 369 (M+1)

Example 14

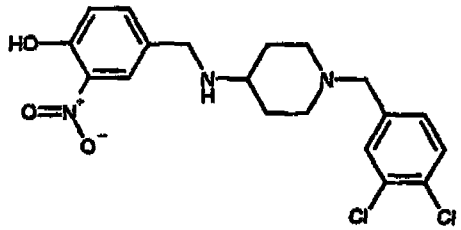
5-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-2-methoxyphenol



MS: APCI(+ve) 395 (M+1)

Example 15

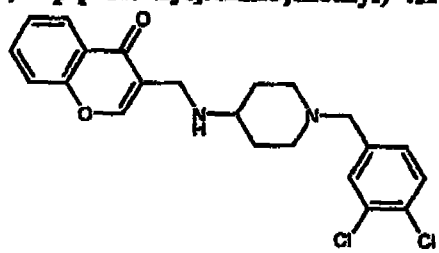
4-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-2-nitrophenol



MS: APCI(+ve) 410 (M+1)

Example 16

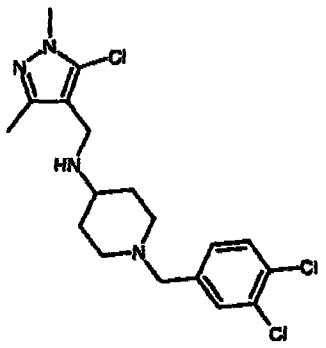
3-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-4H-chromen-4-one



MS: APCI(+ve) 417 (M+1)

Example 17

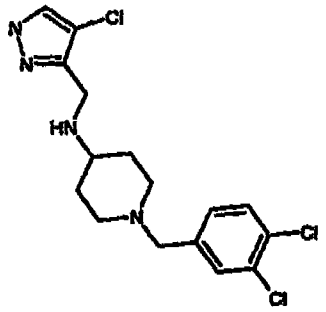
N-[(5-Chloro-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine



MS: APCI(+ve) 403 (M+1)

Example 18

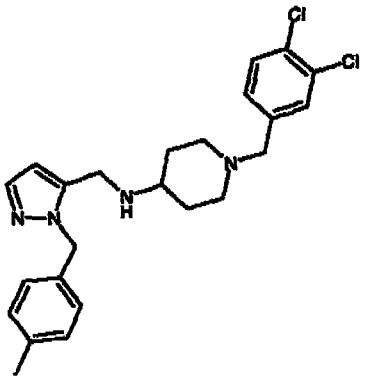
N-[(4-Chloro-1H-pyrazol-3-yl)methyl]-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine



MS: APCI(+ve) 373 (M+1)

Example 19

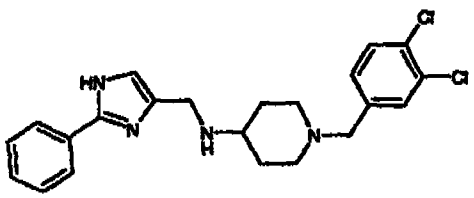
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-{[1-(4-methylbenzyl)-1H-pyrazol-5-yl]methyl}amine



MS: APCI(+ve) 443 (M+1)

Example 20

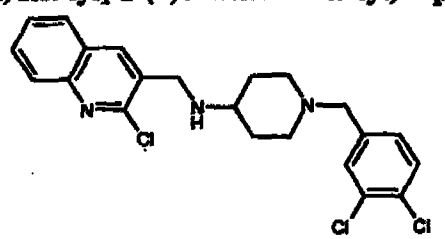
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-[(2-phenyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]amine



MS: APCI(+ve) 414 (M+1)

Example 21

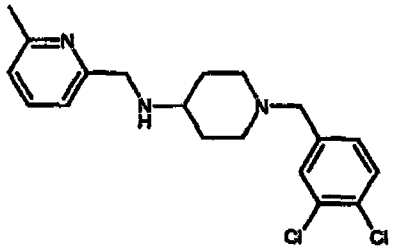
N-[(2-Chloro-3-quinolinyl)methyl]-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine



MS: APCI(+ve) 434 (M+1)

Example 22

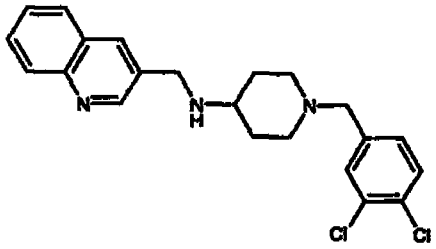
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-[(6-methyl-2-pyridinyl)methyl]amine



MS: APCI(+ve) 364 (M+1)

Example 23

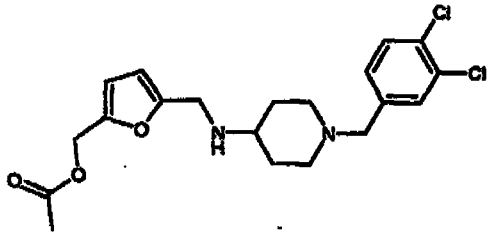
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(3-quinolinylmethyl)amine



MS: APCI(+ve) 400 (M+1)

Example 24

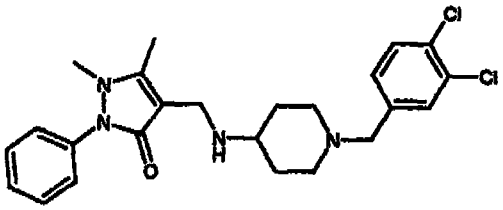
[5-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-2-furyl]methyl acetate



MS: APCI(+ve) 411 (M+1)

Example 25

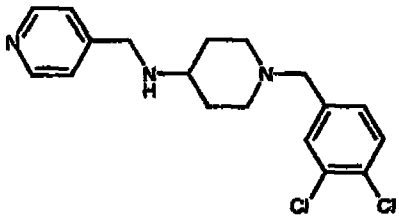
4-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-1,5-dimethyl-2-phenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one



MS: APCI(+ve) 459 (M+1)

Example 26

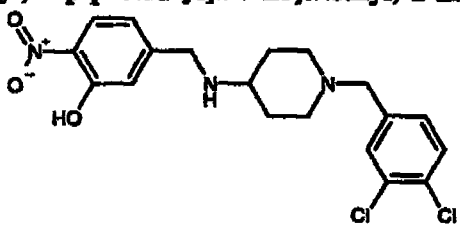
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(4-pyridinylmethyl)amine



MS: APCI(+ve) 350 (M+1)

Example 27

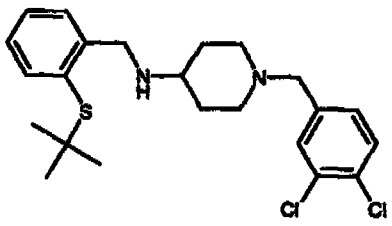
5-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-2-nitrophenol



MS: APCI(+ve) 410 (M+1)

Example 28

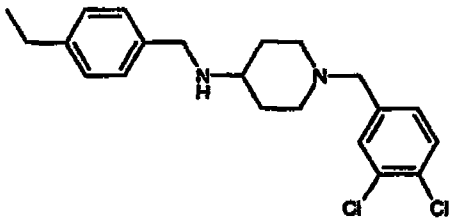
N-[2-(tert-Butylsulfanyl)benzyl]-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine



MS: APCI(+ve) 437 (M+1)

Example 29

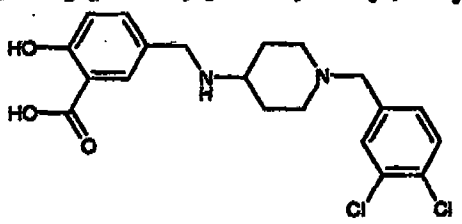
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(4-ethylbenzyl)amine



MS: APCI(+ve) 377 (M+1)

Example 30

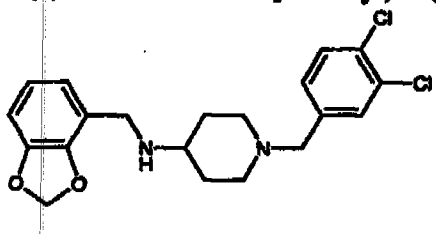
5-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-2-hydroxybenzoic acid



MS: APCI(+ve) 409 (M+1)

Example 31

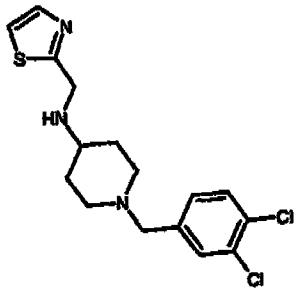
N-(1,3-Benzodioxol-4-ylmethyl)-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine



MS: APCI(+ve) 393 (M+1)

Example 32

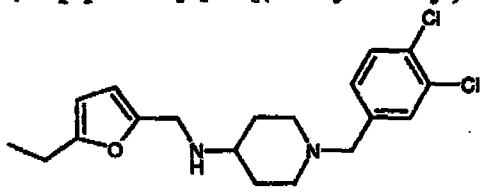
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(1,3-thiazol-2-ylmethyl)amine



MS: APCI(+ve) 356 (M+1)

Example 33

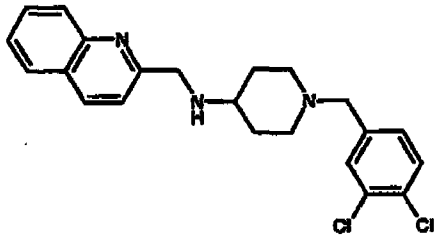
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-[(5-ethyl-2-furyl)methyl]amine



MS: APCI(+ve) 367 (M+1)

Example 34

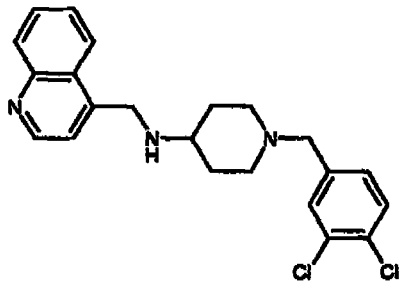
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(2-quinolinylmethyl)amine



MS: APCI(+ve) 400 (M+1)

Example 35

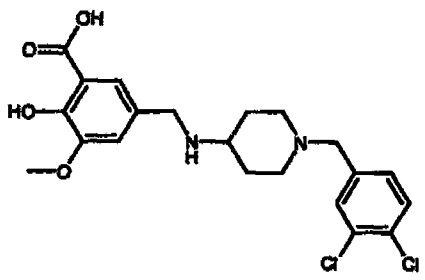
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(4-quinolinylmethyl)amine



MS: APCI(+ve) 400 (M+1)

Example 36

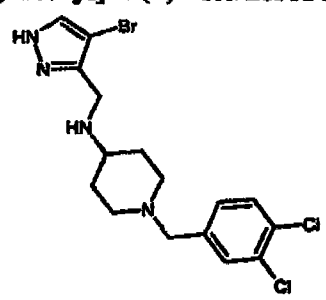
5-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-2-hydroxy-3-methoxybenzoic acid



MS: APCI(+ve) 439 (M+1)

Example 37

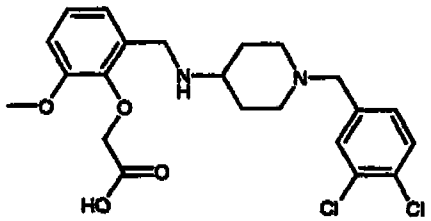
N-[(4-Bromo-1H-pyrazol-3-yl)methyl]-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine



MS: APCI(+ve) 419 (M+1)

Example 38

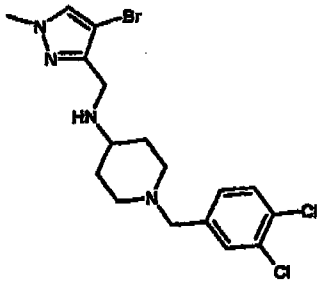
2-[2-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-6-methoxyphenoxy]acetic acid



MS: APCI(+ve) 453 (M+1)

Example 39

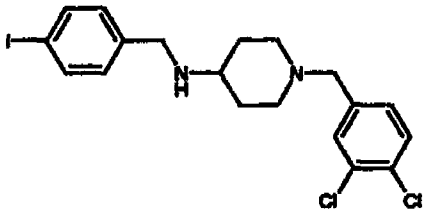
N-[(4-Bromo-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl]-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine



MS: APCI(+ve) 433 (M+1)

Example 40

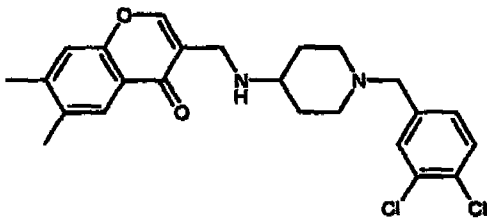
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(4-iodobenzyl)amine



MS: APCI(+ve) 475 (M+1)

Example 41

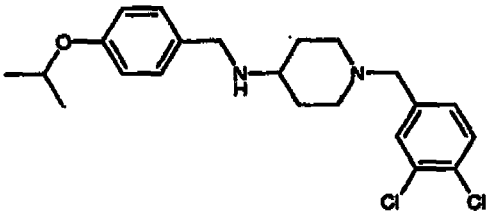
3-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-6,7-dimethyl-4H-chromen-4-one



MS: APCI(+ve) 445 (M+1)

Example 42

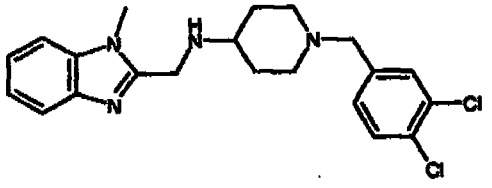
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(4-isopropoxybenzyl)amine



MS: APCI(+ve) 407 (M+1)

Example 43

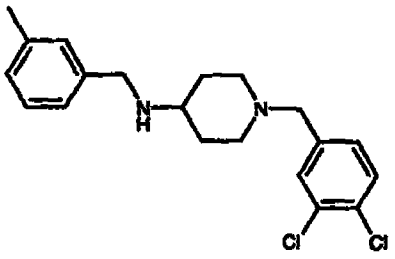
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-[(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]amine



MS: APCI(+ve) 403 (M+1)

Example 44

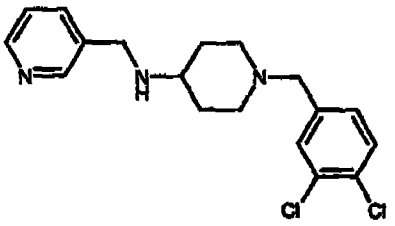
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(3-methylbenzyl)amine



MS: APCI(+ve) 363 (M+1)

Example 45

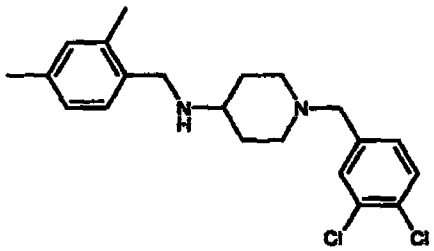
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(3-pyridinylmethyl)amine



MS: APCI(+ve) 350 (M+1)

Example 46

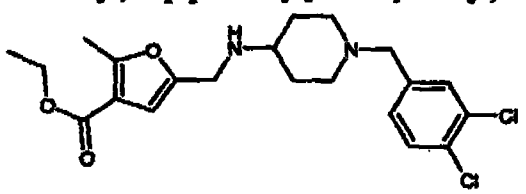
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(2,4-dimethylbenzyl)amine



MS: APCI(+ve) 377 (M+1)

Example 47

Ethyl 5-({[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-2-methyl-3-furoate



MS: APCI(+ve) 425 (M+1)

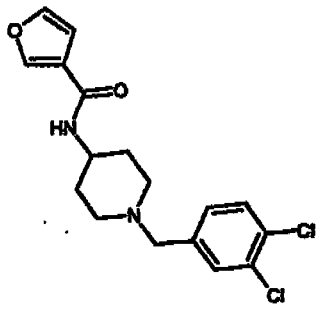
Examples 48-73

(i) Examples 48-73

Bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate (2 equiv) was added to a solution of the product from Example 1 step (ii) (hydrochloride salt) (1mg), the appropriate acid (2 equivalents) and diisopropylethylamine (5 equivalents) in dimethylformamide (0.17ml) and was left at room temperature for 24h. The reaction mixture was evaporated to dryness and the residue dissolved in dimethylsulphoxide (0.3ml).

Example 48

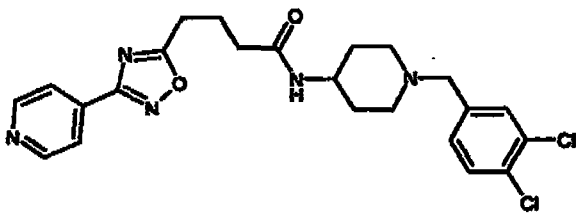
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-3-furamide



MS: APCI(+ve) 353 (M+1)

Example 49

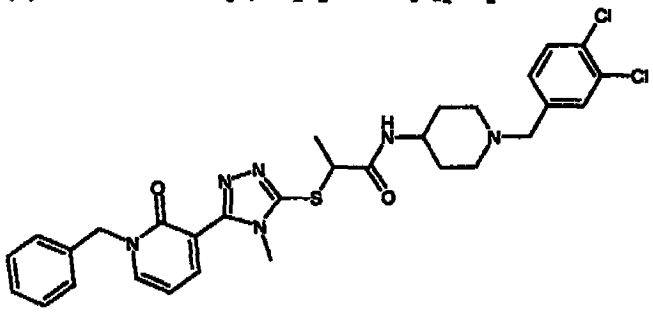
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-4-[3-(4-pyridinyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]butanamide



MS: APCI(+ve) 474 (M+1)

Example 50

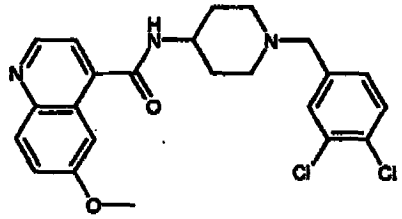
2-{[5-(1-Benzyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridinyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]sulfanyl}-N-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]propanamide



MS: APCI(+ve) 611 (M+1)

Example 51

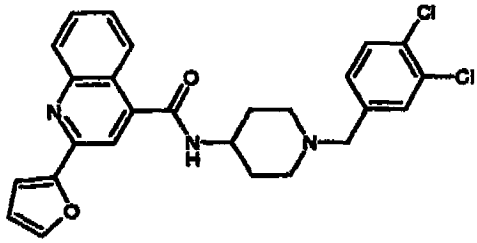
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-6-methoxy-4-quinolinecarboxamide



MS: APCI(+ve) 444 (M+1)

Example 52

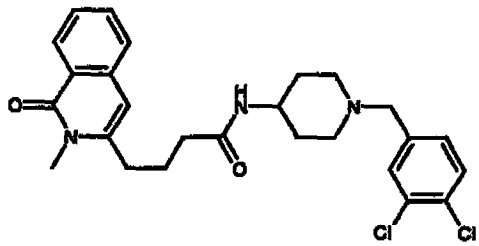
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-(2-furyl)-4-quinolinecarboxamide



MS: APCI(+ve) 480 (M+1)

Example 53

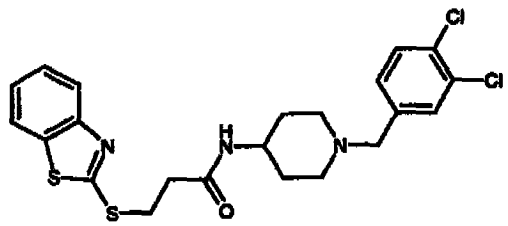
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-4-(2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)butanamide



MS: APCI(+ve) 486 (M+1)

Example 54

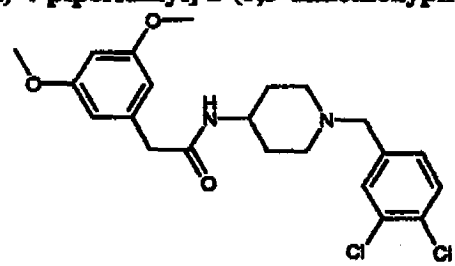
3-(1,3-Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-N-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]propanamide



MS: APCI(+ve) 480 (M+1)

Example 55

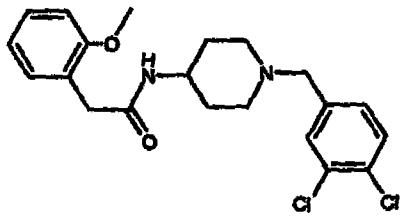
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-(3,5-dimethoxyphenyl)acetamide



MS: APCI(+ve) 437 (M+1)

Example 56

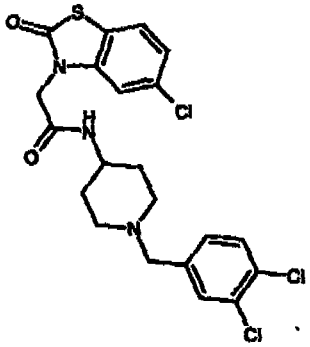
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-(2-methoxyphenyl)acetamide



MS: APCI(+ve) 407 (M+1)

Example 57

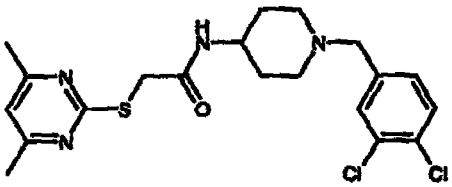
2-[5-Chloro-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl]-N-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]acetamide



MS: APCI(+ve) 486 (M+1)

Example 58

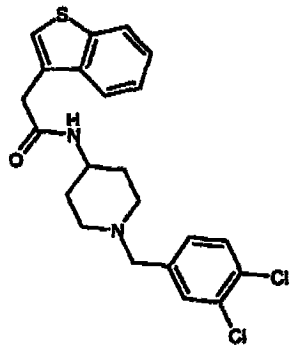
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)sulfanyl]acetamide



MS: APCI(+ve) 439 (M+1)

Example 59

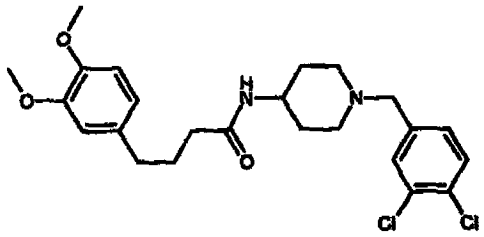
2-(1-Benzothiophen-3-yl)-N-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]acetamide



MS: APCI(+ve) 433 (M+1)

Example 60

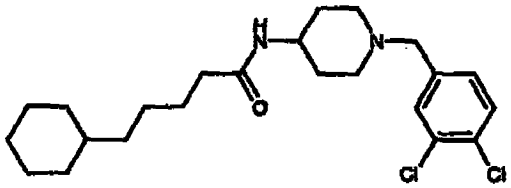
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-4-(3,4-dimethoxyphenyl)butanamide



MS: APCI(+ve) 465 (M+1)

Example 61

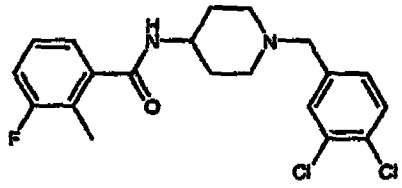
5-Cyclohexyl-N-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]pentanamide



MS: APCI(+ve) 425 (M+1)

Example 62

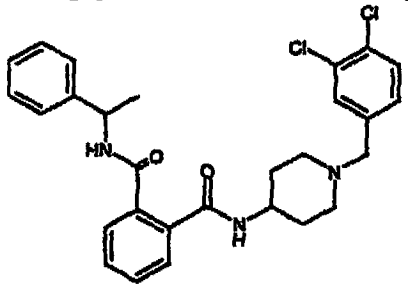
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-3-fluoro-2-methylbenzamide



MS: APCI(+ve) 395 (M+1)

Example 63

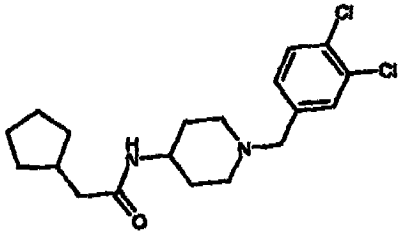
N-1--[1-(3,4-*Dichlorobenzyl*)-4-piperidinyl]-N-2--(1-phenylethyl)phthalamide



MS: APCI(+ve) 510 (M+1)

Example 64

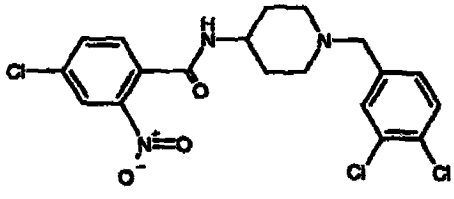
2-Cyclopentyl-N-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]acetamide



MS: APCI(+ve) 369 (M+1)

Example 65

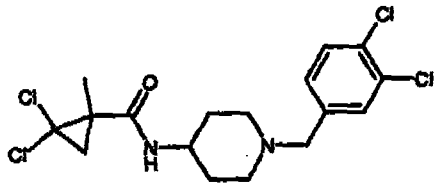
4-Chloro-N-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-nitrobenzamide



MS: APCI(+ve) 444 (M+1)

Example 66

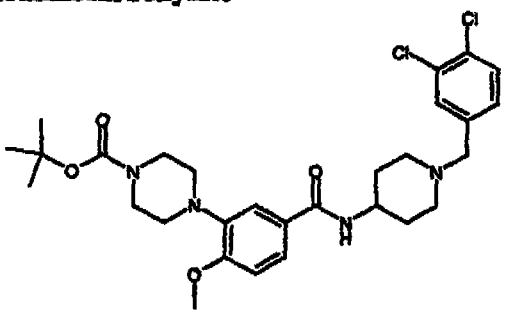
2,2-Dichloro-N-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-1-methylcyclopropanecarboxamide



MS: APCI(+ve) 411 (M+1)

Example 67

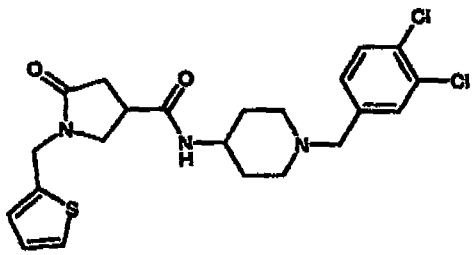
tert-Butyl 4-[5-({[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}carbonyl)-2-methoxyphenyl]-1-piperazinecarboxylate



MS: APCI(+ve) 577 (M+1)

Example 68

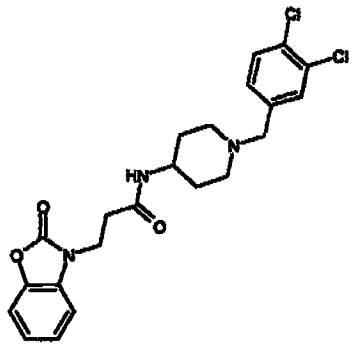
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-5-oxo-1-(2-thienylmethyl)-3-pyrrolidinecarboxamide



MS: APCI(+ve) 466 (M+1)

Example 69

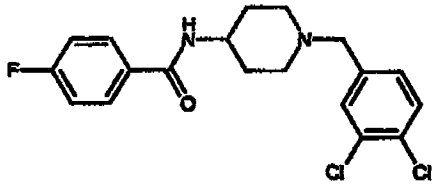
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-3-[2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-yl]propanamide



MS: APCI(+ve) 448 (M+1)

Example 70

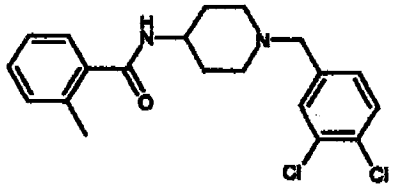
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-4-fluorobenzamide



MS: APCI(+ve) 381 (M+1)

Example 71

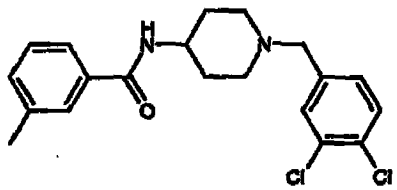
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-methylbenzamide



MS: APCI(+ve) 377 (M+1)

Example 72

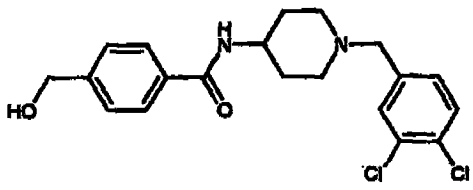
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-3-methylbenzamide



MS: APCI(+ve) 377 (M+1)

Example 73

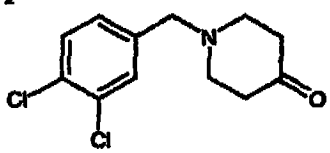
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-4-(hydroxymethyl)benzamide



MS: APCI(+ve) 393 (M+1)

Examples 74-93

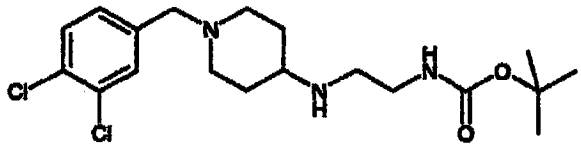
(i) 1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinone



A solution of 3,4-dichlorobenzyl chloride (2.8ml), 4-ketopiperidine hydrochloride monohydrate and triethylamine (8ml) in dimethylformamide (30ml) was stirred at room temperature for 20h. The mixture was partitioned between water and ethyl acetate, the organic layer dried and evaporated under reduced pressure. Purification was by chromatography eluting with 40-50% ethyl acetate/isohexane. Yield 2.1g.

MS: APCI(+ve) 258/60 (M+1)

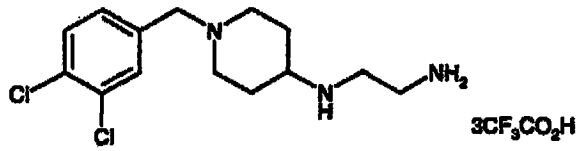
(ii) tert-Butyl 2-{[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}ethylcarbamate



A solution of the product from step (i) (1.61g), N-(tert-butoxycarbonyl)-ethylenediamine (1g) and sodium triacetoxyborohydride (2.12g) in dichloromethane (20ml) was stirred at room temperature for 3h. The mixture was partitioned between water and ethyl acetate, the organic layer dried and evaporated under reduced pressure. Yield 1.28g.

MS: APCI(+ve) 402/4 (M+1)

(iii) N-1-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-1,2-ethanediamine, tri-trifluoroacetate salt



The product from step (ii) (1.28g) was treated with trifluoroacetic acid (5ml) in dichloromethane (10ml). After 20h, the solution was evaporated, the residue triturated with ether and the solid (1.62g) collected.

MS: APCI(+ve) 302/4 (M+1)

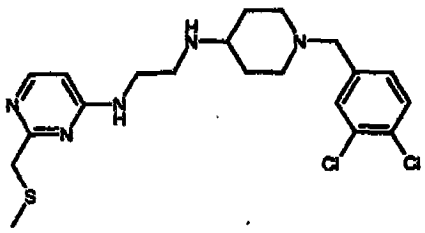
(iv) Examples 74-93

The product from step (iii) (0.0026g), the appropriate activated halo-aromatic (1.25 equivalents) and diisopropylethylamine (10 equivalents) in 1-methyl-2-pyrolidinone (0.15ml) was heated at 100°C for 20h. The reaction mixture was evaporated to dryness and the residue dissolved in dimethylsuphoxide (0.4ml).

Example 74

N~1~-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~-{2-[(methylsulfanyl)methyl]-4-pyrimidinyl}-1,2-ethanediamine

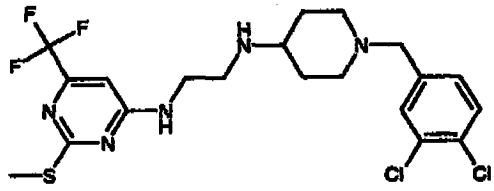
PRV99-08-24



MS: APCI(+ve) 440(M+1)

Example 75

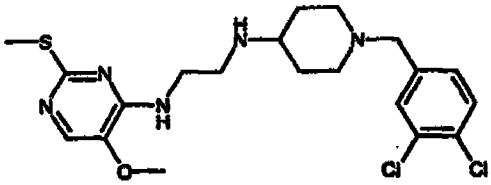
N~1~-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~-[2-(methylsulfanyl)-6-(trifluoromethyl)-4-pyrimidinyl]-1,2-ethanediamine



MS: APCI(+ve) 494(M+1)

Example 76

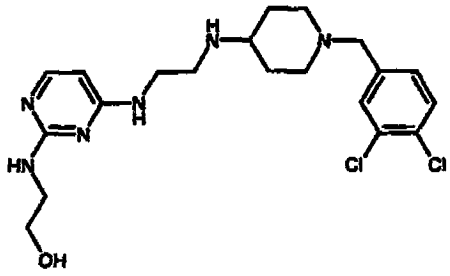
N~1~-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~-[5-methoxy-2-(methylsulfanyl)-4-pyrimidinyl]-1,2-ethanediamine



MS: APCI(+ve) 456(M+1)

Example 77

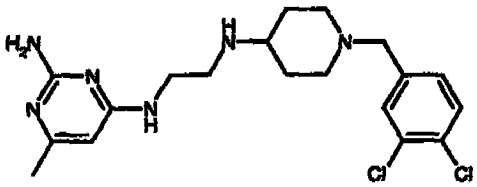
2-({4-[(2-{[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}ethyl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-1-ethanol



MS: APCI(+ve) 439(M+1)

Example 78

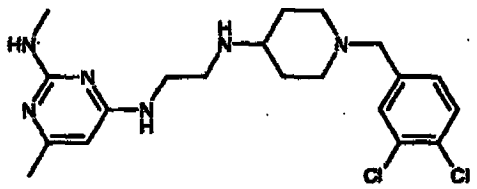
N~4~-(2-{[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}ethyl)-6-methyl-2,4-pyrimidinediamine



MS: APCI(+ve) 409(M+1)

Example 79

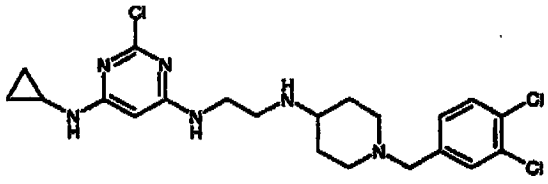
N~4~-(2-{[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}ethyl)-N~2~,6-dimethyl-2,4-pyrimidinediamine



MS: APCI(+ve) 423(M+1)

Example 80

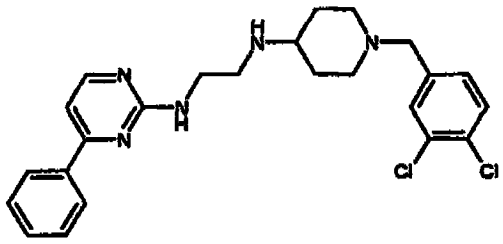
2-Chloro-N~4~-cyclopropyl-N~6~-(2-{[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}ethyl)-4,6-pyrimidinediamine



MS: APCI(+ve) 471(M+1)

Example 81

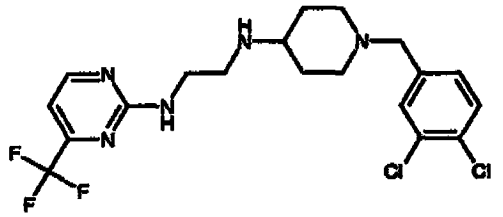
N~1~~-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~~-(4-phenyl-2-pyrimidinyl)-1,2-ethanediamine



MS: APCI(+ve) 456(M+1)

Example 82

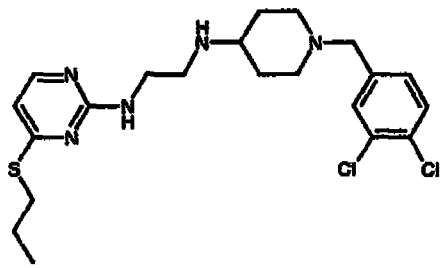
N~1~~-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~~-[4-(trifluoromethyl)-2-pyrimidinyl]-1,2-ethanediamine



MS: APCI(+ve) 448(M+1)

Example 83

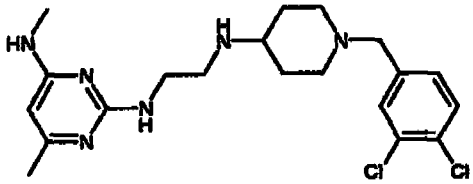
N~1~~-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~~-[4-(propylsulfanyl)-2-pyrimidinyl]-1,2-ethanediamine



MS: APCI(+ve) 454(M+1)

Example 84

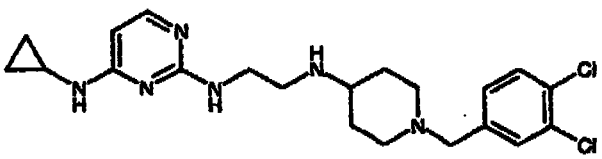
N-2--(2-{[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}ethyl)-N-4-,6-dimethyl-2,4-pyrimidinediamine



MS: APCI(+ve) 423(M+1)

Example 85

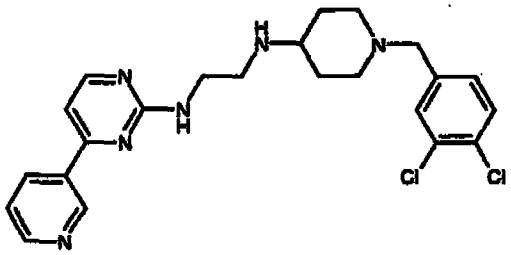
N-4--Cyclopropyl-N-2--(2-{[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}ethyl)-2,4-pyrimidinediamine



MS: APCI(+ve) 435(M+1)

Example 86

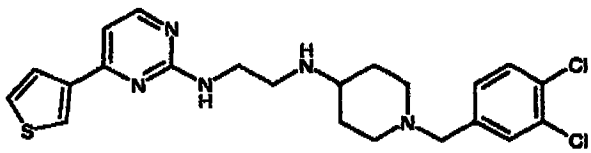
N-1--[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-2--[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]-1,2-ethanediamine



MS: APCI(+ve) 457(M+1)

Example 87

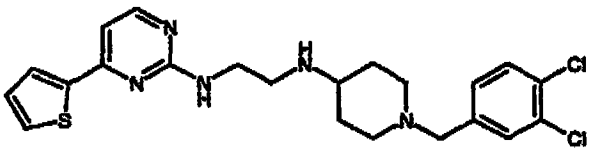
N-1--[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-2--[4-(3-thienyl)-2-pyrimidinyl]-1,2-ethanediamine



MS: APCI(+ve) 462(M+1)

Example 88

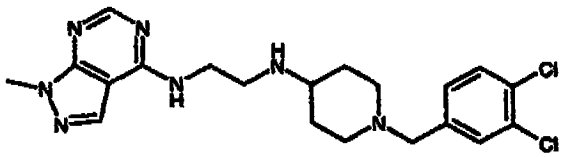
N-1--[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-2--[4-(2-thienyl)-2-pyrimidinyl]-1,2-ethanediamine



MS: APCI(+ve) 462(M+1)

Example 89

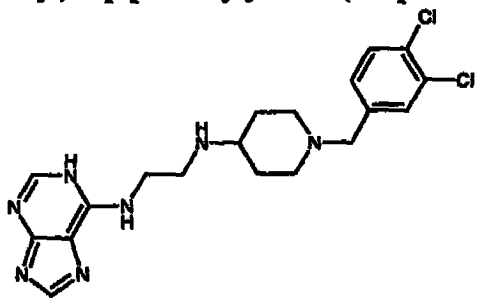
N-1--[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-2--(1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1,2-ethanediamine



MS: APCI(+ve) 434(M+1)

Example 90

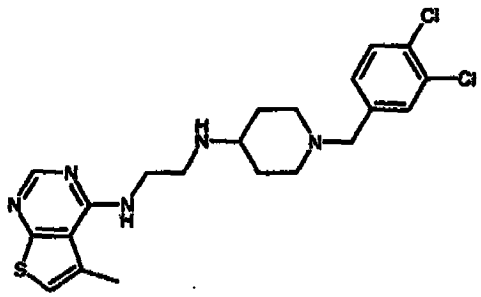
N-1--[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-2--(1H-purin-6-yl)-1,2-ethanediamine



MS: APCI(+ve) 420(M+1)

Example 91

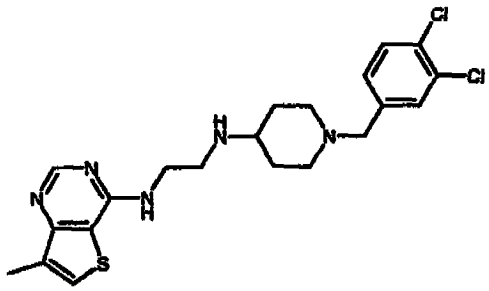
N-1--[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-2--(5-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,2-ethanediamine



MS: APCI(+ve) 450(M+1)

Example 92

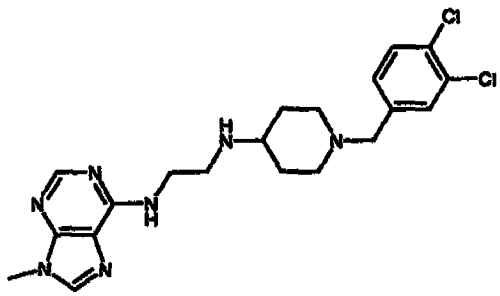
N-1--[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-2--(7-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-1,2-ethanediamine



MS: APCI(+ve) 450(M+1)

Example 93

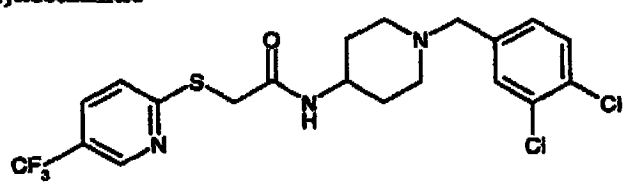
N~1~~-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~~-(9-methyl-9H-purin-6-yl)-1,2-ethanediamine



MS: APCI(+ve) 434(M+1)

Example 94

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-{[5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]sulfanyl}acetamide



Carbonyldiimidazole (0.105g) was added to a stirred solution of 2-{[5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]sulfanyl}acetic acid (0.166g) in dimethylformamide (2ml). After 1h a solution of the product from Example 1 step (ii) (0.3g) in a solution of dimethylformamide and diisopropylethylamine (2 equivalents) (1.5ml) was added and stirred at room temperature for 2h. The mixture was partitioned between water and ethyl acetate, the organic layer

washed with water, dried and evaporated under reduced pressure. The residue was triturated with ether and collected. Yield 0.084g as a solid.

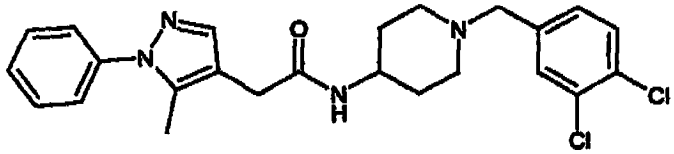
MS: APCI(+ve) 478/80 (M+1)

^{1}H NMR: δ (DMSO-d6) 8.76(s, 1H), 8.11(d, 1H), 8.02(dd, 1H), 7.59-7.53(m, 3H), 7.29(dd, 1H), 3.91(s, 1H), 3.58-3.45(m, 1H), 3.44(s, 2H), 2.70(br d, 2H), 2.03(br t, 2H), 1.70(br d, 2H), 1.46-1.37(m, 2H).

MP: 98°C

Example 95

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-(5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)acetamide



The title compound was prepared from the product of Example 1 step (ii) (0.3g) and of 2-(5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)acetic acid (0.151g) using the method of Example 94 . Yield 0.18g as a solid.

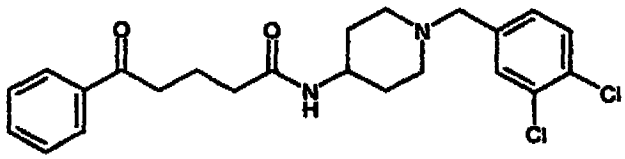
MS: APCI(+ve) 457/9 (M+1)

^{1}H NMR: δ (DMSO-d6) 7.90(d, 1H), 7.59-7.38(m, 8H), 7.29(dd, 1H), 3.54-3.50(m, 1H), 3.45(s, 2H), 3.24(s, 2H), 2.72(br d, 2H), 2.24(s, 3H), 2.03(br t, 2H), 1.72(br d, 2H), 1.46-1.37(m, 2H).

MP: 165°C

Example 96

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-5-oxo-5-phenylpentanamide



The title compound was prepared from the product of Example 1 step (ii) (0.3g) and of 5-oxo-5-phenylpentanoic acid (0.134g) using the method of Example 94. Yield 0.149g as a solid.

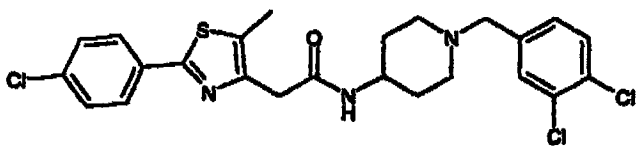
MS: APCI(+ve) 433/5 (M+1)

^{1}H NMR: δ (DMSO-d6) 7.96-7.93(m, 2H), 7.72(d, 1H), 7.65-7.50(m, 5H), 7.28(dd, 1H), 3.57-3.48(m, 1H), 3.44(s, 2H), 3.01(t, 2H), 2.72-2.67(m, 2H), 2.13(t, 2H), 2.04-1.98(m, 2H), 1.86-1.79(m, 2H), 1.69(br s, 2H), 1.41-1.32(m, 2H).

MP: 130°C

Example 97

2-[2-(4-Chlorophenyl)-5-methyl-1,3-thiazol-4-yl]-N-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]acetamide



The title compound was prepared from the product of Example 1 step (ii) (0.3g) and 2-[2-(4-chlorophenyl)-5-methyl-1,3-thiazol-4-yl]acetic acid (0.187g) using the method of Example 94. Yield 0.1g as a solid.

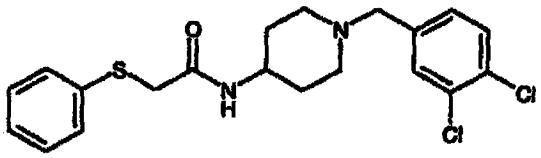
MS: APCI(+ve) 510/2 (M+1)

^{1}H NMR: δ (DMSO-d6) 8.00(d, 1H), 7.85-7.82(m, 2H), 7.59-7.52(m, 4H), 7.29(dd, 1H), 3.57-3.51(m, 3H), 3.44(s, 2H), 2.72(br d, 2H), 2.41(s, 3H), 2.06(t, 2H), 1.73(br d, 2H), 1.48-1.38(m, 2H).

MP: 170°C

Example 98

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-(phenylsulfanyl)acetamide



The title compound was prepared from the product of Example 1 step (ii) (0.3g) and 2-(phenylsulfanyl)acetic acid (0.118g) using the method of Example 94. Yield 0.056g as a solid.

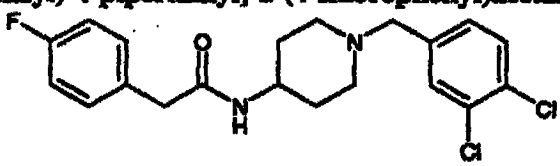
MS: APCI(+ve) 409 (M+1)

^{1}H NMR: δ (DMSO-d6) 8.00(d, 1H), 7.57(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.36-7.27(m, 5H), 7.20-7.16(m, 1H), 3.61(s, 2H), 3.55-3.47(m, 1H), 3.44(s, 2H), 2.69-2.66(m, 2H), 2.02(t, 2H), 1.67-1.64(m, 2H), 1.41-1.31(m, 2H).

MP: 97-99°C

Example 99

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide



The title compound was prepared from the product of Example 1 step (ii) (0.3g) and 2-(4-fluorophenyl)acetic acid (0.108g) using the method of Example 94. Yield 0.15g as a solid.

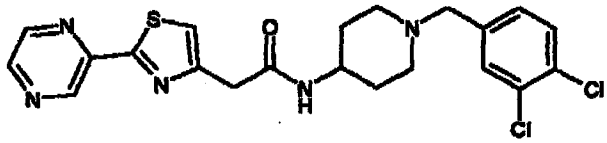
MS: APCI(+ve) 395 (M+1)

^{1}H NMR: δ (DMSO-d6) 7.98(d, 1H), 7.57(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.30-7.25(m, 3H), 7.13-7.07(m, 2H), 3.54-3.48(m, 1H), 3.45(s, 2H), 3.37(s, 2H), 2.72-2.69(m, 2H), 2.02(t, 2H), 1.71-1.68(m, 2H), 1.44-1.34(m, 2H).

MP: 144-7°C

Example 100

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[2-(2-pyrazinyl)-1,3-thiazol-4-yl]acetamide



The title compound was prepared from the product of Example 1 step (ii) (0.3g) and 2-[2-(2-pyrazinyl)-1,3-thiazol-4-yl]acetic acid (0.155g) using the method of Example 94. Yield 0.08g as a solid.

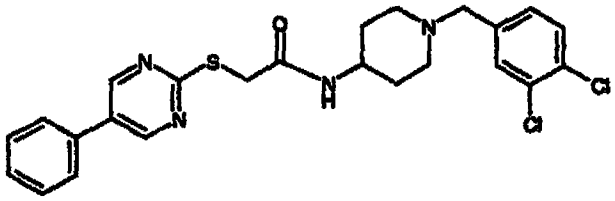
MS: APCI(+ve) 462 (M+1)

^{1}H NMR: δ (DMSO-d6) 9.25(d, 1H), 8.74-8.71(m, 2H), 8.07(d, 1H), 7.64(s, 1H), 7.59-7.54(m, 2H), 7.31-7.28(m, 1H), 3.69(s, 2H), 3.59-3.54(m, 1H), 3.45(s, 2H), 2.74-2.71(m, 2H), 2.04(t, 2H), 1.76-1.74(m, 2H), 1.49-1.39(m, 2H).

MP: 186-9°C

Example 101

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(5-phenyl-2-pyrimidinyl)sulfanyl]acetamide



The title compound was prepared from the product of Example 1 step (ii) (0.3g) and 2-[(5-phenyl-2-pyrimidinyl)sulfanyl]acetic acid (0.172g) using the method of Example 94. Yield 0.115g as a solid.

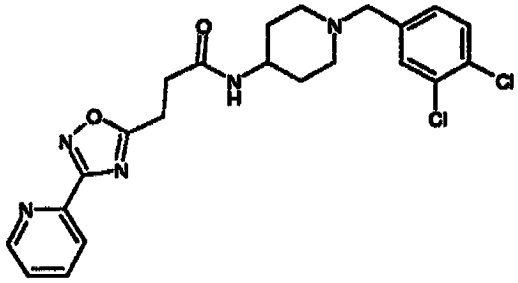
MS: APCI(+ve) 487/9 (M+1)

^{1}H NMR: δ (DMSO-d6) 8.96(s, 2H), 8.09(d, 1H), 7.78-7.75(m, 2H), 7.58-7.43(m, 5H), 7.28(dd, 1H), 3.91(s, 2H), 3.59-3.52(m, 1H), 3.44(s, 2H), 2.70(br d, 2H), 2.03(br t, 2H), 1.72(br d, 2H), 1.47-1.38(m, 2H).

MP: 157°C

Example 102

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-3-[3-(2-pyridinyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]propanamide



The title compound was prepared from the product of Example 1 step (ii) (0.9g) and 3-[3-(2-pyridinyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]propanoic acid (0.3g) using the method of Example 94. Yield 0.074g as a solid.

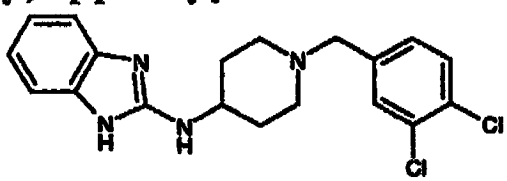
MS: APCI(+ve) 460/2 (M+1)

^{1}H NMR: δ (DMSO-d6) 8.76-8.74(m, 1H), 8.05-7.99(m, 2H), 7.94(d, 1H), 7.61-7.56(m, 2H), 7.52(d, 1H), 7.28(dd, 1H), 3.56-3.48(m, 1H), 3.43(s, 2H), 3.19(t, 2H), 2.71-2.66(m, 4H), 2.03(t, 2H), 1.69(br d, 2H), 1.42-1.33(m, 2H).

MP: 155°C

Example 103

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-1H-benzimidazol-2-amine



(i) Ethyl 4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)-1-piperidinecarboxylate

A solution of 2-chlorobenzimidazole (1g) and ethyl 4-amino-1-piperidinecarboxylate (2g) in 1-methyl-2-pyrrolidinone was heated at 130°C for 24h. The mixture was partitioned between water and ethyl acetate, the organic layer washed with water, dried and

evaporated under reduced pressure. Purification was by chromatography eluting with 1% triethylamine/5% methanol in dichloromethane. Yield 0.630g as a solid.

TOF MS ES+ 289.1652 (M+1)

(ii) N-(4-Piperidinyl)-1H-benzimidazol-2-amine, dihydrochloride salt

The product from step (i) (0.58g) was heated under reflux with 5M hydrochloric acid (20ml) for 24h. The solvent was evaporated under reduced pressure, the residue azeotroped with toluene, washed with ether. Yield 0.58g as a solid.

TOF MS ES+ 217.1452 (M+1)

(iii) N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-1H-benzimidazol-2-amine

Triethylamine (0.223ml) was added to a stirred suspension of the product from step (ii) (0.2g) in dimethylformamide. After 5min 3,4-dichlorobenzaldehyde (0.175g) then sodium triacetoxyborohydride (0.212g) was added and the mixture stirred at room temperature for 3h. The mixture was partitioned between 2M hydrochloric acid and ether, the aqueous layer was basified with aqueous sodium hydrogencarbonate and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and evaporated under reduced pressure. The residue was triturated with ethyl acetate/ether and the solid collected. Yield 0.045g.

TOF MS ES+ 375.4257 (M+1)

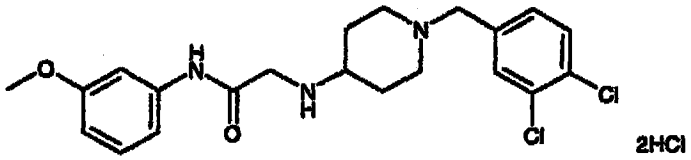
^{1}H NMR: δ (DMSO-d6) 10.6(br s, 1H), 7.60-7.56(m, 2H), 7.32(dd, 1H), 7.12-7.09(m, 2H), 6.86-6.83(m, 2H), 6.49(d, 1H), 3.55-3.49(m, 3H), 2.79-2.71(m, 2H), 2.13-1.91(m, 4H), 1.56-1.46(m, 2H).

MP: 125°C

Example 104

2-{[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}-N-(3-methoxyphenyl)acetamide, dihydrochloride salt

PRV99-08-24 250 246



2-Chloro-N-(3-methoxyphenyl)-acetamide (0.241g) was added to a stirred solution of the product of Example 1 step (ii) (dihydrochloride salt) (0.4g), triethylamine (0.608g) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (5ml). The reaction mixture was heated at 80°C for 6h then partitioned between ethyl acetate and brine. The organic layer was washed with brine, dried and evaporated under reduced pressure. Purification was by chromatography eluting with chloroform/isohexane/triethylamine/methanol 30:15:3:0.5. The resulting product was converted to the hydrochloride salt using ethereal hydrogenchloride. Yield 0.135g.

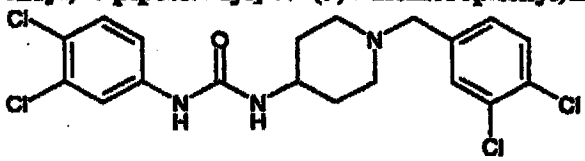
TOF MS ES+ 422.1406 (M+1)

^{1}H NMR: δ (DMSO-d6) 11.21(br s, 1H), 10.82(s, 1H), 9.53(br s, 2H), 7.95(s, 1H), 7.75(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.31-7.23(m, 2H), 7.15(d, 1H), 6.70(dd, 1H), 4.28(br s, 2H), 3.97(br , H), 3.73(s, 3H), 2.96(br, 2H), 2.28-2.05(m, 4H).

MP: 274-6°C

Example 105

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N'-(3,4-dichlorophenyl)urea



3,4-Dichlorophenyl isocyanate (0.081g) was added to a stirred solution of the product from Example 1 step (ii) (0.13g), diisopropylethylamine (0.2g) in dichloromethane (4ml). The reaction mixture was stirred for 20h and the solvent removed under reduced pressure. Purification was by chromatography eluting with 5% methanol/dichloromethane. Yield 0.09g as a solid.

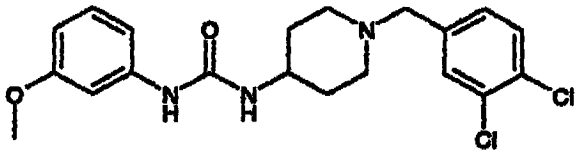
TOF MS ES+ 446.0360 (M+1)

^{1}H NMR: δ (DMSO-d6) 8.65(s, 1H), 7.82(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.54(s, 1H), 7.31(d, 1H), 7.22(dd, 1H), 6.26(d, 1H), 3.45(br s , 3H), 2.67(m, 2H), 2.11(m, 2H), 1.81(m, 2H), 1.40(m, 2H).

MP: 189-190°C

Example 106

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N'-(3-methoxyphenyl)urea



3-Methoxyphenyl isocyanate (0.064g) was added to a stirred solution of the product from Example 1 step (ii) (0.13g), diisopropylethylamine (0.2g) in dichloromethane (4ml). The reaction mixture was stirred for 20h and the solvent removed under reduced pressure. Purification was by chromatography eluting with 5% methanol/dichloromethane. Yield 0.09g as a solid.

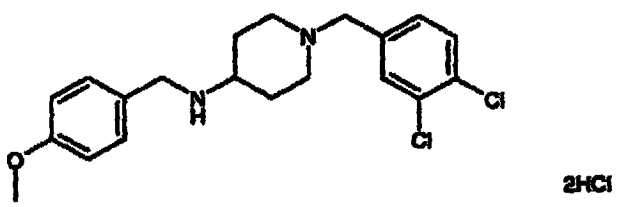
MS: APCI(+ve) 408/10 (M+1)

^{1}H NMR: δ (DMSO-d6) 8.32(s, 1H), 7.59(d, 1H), 7.55(d, 1H), 7.31(dd, 1H), 7.13(m, 1H), 7.09(d, 1H), 6.83(dd,1H), 6.47(dd, 1H), 6.09(d, 1H), 3.69(s, 3H), 3.46(m , 3H), 2.66(m, 2H), 2.13(m, 2H), 1.81(m, 2H), 1.42(m, 2H).

MP: 178-9°C

Example 107

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(4-methoxybenzyl)amine, dihydrochloride salt



2HCl

The title compound was prepared from the product of Example 1 step (ii) (0.185g) and 4-methoxybenzaldehyde (0.49ul) using the method of Example 1 step (i). Yield 0.84g as a solid.

MS: APCI(+ve) 379/81 (M+1)

^{1}H NMR: δ (DMSO-d6) 11.33(br s, 1H), 9.56(br s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.74(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.52(d, 1H), 6.97(d, 1H), 4.27(s, 2H), 4.07(s,2H), 3.77(s, 3H), 3.39-2.94(m, 5H), 2.32-2.28(m, 2H), 2.15-2.07(m, 2H).

MP: >250°C

Pharmacological Analysis

Calcium flux $[Ca^{2+}]_i$ assay

a) Human eosinophils

Human eosinophils were isolated from EDTA anticoagulated peripheral blood as previously described (Hansel et al., *J. Immunol. Methods*, 1991, 145, 105-110). The cells were resuspended ($5x10^6$ ml^{-1}) and loaded with 5μM FLUO-3/AM + Pluronic F127 2.2μl/ml (Molecular Probes) in low potassium solution (LKS; NaCl 118mM, $MgSO_4$ 0.8mM, glucose 5.5mM, Na_2CO_3 8.5mM, KCl 5mM, HEPES 20mM, $CaCl_2$ 1.8mM, BSA 0.1%, pH 7.4) for one hour at room temperature. After loading, cells were centrifuged at 200g for 5min and resuspended in LKS at $2.5x10^6$ ml^{-1}. The cells were then transferred to 96 well FLIPr plates (Poly-D-Lysine plates from Becton Dickinson pre-incubated with 5μM fibronectin for two hours) at 100ml/well. The plate was centrifuged at 200g for 5min and the cells were washed twice with LKS (200μl; room temperature).

A compound of the Examples was pre-dissolved in dimethylsulphoxide and added to a final concentration of 0.1%(v/v) dimethylsulphoxide. Assays were initiated by the addition of an A_{50} concentration of eotaxin and the transient increase in fluo-3 fluorescence (l_{Ex} =490nm and l_{Em} = 520nm) monitored using a FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices, Sunnyvale, U.S.A.).

b) Human monocytes

Human monocytes were isolated from EDTA anticoagulated peripheral blood as previously described (Cunoosamy & Holbrook, J. Leukocyte Biology, 1998, S2, 13). Cells were resuspended ($5x10^6$ ml^{-1}) in LKS and loaded with 5µM FLUO-3/AM + Pluronic F127 2.2µl/ml (Molecular Probes) for one hour at room temperature. After loading, cells were centrifuged at 200g for 5min and resuspended in LKS at $0.5x10^6$ ml^{-1}. The cells were then transferred to 96 well FLIPr plates (Costar). To each well 100µl of cells were added at a concentration of $0.5x10^6$ ml^{-1}. The plates were centrifuged (200g; 5 mins; room temperature) to allow the cells to adhere. After centrifugation the cells were washed twice with LKS (200µl; room temperature).

A compound of the Examples was pre-dissolved in dimethylsulphoxide and added to a final concentration of 0.1%(v/v) dimethylsulphoxide. Assays were initiated by the addition of an A_{50} concentration of MIP-1α and the transient increase in fluo-3 fluorescence (l_{Ex} =490nm and l_{Em} = 520nm) monitored using a FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices, Sunnyvale, U.S.A.).

The compounds of the Examples were found to be antagonists of the eotaxin mediated $[Ca^{2+}]_i$ in human eosinophils and/or antagonists of the MIP-1α mediated $[Ca^{2+}]_i$ in human monocytes.

Human eosinophil chemotaxis

Human eosinophils were isolated from EDTA anticoagulated peripheral blood as previously described (Hansel et al., *J. Immunol. Methods*, 1991, 145, 105-110). The cells were resuspended at $10x10^6$ ml^{-1} in RPMI containing 200 IU/ml penicillin, 200 µg/ml streptomycin sulphate and supplemented with 10% HIFCS, at room temperature.

Eosinophils (700 µl) were pre-incubated for 15 mins at 37° C with 7 µl of either vehicle or compound (100x required final concentration in 10% dimethylsulphoxide). The

chemotaxis plate (ChemoTx, 3µm pore, Neuroprobe) was loaded by adding 28µl of a concentration of eotaxin (0.1 to 100nM) containing a concentration of a compound according to the Examples or solvent to the lower wells of the chemotaxis plate. The filter was then placed over the wells and 25 µl of eosinophil suspension were added to the top of the filter. The plate was incubated for 1 hr at 37° C in a humidified incubator with a 95% air/5% CO_2 atmosphere to allow chemotaxis.

The medium, containing cells that had not migrated, was carefully aspirated from above the filter and discarded. The filter was washed once with phosphate buffered saline (PBS) containing 5 mM EDTA to remove any adherent cells. Cells that had migrated through the filter were pelleted by centrifugation (300xg for 5 mins at room temperature) and the filter removed and the supernatant transferred to each well of a 96-well plate (Costar). The pelleted cells were lysed by the addition of 28 µl of PBS containing 0.5% Triton x100 followed by two cycles of freeze/thawing. The cell lysate was then added to the supernatant. The number of eosinophils migrating was quantified according to the method of Strath et al., *J. Immunol. Methods*, 1985, 83, 209 by measuring eosinophil peroxidase activity in the supernatant.

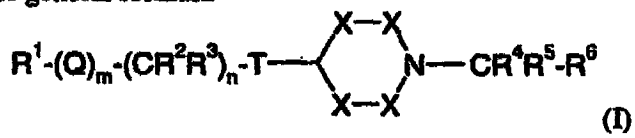
Certain compounds of the Examples were found to be antagonists of the eotaxin mediated human eosinophil chemotaxis.

PRV99-08-24 255

251

CLAIMS

1. A compound of general formula

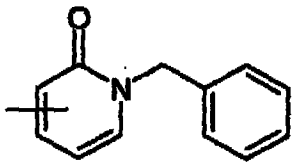


(I)

wherein

R^1 represents a C_1-C_{12} alkyl group optionally substituted by one or more substituents independently selected from cyano, hydroxyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkylthio and C_1-C_6 alkoxycarbonyl, or

R^1 represents a 3- to 10-membered saturated or unsaturated ring system which optionally comprises up to two ring carbon atoms that form carbonyl groups and which optionally further comprises up to 4 ring heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur, wherein the ring system is optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, cyano, nitro, hydroxyl, carboxyl, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, carboxy-substituted C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkylthio, C_1-C_6 alkylthiomethyl, C_1-C_6 alkylcarbonylamino, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, C_1-C_6 alkylcarbonyloxymethyl, C_1-C_6 alkoxycarbonyl, C_1-C_6 alkoxycarbonylpiperazinyl, furyl, phenyl, pyridinyl, pyrazinyl, halophenyl, thienyl, thienylmethyl, C_1-C_6 alkylbenzyl and



;

m is 0 or 1;

Q represents an oxygen or sulphur atom or a group NR^9, C(O), $C(O)NR^9$ or $NR^9C(O)$;

n is 0, 1, 2, 3 or 4, provided that when n is 0, then m is 0;

each R^2 and R^3 independently represents a hydrogen atom or a C_1-C_4 alkyl group;

T represents a group NR^{10}, $C(O)NR^{10}$ or $NR^{11}C(O)NR^{10}$;

each X independently represents a group CH_2, CHR^{12} or C=O, provided that at least two groups X simultaneously represent CH_2;

R^4 and R^5 each independently represent a hydrogen atom or a C_1-C_4 alkyl group;
R^6 represents a phenyl group optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, amino ($-NH_2$), nitro, cyano, sulphonyl ($-SO_3H$), sulphonamido ($-SO_2NH_2$), C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkoxy and C_1-C_6 alkylsulphonyl;
R^7 and R^8 each independently represent a hydrogen atom or a group selected from C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_3-C_6 cycloalkyl and C_1-C_6 alkyl optionally substituted by phenyl;
R^9, R^{10} and R^{11} each independently represent a hydrogen atom, or a C_1-C_4 alkyl or cyclopropylmethyl group; and
each R^{12} independently represents a C_1-C_4 alkyl or cyclopropylmethyl group;
or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

2. A compound according to claim 1, wherein Q represents a sulphur atom or a group NH, C(O) or NHC(O).

3. A compound according to claim 1 or claim 2, wherein T represents a group NH, C(O)NH or NHC(O)NH.

4. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein all four groups X represent CH_2.

5. A compound according to claim 1 which is selected from:
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(4-methylbenzyl)amine,
N-[4-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)phenyl]acetamide,
3-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)phenol,
N-[(4-Chloro-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl]-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine,
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-[(5-methyl-2-furyl)methyl]amine,
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(4-nitrobenzyl)amine,
N-Benzyl-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine,
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(4-fluorobenzyl)amine,
N-(2,6-Dichlorobenzyl)-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine,

N,1-Bis(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(2-pyridinylmethyl)amine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-[(3-methyl-2-thienyl)methyl]amine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-[(5-methyl-2-thienyl)methyl]amine,

5-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-2-methoxyphenol,

4-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-2-nitrophenol,

3-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-4H-chromen-4-one,

N-[(5-Chloro-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine,

N-[(4-Chloro-1H-pyrazol-3-yl)methyl]-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-{[1-(4-methylbenzyl)-1H-pyrazol-5-yl]methyl}amine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-[(2-phenyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]amine,

N-[(2-Chloro-3-quinolinyl)methyl]-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-[(6-methyl-2-pyridinyl)methyl]amine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(3-quinolinylmethyl)amine,

[5-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-2-furyl]methyl acetate,

4-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-1,5-dimethyl-2-phenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(4-pyridinylmethyl)amine,

5-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-2-nitrophenol,

N-[2-(tert-Butylsulfanyl)benzyl]-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(4-ethylbenzyl)amine,

5-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-2-hydroxybenzoic acid,

N-(1,3-Benzodioxol-4-ylmethyl)-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(1,3-thiazol-2-ylmethyl)amine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-[(5-ethyl-2-furyl)methyl]amine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(2-quinolinylmethyl)amine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(4-quinolinylmethyl)amine,

5-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-2-hydroxy-3-methoxybenzoic acid,

N-[(4-Bromo-1H-pyrazol-3-yl)methyl]-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine,

2-[2-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-6-methoxyphenoxy]acetic acid,

N-[(4-Bromo-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl]-1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinamine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(4-iodobenzyl)amine,

3-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-6,7-dimethyl-4H-chromen-4-one,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(4-isopropoxybenzyl)amine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-[(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]amine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(3-methylbenzyl)amine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(3-pyridinylmethyl)amine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(2,4-dimethylbenzyl)amine,

Ethyl 5-({[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}methyl)-2-methyl-3-furoate,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-3-furamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-4-[3-(4-pyridinyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]butanamide,

2-{[5-(1-Benzyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridinyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]sulfanyl}-N-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]propanamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-6-methoxy-4-quinolinecarboxamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-(2-furyl)-4-quinolinecarboxamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-4-(2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)butanamide,

3-(1,3-Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-N-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]propanamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-(3,5-dimethoxyphenyl)acetamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-(2-methoxyphenyl)acetamide,

2-[5-Chloro-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl]-N-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]acetamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)sulfanyl]acetamide,

2-(1-Benzothiophen-3-yl)-N-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]acetamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-4-(3,4-dimethoxyphenyl)butanamide,

5-Cyclohexyl-N-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]pentanamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-3-fluoro-2-methylbenzamide,

N~1~-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~-(1-phenylethyl)phthalamide,

2-Cyclopentyl-N-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]acetamide,

4-Chloro-N-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-nitrobenzamide,

2,2-Dichloro-N-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-1-methylcyclopropanecarboxamide,

tert-Butyl 4-[5-({[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}carbonyl)-2-methoxyphenyl]-1-piperazinecarboxylate,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-5-oxo-1-(2-thienylmethyl)-3-pyrrolidinecarboxamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-3-[2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-yl]propanamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-4-fluorobenzamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-methylbenzamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-3-methylbenzamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-4-(hydroxymethyl)benzamide,

N~1~-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~-{2-[(methylsulfanyl)methyl]-4-pyrimidinyl}-1,2-ethanediamine,

N~1~-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~-[2-(methylsulfanyl)-6-(trifluoromethyl)-4-pyrimidinyl]-1,2-ethanediamine,

N~1~-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~-[5-methoxy-2-(methylsulfanyl)-4-pyrimidinyl]-1,2-ethanediamine,

2-({4-[(2-{[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}ethyl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-1-ethanol,

N~4~-(2-{[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}ethyl)-6-methyl-2,4-pyrimidinediamine,

N~4~~(2-{[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}ethyl)-N~2~,6-dimethyl-2,4-pyrimidinediamine,

2-Chloro-N~4~~cyclopropyl-N~6~~(2-{[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}ethyl)-4,6-pyrimidinediamine,

N~1~~[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~~(4-phenyl-2-pyrimidinyl)-1,2-ethanediamine,

N~1~~[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~~[4-(trifluoromethyl)-2-pyrimidinyl]-1,2-ethanediamine,

N~1~~[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~~[4-(propylsulfanyl)-2-pyrimidinyl]-1,2-ethanediamine,

N~2~~(2-{[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}ethyl)-N~4~,6-dimethyl-2,4-pyrimidinediamine,

N~4~~Cyclopropyl-N~2~~(2-{[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}ethyl)-2,4-pyrimidinediamine,

N~1~~[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~~[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]-1,2-ethanediamine,

N~1~~[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~~[4-(3-thienyl)-2-pyrimidinyl]-1,2-ethanediamine,

N~1~~[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~~[4-(2-thienyl)-2-pyrimidinyl]-1,2-ethanediamine,

N~1~~[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~~(1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1,2-ethanediamine,

N~1~~[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~~(1H-purin-6-yl)-1,2-ethanediamine,

N~1~~[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~~(5-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,2-ethanediamine,

N~1~~[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~~(7-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-1,2-ethanediamine,

N~1~~[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N~2~~(9-methyl-9H-purin-6-yl)-1,2-ethanediamine,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-{[5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]sulfanyl}acetamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-(5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)acetamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-5-oxo-5-phenylpentanamide,

2-[2-(4-Chlorophenyl)-5-methyl-1,3-thiazol-4-yl]-N-[1-(3,4-dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]acetamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-(phenylsulfanyl)acetamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[2-(2-pyrazinyl)-1,3-thiazol-4-yl]acetamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(5-phenyl-2-pyrimidinyl)sulfanyl]acetamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-3-[3-(2-pyridinyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]propanamide,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-1H-benzimidazol-2-amine,

2-{[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]amino}-N-(3-methoxyphenyl)acetamide, dihydrochloride salt,

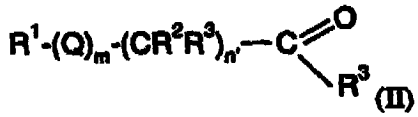
N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N'-(3,4-dichlorophenyl)urea,

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N'-(3-methoxyphenyl)urea, and

N-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-piperidinyl]-N-(4-methoxybenzyl)amine, dihydrochloride salt.

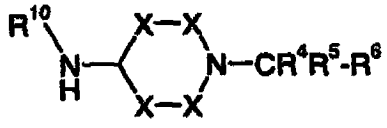
6. A process for the preparation of a compound of formula (I) as defined in claim 1 which comprises:

(a) when n is at least 1, the CR^2R^3 group attached directly to T is CHR^3 and T is NR^{10}, reacting a compound of general formula



(II)

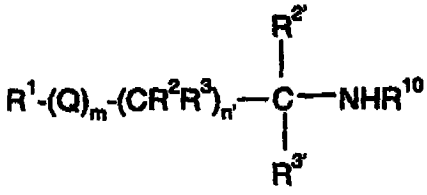
wherein n' is 0 or an integer from 1 to 3 and R^1, R^2, R^3, m and Q are as defined in formula (I), with a compound of general formula



(III)

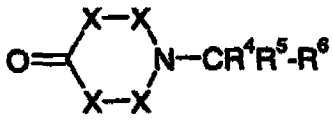
or a salt thereof, wherein X, R^4, R^5, R^6 and R^{10} are as defined in formula (I), in the presence of a reducing agent; or

(b) when n is at least 1, the CR^2R^3 group attached directly to T is $C(C_1\text{-}C_4\ alkyl)_2$ and T is NR^{10}, reacting a compound of general formula



(IV)

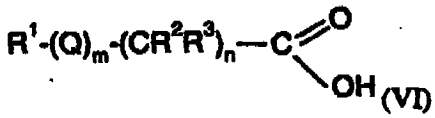
wherein n' is 0 or an integer from 1 to 3, $R^{2'}$ and $R^{3'}$ each independently represent a C_1-C_4 alkyl group, and R^1, R^2, R^3, R^{10}, m and Q are as defined in formula (I), with a compound of general formula



(V)

wherein X, R^4, R^5 and R^6 are as defined in formula (I), in the presence of a reducing agent; or

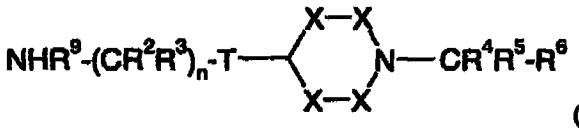
(c) when T is $C(O)NR^{10}$, reacting a compound of general formula



(VI)

wherein R^1, R^2, R^3, Q, m and n are as defined in formula (I), with a compound of formula (III) or a salt thereof as defined in (a) above; or

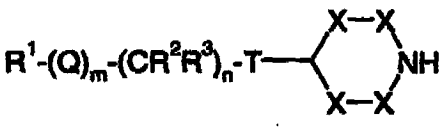
(d) when m is 1 and Q is NR^9, reacting a compound of general formula (VII), R^1 - L^1, wherein L^1 represents a leaving group and R^1 is as defined in formula (I), with a compound of general formula



(VIII)

or a salt thereof, wherein n, T, X, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 and R^9 are as defined in formula (I); or

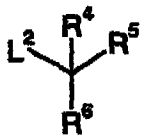
(e) when at least one of R^4 and R^5 represents a hydrogen atom, reacting a compound of general formula



(IX)

or a salt thereof, wherein R^1, R^2, R^3, Q, m, n, X and T are as defined in formula (I), with a compound of general formula (X), R^6 - C(O) - R^{20}, wherein R^{20} represents a hydrogen atom or a C_1-C_4 alkyl group and R^6 is as defined in formula (I), in the presence of a reducing agent; or

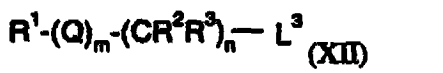
(f) reacting a compound of formula (IX) as defined in (e) above, with a compound of general formula



(XI)

wherein L^2 represents a leaving group and R^4, R^5 and R^6 are as defined in formula (I); or

(g) when T is NR^{10}, reacting a compound of general formula



(XII)

wherein L^3 represents a leaving group and R^1, R^2, R^3, m, n and Q are as defined in formula (I), with a compound of formula (III) or a salt thereof as defined in (a) above; or

(h) when T is $NHC(O)NR^{10}$, reacting a compound of general formula

$$R^1\text{-}(Q)_m\text{-}(CR^2R^3)_n\text{—}\ N{=}C{=}O \qquad \text{(XIII)}$$

wherein R^1, R^2, R^3, Q, m and n are as defined in formula (I), with a compound of formula (III) or a salt thereof as defined in (a) above;

and optionally after (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) or (h) forming a pharmaceutically acceptable salt or solvate of the compound of formula (I) obtained.

7. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 4 in association with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

8. A process for the preparation of a pharmaceutical composition as claimed in claim 7 which comprises mixing a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 4 with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

9. A compound of formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 4 for use in therapy.

10. Use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 4 in the manufacture of a medicament for use in therapy.

11. A method of treating an inflammatory disease in a patient suffering from, or at risk of, said disease, which comprises administering to the patient a therapeutically effective

amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 4.

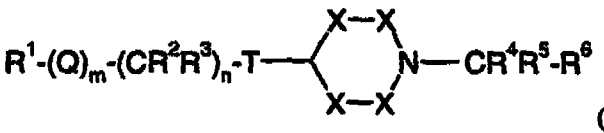
PRV99-08-24 266

262

ABSTRACT

NOVEL COMPOUNDS

The invention provides compounds of general formula



(I)

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, Q, m, n, X and T are as defined in the specification, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them, and their use in therapy, especially for the treatment of chemokine receptor related diseases and conditions.

(TRADUCCIÓN DEL INGLES AL ESPAÑOL)

PVR

Este es para certificar que anexa está una fiel copia del documento tal como fue originalmente presentado con la Patente- y Oficina de Registros en conexión con las siguiente solicitud de patente.
La solicitud fue originalmente presentada en Inglés
(71) Solicitante (s)AstraZeneca UK Ltd., Londres GB
(21) Solicitud de patente número 9902987-8
(86) Fecha de presentación 1999-08-24
Estocolmo, 2000-07-31
Para la Patente – y Oficina de Registro
Firma Ilegible (Firmado)
Anita Södervall
Honorario 170:-
++

COMPUESTOS NOVEDOSOS

La presente invención se refiere a compuestos de piperidina sustituida, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que la contienen y su uso en terapia.

La quimoquina juega un importante papel en respuestas inmune e inflamatorio en varias enfermedades y desórdenes, incluyen asma y enfermedades alérgicas, así como también patologías autoinmunes tales como artritis reumatoide y arterioesclerosis. Esas pequeñas moléculas secretadas son un crecimiento superfamiliar de proteínas 8-14 kDa caracterizadas por un motivo de cisteína cuatro conservada. La superfamilia quimoquina puede ser dividida en dos grupos principales exhibiendo motivos estructurales característicos, las familias Cys-X-Cys (C-X-C-) y Cys-Cys (C-C). Esas están distinguidas sobre la base de una inserción de amino ácido simple

(TRADUCCION DEL INGLES AL ESPAÑOL)

PVR

Este es para certificar que anexa está una fiel copia del documento tal como fue originalmente presentado con la Patente y Oficina de Registros en conexion con las siguiente solicitud de patente.

La solicitud fue originalmente presentada en Ingles.

(71) Solicitante (s)AstraZeneca UK Ltd, Londres GB

(21) Solicitud de patente numero 9902987-8

(86) Fecha de presentacion 1999-08-24

Estocolmo, 2000-07-31

Para la Patente - y Oficina de Registro

Firma illegible (Firmado)

Anita Soderwall

Honorario 170:-

++

COMPUESTOS NOVEDOSOS

La presente invencion se refiere a compuestos de piperidina sustituida, procesos para su preparacion, composiciones farmaceuticas que la contienen y su uso en terapia.

La quimiquina juega un importante papel en respuestas inmune a inflamatorio en varias enfermedades y desordenes. Incluyen asma y enfermedades alergicas, asi como tambien patologia autoinmunes tales como artritis reumatoide y arteriosclerosis. Esas pequeñas moleculas secretadas son un crecimiento superfamiliar de proteinas 8-14 KDa caracterizadas por un motivo de cisteina cuatro conservada. La superfamilia quimiquina puede ser dividida en dos grupos principales exhibiendo motivos estructurales caracteristicos, las familias Cys-X-Cys (C-X-C) y Cys-Cys (C-C). Esas estan distinguidas sobre la base de una insercion de amino acido simple

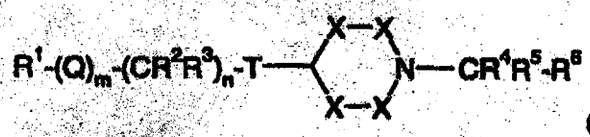
entre el par próximo NH- de residuos de cisteina y similitud de secuencia.

Las quimoquinas C-X-C incluyen varios quimoatractivos potentes y activadores de neutrófilos tales como interleukin-8 (IL-8) y peptida de activación neutrofila 2 (NAP-2).

Las quimoquinas C-C incluyen quimoatractivos potentes de monocitos y limpocitos pero no neutrófilos tales como proteínas quimotácticas de monocito humano 1-3 (NCT-1, NCT-2 y NCT-3), RANTES (Regulada Sobre Activación, Normal T Expresada y Secretada), eotaxin y las proteínas inflamatorias de microfago 1α y 1β (MIP-1α y MIP-1β).

Los estudios han demostrado que las acciones de las quimoquinas son mediatas por las subfamilias de receptores acoplados de proteína G, entre las cuales están los receptores designados CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3 y CXCR4. Esos receptores representan buenos objetivos para desarrollo de droga puesto que los agentes los cuales modulan esos receptores deberían ser útiles en el tratamiento de desórdenes y enfermedades tales como aquellas mencionadas arriba.

De acuerdo con la presente invención hay por consiguiente provisto un compuesto de la fórmula general

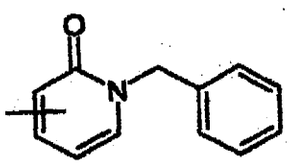


(I)

en la cual R^1 representa un grupo alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente

seleccionados de ciano, hidróxilo, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6alquiltio y C_1-C_6 alcoxicarbonilo, o,

R^1 representa un sistema de anillo saturado o no saturado membrado-10 hasta 3- el cual opcionalmente comprende arriba hasta dos átomos de anillo de carbono que forman grupos carbonilo y el cual opcionalmente además comprende arriba hasta 4 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el cual el sistema de anillo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, hidróxilo, carbóxilo, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 hidroxialquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, carboxi-sustituido C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 alquiltiometilo, C_1-C_6 alquilcarbonilamino, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, C_1-C_6 alquilcarboniloximetilo, C_1-C_6 alcoxicarbonilo, C_1-C_6 alcoxicarbonilpiperacinilo, furilo, fenilo, piridilo, piracinilo, halofenilo, tienilo, tienilmetilo, C_1-C_6 alquilbencilo y



;

m es 0 o 1;

Q representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo NR^9, C(O), $C(O)NR^9$ o $NR^9C(O)$; n es 0, 1, 2, 3 o 4, provisto que cuando n es 0, entonces m es O; cada R^2 y R^3 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6 alquilo; T representa un grupo NR^{10}, $C(O)NR^{10}$, o $NR^{11}C(O)NR^{10}$; cada X independientemente representa un grupo CH_2, CHR^{12} o C=O, provisto que por lo menos dos grupos X simultáneamente representan CH_2;

R^4 y R^5 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4; R^6 representa un grupo fenol opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, amino ($-NH_2$),

270
266

nitro, ciano, sulfonilo ($-SO_3H$), sulfonamido ($-SO_2NH_2$), C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalcoxi y C_1-C_6 alquilsulfonilo;
R^7 y R^8 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de C_1-C_6 hidroxialquilo, C_3-C_6 cicloalquilo y C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por fenilo;
R^9, R^{10} y R^{11} cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, o un grupo C_1-C_4- alquilo o ciclopropilmetilo; y
cada R^{12} independientemente representa un grupo C_1-C_4 alquilo o ciclopropilmetilo;
o una sal o soluble farmacéuticamente aceptable de ésta.

En el contexto de la presente especificación, a menos que de otra manera sea indicado un sustituyente de alquilo o una mitad de alquilo en un grupo sustituyente puede ser linear o ramificado. Los ejemplos de mitades/grupos alquilo que contienen arriba hasta doce átomos de carbono incluyen grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo y n-dodecilo. Un grupo C_1-C_6 hidroxialquilo comprenderá por lo menos un grupo hidróxilo (por ejemplo uno, dos o tres grupos hidrohexilo) los cuales pueden ser unidos a un átomo interno o terminal de carbono de la cadena de alquilo. Similarmente, un grupo carboxi-sustituido C_1-C_6 alcoxi el cual comprenderá por lo menos un grupo carbóxilo (por ejemplo uno, dos o tres grupos carbóxilo) los cuales pueden ser unidos a un átomo de carbono interno o terminal de la cadena de alquilo. Un grupo C_1-C_6 haloalquilo o C_1-C_6 haloalcoxi comprenderá por lo menos un átomo de alquilo (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno independientemente seleccionados de fluoro, cloro, bromo y yodo) el cual puede ser unido a un átomo de carbono interno o terminal de la cadena de alquilo. Un grupo halofenilo comprenderá desde 1 hasta 5 átomos de halógeno independientemente seleccionados de fluoro, cloro, bromo y yodo. Un grupo C_1-C_6 alquilbencilo comprenderá por lo menos un grupo C_1-C_6 alquilo (por ejemplo uno, dos o tres grupos C_1-C_6 alquilo) unidos al anillo fenilo de la mitad de benzoilo. Si hay más de un

nitro, ciano, sulfonilo ($-SO_2H$), sulfonamido ($-SO_2NH_2$), C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 haloalcoxi y C_1-C_6 alquilsulfonilo;

R^1 y R^2 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de C_1-C_6 hidroxialquilo, C_1-C_6 cicloalquilo y C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por fenilo;

R^9, R^{10} y R^{11} cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, o un grupo C_1-C_{12} alquilo o ciclopropilmetilo; y

cada R^{12} independientemente representa un grupo C_1-C_4 alquilo o ciclopropilmetilo;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de esta.

En el contexto de la presente especificación, a menos que de otra manera sea indicado un sustituyente de alquilo o una mitad de alquilo en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de miadesigrupos alquilo que contienen arriba hasta doce átomos de carbono incluyen grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo y n-dodecilo. Un grupo C_1-C_6 hidroxialquilo comprenderá por lo menos un grupo hidroxilo (por ejemplo uno, dos o tres grupos hidroxilo) los cuales pueden ser unidos a un átomo interno o terminal de carbono de la cadena de alquilo. Similarmente, un grupo carboxi-sustituido C_1-C_6 alcoxi el cual comprenderá por lo menos un grupo carboxilo (por ejemplo uno, dos o tres grupos carboxilo) los cuales pueden ser unidos a un átomo de carbono interno o terminal de la cadena de alquilo. Un grupo C_1-C_6 haloalquilo o C_1-C_6 haloalcoxi comprenderá por lo menos un átomo de alquilo (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno independientemente seleccionados de fluoro, cloro, bromo y yodo) el cual puede ser unido a un átomo de carbono interno o terminal de la cadena de alquilo. Un grupo haloalquilo comprenderá desde 1 hasta 5 átomos de halógeno independientemente seleccionados de fluoro, cloro, bromo y yodo. Un grupo C_7-C_{18} alquilbencilo comprenderá por lo menos un grupo C_1-C_6 alquilo (por ejemplo uno, dos o tres grupos C_1-C_6 alquilo) unidos al anillo fenilo de la mitad de bencilo. Si hay más de un

grupo C_1-C_6 alquilo unido al anillo fenilo, los grupos pueden ser los *mismos o diferentes*. En un grupo sustituyente de C_1-C_6 alcoxicarbonilpiperazinilo, la mitad de piperazinilo está unida a través de un átomo de nitrógeno a la mitad de carbonilo. Cuanto T representa $C(O)NR^9$ debería entenderse que el átomo de nitrógeno está unido directamente al anillo heterocíclico membrado –6 en la fórmula (I).

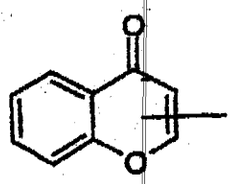
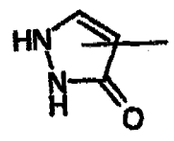
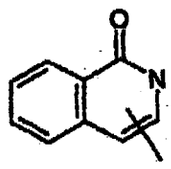
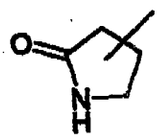
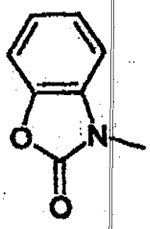
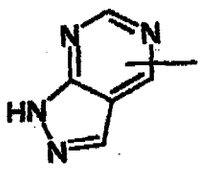
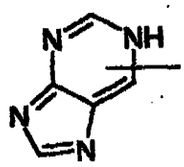
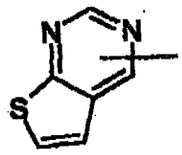
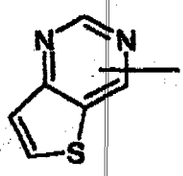
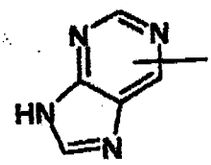
El grupo R^1 puede representar un grupo C_1-C_{12}, preferiblemente C_1-C_{10}, más preferiblemente C_1-C_6, alquilo opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes independientemente seleccionados de ciano, hidróxilo, C_1-C_6, preferiblemente C_1-C_4, alcoxi, C_1-C_6, preferiblemente C_1-C_4, alquiltio y C_1-C_6 alcoxicarbonilo, preferiblemente C_1-C_4 alcoxicarbonilo.

El grupo R^1 puede alternativamente representar un sistema de anillo no saturado o saturado 10-membrado hasta 3- el cual opcionalmente comprende uno o dos átomos de anillo de carbono que forman grupos carbonilo y los cuales opcionalmente además comprenden uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de sistemas de anillo que pueden ser usados los cuales pueden ser monocíclicos o policíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, pirazolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, quinolinilo (por ejemplo 2-quinolinilo, 3-quinolinilo o 4-quinolinilo), piridinilo (por ejemplo 2-piridinilo, 3-piridinilo o 4-piridinilo), 1,3-benzodioxolilo, tiazolilo, bencimidazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo 1,2,4-oxadiazolilo), triazolilo (tal como 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo), benzotiazolilo, pirimidinilo (por ejemplo 2-pirimidinilo o 4-pirimidinilo), benzotienilo,

grupo C_1-C_6 alquilo unido al anillo fenilo, los grupos pueden ser los mismos o diferentes. En un grupo sustituyente de C_1-C_6 alcoxicarbonilpiperazinilo la mitad de piperazinilo está unida a través de un átomo de nitrógeno a la mitad de carbonilo. Cuando T represente $C(O)NR^5$ debería entenderse que el átomo de nitrógeno está unido directamente al anillo heterocíclico mostrado en la fórmula (I).

El grupo R^1 puede representar un grupo C_1-C_{10}, preferiblemente C_1-C_6, más preferiblemente C_1-C_4, alquilo opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes independientemente seleccionados de ciano, hidroxilo, C_1-C_6 preferiblemente C_1-C_4, alcoxi, C_1-C_6, preferiblemente C_1-C_4 alquilito y C_1-C_6 alcoxicarbonilo, preferiblemente C_1-C_4 alcoxicarbonilo.

El grupo R^1 puede alternativamente representar un sistema de anillo no saturado o saturado 10-membrado hasta 3- el cual opcionalmente comprende uno o dos átomos de anillo de carbono que forman grupos carbonilo y los cuales opcionalmente además comprenden uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de sistemas de anillo que pueden ser usados los cuales pueden ser monocíclicos o policíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, pirazolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, quinolinilo (por ejemplo 2-quinolinilo, 3-quinolinilo o 4-quinolinilo), piridinilo (por ejemplo 2-piridinilo, 3-piridinilo o 4-piridinilo), 1,3-benzodioxolilo, tiazolilo, benzimidazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo 1,2,4-oxadiazolilo), triazolilo (tal como 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo), benzotiazolilo, pirimidinilo (por ejemplo 2-pirimidinilo o 4-pirimidinilo), benzotienilo,

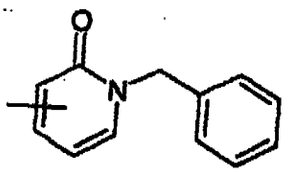











y

El sistema de anillo de R^1 puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno (por ejemplo fluoro, cloro, bromo o yodo); ciano; nitro; hidróxilo; carbóxilo; C_1-C_6, preferiblemente C_1-C_4 alquilo (especialmente metilo o etilo); C_1-C_6, preferiblemente C_1-C_4 hidroxialquilo; C_1-C_6, preferiblemente C_1-C_4, haloalquilo (por ejemplo trifluorometilo); C_1-C_6, preferiblemente C_1-C_4, alcoxi (especialmente metoxi, etoxi, n-propoxi o isopropoxi); carboxi-sustituido C_1-C_6, preferiblemente C_1-C_4, alcoxi; C_1-C_6, preferiblemente C_1-C_4, alquiltio (especialmente metiltio, etiltio, n-propiltio y tert-butiltio); C_1-C_6, preferiblemente C_1-C_4, alquiltiometilo (particularmente metiltiometilo); C_1-C_6, preferiblemente C_1-C_4, alquilcarbonilamino (especialemente metilcarbonilamino); $-N^7R^8$; $-C(O)NR^7R^8$; C_1-C_6, preferiblemente C_1-C_4, alquilcarboniloximetilo

273
269

(particularmente metilcarboniloximetilo); C_1-C_6, preferiblemente C_1-C_4, alcoxicarbonilo (especialmente metoxicarbonilo o etoxicarbonilo); C_1-C_6, preferiblemente C_1-C_4, alcoxicarbonilpirperazinilo; furilo; fenilo; piridinilo; pirazinilo; halofenilo (especialmente clorofenilo); tienilo; tienilmetilo; C_1-C_6, preferiblemente C_1-C_4, alquilbencilo (particularmente metilbencilo); y



Preferiblemente, Q representa un átomo de azufre o un grupo NH, C(O) o NHC(O).

Preferiblemente, todos los cuatro grupos X representan CH_2.

Es preferido que cada R^2 y R^3 independientemente representen un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, especialmente un átomo de hidrógeno.

R^4 y R^5 preferiblemente cada uno representa un átomo de hidrógeno.

R^6 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno (por ejemplo fluoro, cloro, bromo o yodo), amino, nitro, ciano, sulfonilo, sulfonamido, C_1-C_6, preferiblemente C_1-C_4, alquilo, C_1-C_6, preferiblemente C_1-C_4, haloalcoxi y C_1-C_6, preferiblemente C_1-C_4, alquilsulfonilo.

R^6 es más preferiblemente un grupo fenilo sustituido por halógeno.

R^7 y R^8 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de C_1-C_6, preferiblemente C_1-C_4, hidroxialquilo, C_3-C_6, cicloalquilo (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo) y C_1-C_6, preferiblemente C_1-C_4, alquilo opcionalmente sustituido por fenilo (por ejemplo uno o dos grupos fenilos).

Más preferiblemente, R^7 y R^8 cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado de C_2 hidroalquilo, ciclopropilo y C_1-C_2 alquilo opcionalmente sustituido por fenilo.

Los compuestos particularmente preferidos de la invención incluyen:

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-metilbencil)amina,

N-[4-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)fenil]acetamida

3-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)fenol,

N-[4-Cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(5-metil-2-furil)metil] amina,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-nitrobencil)amina,

N-Bencil-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-fluorobencil)amina,

N-[(2,6-Diclorobencil)-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,

N,1-Bis(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(2-piperidinilmetil)amina,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(3-metil-2-tienil)metil] amina,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(5-metil-2-tienil)metil] amina,

5-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}metil)-2-metoxifenol,

4-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)-2-nitrofenol,

3-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)-4H-cromo-4-ona,

R_5 y R_6 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de C_1-C_3, preferiblemente C_1-C_2, hidroxialquilo, C_3-C_6 cicloalquilo- (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo) y C_1-C_3, preferiblemente C_1-C_2, alquilo opcionalmente sustituido por fenilo (por ejemplo una o dos grupos fenilos).

Más preferiblemente, R_5 y R_6 cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado de C_1-C_3 alquilo, ciclopropilo, ciclopropilo y C_1-C_2 alquilo opcionalmente sustituido por fenilo

Los compuestos particularmente preferidos de la invención incluyen:

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-metilbencil)amina,

N-[4-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}metil)fenil]acetamida

3-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}metil)fenol,

N-[4-Cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(5-metil-2-furil)metil]amina,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-nitrobencil)amina,

N-Bencil-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-fluorobencil)amina,

N-[(2,6-Diclorobencil)-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,

N,1-Bis(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(2-piperidinometil)amina,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(3-metil-2-tienil)metil]amina,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(5-metil-2-tienil)metil]amina,

3-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}metil)-2-metoxifenol,

4-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}metil)-2-nitrofenol,

3-{[[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}metil)-4-bromo-4-ona,

~~225~~ 271

N-[5-Cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-peridinamina,
N-[4-Cloro-1H-pirazol-3-il)metil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-peridinamina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-{[1-(4-metilbencil)-1H-pirazol-5-il]metil}amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(2-fenil-1H-imidazol-4-il)metil]amina,
N-[(2-Cloro-3-quinolinil)metil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(6-metil-2-piridinil)metil] amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(3-quinolinilmetil)amina,
[5-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}metil)-2-furil]metil acetato,
3-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-piridinilmetil)amina,
5-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)-2-nitrofenol,
N-[2-(tert-Butilsulfanil)bencil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-etilbencil)amina,
5-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)-2-ácido hidroxibenzoico,
N-(1,3-Benzodioxol-4-ilmetil)-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(5-etil-2-furil)metil] amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(2-quinolinilmetil)amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-quinolinilmetil)amina,
5-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}metil)-2-hidroxi-3-ácido metoxibenzoico,
N-[(4-Bromo-1H-pirazol-3-il)metil]-1-(3,4diclorobencil)-4-piperidinamina,
2-[2-({[3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}metil)-6-metoxifenoxi] ácido acético,

N-[3-Cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,
N-[4-Cloro-1H-pirazol-3-ilmetil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,
N-[(1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil)-N-[(1-(4-metilbencil)-1H-pirazol-5-il]metil]amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(2-fenil-1H-imidazol-4-il)metil]amina,
N-((2-Cloro-3-quinolinil)metil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(6-metil-2-piridinil)metil] amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(3-quinolinilmetil)amina,
[3-((([1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}metil)-2-furil]metil acetato,
3-((([1-(3,4-Diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)-1,3-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-piridinilmetil)amina,
5-((([1-(3,4-Diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)-2-nitrofenol,
N-[2-(terc-Butilsulfanil)bencil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-etilbencil)amina,
5-((([1-(3,4-Diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)-2-acido nidroxibenzoico,
N-[(1,3-Benzodioxol-4-ilmetil)-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(1,3-tiazol-2-ilmetil)amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(5-etil-2-furil)metil] amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(2-quinolinilmetil)amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-quinolinilmetil)amina,
5-((([1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}metil)-2-hidroxi-3-acido metoxibenzoico,
N-[(4-Bromo-1H-pirazol-3-il)metil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,
2-[2-((([3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}metil)-6-metoxifenoxi] acido acetico,

272 ~~276~~

N-[(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1-(3,4diclorobencil)-4-piperidinamina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-yodobencil)amina,
3-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)-6,7-dimetil-4H-croma-4-ona,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-isopropoxibencil)amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(1-metil-2H-benzimidazol-2-il)metil]amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(3-metilbencil)amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(3-piridinilmetil)amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(2,4-dinilmetilbencil)amina,
Etil 5-({[1-(3,4-diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)-2-metil-3-furoato,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-furamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-[3-(4-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butanamida,
2-{[5-(1-Bencil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}-
N-[1-(3,4,-Diclorobencil)-4-piperidinil]propanamida,
N-[1-(3,4,-Diclorobencil)-4-piperidinil]-6-metoxi-4-quinolinacarboxamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(2-furil)-4-quinolinacarboxamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)butanamida,
3-(1,3-Benzotiazol-2-ilsulfanil)-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]propanamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(3,5-dimetoxifenil) acetamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(2-metoxifenil) acetamida
2-[5-Cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]acetamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-[(4,6-dimetil-2-pirimidinil)sulfanil]acetamida,

N-[(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-yodobencil)amina,

3-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)-6,7-dimetil-4H-cromo-4-ona,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-isopropoxibencil)amina,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(1-metil-2H-bencimidazol-2-il)metil]amina,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(3-metilbencil)amina,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(3-piridinilmetil)amina,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(2,4-dimilmetilbencil)amina,

Etil 3-({[1-(3,4-diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)-2-metil-3-furoato,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-furamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-[3-(4-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butanamida,

2-([5-(1-Bencil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil)-

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]propanamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-8-metoxi-4-quinolinacarboxamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(2-furil)-4-quinolinacarboxamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolil)butanamida,

3-(1,3-Benzoxazol-2-ilsulfanil)-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]propanamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(3,5-dimetoxifenil)acetamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(2-metoxifenil)acetamida,

2-[5-Cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]acetamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-[(4,6-dimetil-2-pirimidinil)sulfanil]acetamida,

2-(1-Benzotiofen-3-il)-N-[1-(3,4diclorobencil)-4-piperidinil] acetamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-(3,4-dimetoxifenil) butamida,
5-Ciclohexil-N-[1-(3,4diclorobencil)-4-piperidinil]pentanamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-fluoro-2-metilbenzamida,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-(1-feniletil) ftalamida,
2-Ciclopentil-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]acetamida,
4-Cloro-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-2-nitrobenzamida,
2,2-Dicloro-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-1-metilciclopropanacarboxamida,
tert-Butil 4-[5-({[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]amino}carbonil)-2-metoxifenil]-1-piperazinacarboxilato,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-5-oxo-1-(2-tienilmetil)-3-pirrolidinacarboxamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-[2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propanamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-fluorobenzamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-metilbenzamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-metilbenzamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-(hidroximetil)benzamida,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-{2-(metilsulfanil) metil]-4-pirimidinil}-1,2- etanadiamina,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-[2-(metilsulfanil)-6-(trifluorometil)-4-pirimidinil]-1,2- etanadiamina,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-[5-metoxi-2-(metilsulfanil)-4-pirimidinil]-1,2- etanadiamina,
2-({4-[2-{[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}etil)amino]-2-pirimidinil}amino)-1-etanol,
N~4~-[2-{[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-amino}etil)-6-metil-2,4-pirimidinadiamina,
N~4~-[2-{[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-amino}etil)-N~2~,6-dimetil-2,4-pirimidinadiamina,

3-(1-Benzofuran-3-il)-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil] acetamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-(3,4-dimetoxifenil) butamida,

5-Cloronaxil-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]pentanamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-fluoro-2-metilbenzamida,

N-1--[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-2--(1-fenileti) malamida,

2-Ciclopentil-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]acetamida,

4-Cloro-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-2-nitrobenzamida,

2,2-Dicloro-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-1-metilciclopropanocarboxamida,

terl-Butil 4-[5-({[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]amino}carbonil)-2-metoxifenil]-1-piperazinacarboxilato,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-5-oxo-1-(2-tienilmetil)-3-pirrolidinacarboxamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-[2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propanamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-fluorobenzamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-metilbenzamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-metilbenzamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-(hidroximetil)benzamida,

N-1--[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-2--(2--(metilsulfanil) metil]-4-pirimidinil)-1,2- etanodiamina,

N-1--[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-2--[2-(metilsulfanil)-5-(trifluorometil)-4-pirimidinil]-1,2- etanodiamina,

N-1--[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-2--[5-metoxi-2-(metilsulfanil)-4-pirimidinil]-1,2- etanodiamina,

2-({4-[2-({1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil}amino)etil)amino]-2-pirimidinil}amino)-1-etanol,

N-4--[2-({1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil}-amino)etil)-5-metil-2,4-pirimidinadiamina,

N-4--[2-({1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil}-amino)etil)-N-2-,6-dimetil-2,4-pirimidinadiamina,

2-Cloro-N~4~-ciclopropil-N~6~-(2-{[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]amino}etil)-4,6-pirimidinadiamina,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-(4-fenil-2-pirimidinil)-1,2- etanadiamina,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-[4-(trifluorometil)-2-pirimidinil]-1,2- etanadiamina,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-[4-(propilsulfanil)-2-pirimidinil]-1,2- etanadiamina,
N~2~-[2-{[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-amino}etil)-N~4~,6-dimetil-2,4-pirimidinadiamina,
N~4~-Ciclopropil-N~2~-(2-{[1-(diclrobencil)-4-piperidinil]amino}etil-2,4-pirimidinadiamina,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,2- etanadiamina,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-[4-(3-tietil)-2-pirimidinil]-1,2- etanadiamina,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-[4-(2-tietil)-2-pirimidinil]-1,2- etanadiamina,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-[1-metil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,2- etanadiamina,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-(1H-purin-6-il)-1,2-etanadiamina,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-(5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,2-etanadiamina,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1,2-etanadiamina,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-(9-metil-9H-purin-6-il)-1,2-etanadiamina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-{[5-(trifluorometil)-2-piridinil]sulfanil}acetamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)acetamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-5-oxo-5-fenilpentanamida,
2-[2-(4-Clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]acetamida,

12

2-Cloro-N-[4-(ciclopropil-N-[5-({1-[3,4-diclorobencil]-4-piperidinil}amino)etil)-4,6-pirimidinediamina,

N-[1-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-2-(4-fenil-2-pirimidinil)-1,2-etanediamina,

N-[1-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-2-[4-(trifluorometil)-6-pirimidinil]-1,2-etanediamina,

N-[1-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-2-[4-(propilsulfanil)-2-pirimidinil]-1,2-etanediamina,

N-2-[2-{[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-amino}etil)-N-4-,6-dimetil-2,4-pirimidinadiamina,

N-4-Ciclopropil-N-2-(2-{[1-(diclorobencil)-4-piperidinil]amino}etil-2,4-pirimidinadiamina,

N-[1-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-2-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,2-etanediamina,

N-[1-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-2-[4-(3-tienil)-2-pirimidinil]-1,2-etanediamina,

N-[1-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-2-[4-(2-furil)-2-pirimidinil]-1,2-etanediamina,

N-[1-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-2-[1-metil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,2-etanediamina,

N-[1-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-2-(1H-purin-6-il)-1,2-etanediamina,

N-[1-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-2-(5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,2-etanediamina,

N-[1-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-2-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1,2-etanediamina,

N-[1-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-2-(9-metil-9H-purin-6-il)-1,2-etanediamina,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-{[5-(trifluorometil)-3-piridinil]sulfanil}acetamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)acetamida,

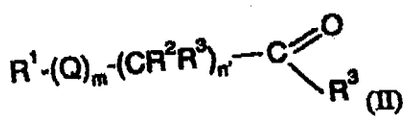
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-5-oxo-5-fenilpentanamida,

2-[2-(4-Clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]acetamida,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(fenilsulfanil)acetamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(4-fluorofenil)acetamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-[2-(2-pirazinil)-1,3-tiazol-4-il]acetamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-[(5-fenil-2-pirimidinil) sulfanil]acetamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-1H-benzimidazol-2-amina,
2-{[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}-N-(3-metoxifenil)acetamida, sal de dihidroclorida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N'-(3,4-diclorobencil)urea,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N'-(3-metoxifenil)urea, y
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-metoxibencil)amina, sal de dihidroclorida,

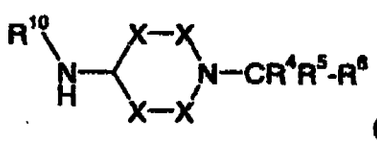
La presente invención además proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) la cual comprende:

(a) cuando n es por lo menos 1, el grupo CR^2R^3 unido directamente a T es CHR^3 y T es NR^{10}, reaccionando un compuesto de la fórmula



(II)

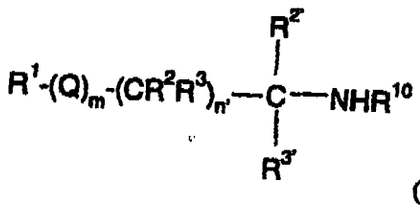
en la cual n' es 0 o un entero desde 1 hasta 3 y R^1, R^2, R^3, m y Q estan definidos en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula general



(III)

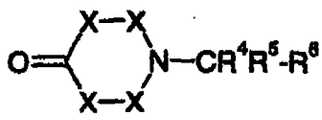
o una sal de ésta, en la cual X, R^4, R^5, R^6 y R^{10} están definidas en la fórmula (I) en la presencia de un agente de reducción; o

(b) cuando n es por lo menos 1, el grupo CR^2R^3 unido directamente a T es $C(C_1\text{-}C_4 \text{ alquilo})_2$ y T es NR^{10}, reaccionando un compuesto de la fórmula general



(IV)

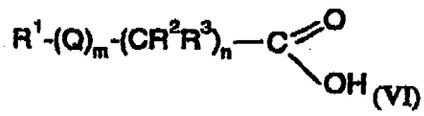
en la cual n' es 0 o un entero desde 1 hasta 3, $R^{2'}$ y $R^{3'}$ cada una independientemente representa un grupo $C_1\text{-}C_4$ alquilo, y R^1, R^2, R^3, R^{10}, m y Q están definidas en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula general



(V)

En la cual X, R^4, R^5 y R^6 están definidas en la fórmula (I), en la presencia de un agente de reducción; o

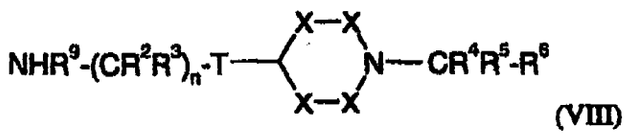
(c) cuando T es $C(O)NR^{10}$, reaccionando un compuesto de la fórmula



(VI)

en la cual R^1, R^2, R^3, Q, m y n son como se ha definido en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (III) o una sal de ésta tal como se ha definido en (a) arriba; o

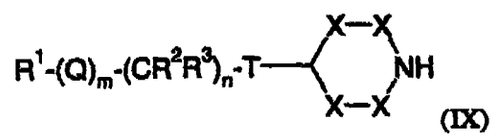
(d) cuando m es 1 y Q es NR^9, reaccionando un compuesto de la fórmula general (VII), $R^1 - L^1$, en la cual L^1 representa un grupo de partida (por ejemplo un átomo de halógeno) y R^1 es como se definió en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula general



(VIII)

o una sal de ésta, en la cual n, T, X, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^9 son como están definidas en la fórmula (I); o

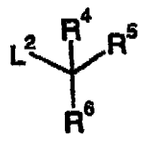
(e) cuando por lo menos una de R^4 y R^5 representan un átomo de hidrógeno, reaccionando un compuesto de la fórmula general



(IX)

o una sal de ésta, en la cual R^1, R^2, R^3, Q, m, n, X y T son como se ha definido en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula general (X), R^8 $-C(O)$ $-R^{20}$, en la cual R^{20} representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_4 alquilo y R^8 es como se ha definido en la fórmula (I), en la presencia de un agente de reducción; o

(f) reaccionando un compuesto de la fórmula (IX) tal como se definió en (e) arriba, con un compuesto de la fórmula general



(XI)

en la cual L^2 representa un grupo de partida (por ejemplo un átomo de halógeno) y R^4, R^5 y R^6 son como se ha definido en la fórmula (I); o

(g) cuando T es NR^{10}, reaccionando un compuesto de la fórmula general

$$R^1\text{-}(Q)_m\text{-}(CR^2R^3)_n - L^3$$

(XII)

en la cual L^3 representa un grupo de partida (por ejemplo un átomo de halógeno) y R^1, R^2, R^3, m, n y Q son como se ha definido en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (III) o una sal de ésta tal como se definió en (a) arriba; o

(h) cuando T es $NHC(O)NR^{10}$, reaccionando un compuesto de la fórmula general

$$R^1\text{-}(Q)_m\text{-}(CR^2R^3)_n - N{=}C{=}O$$

(XIII)

en la cual R^1, R^2, R^3, Q, m y n son como se ha definido en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (III) o una sal de ésta tal como se definió en (a) arriba;

y opcionalmente después de (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) o (h) formando una sal farmacéuticamente aceptable o soluble del compuesto de la fórmula (I) obtenida.

Los compuestos de la fórmula (II) hasta (XIII) están uno u otro comercialmente disponibles, o son conocidos en la literatura o pueden ser preparados usando técnicas conocidas.

Y se apreciará por aquellos versados en el arte que en los procesos de la presente invención ciertos grupos funcionales tales como grupos hidróxilo o amino en los reactivos de arranque o compuestos intermediarios pueden necesitar ser protegidos por grupos protectores. Además, la preparación de los compuestos de la fórmula (I) puede involucrar, en una etapa apropiada, la adición y subsiguiente remoción de uno o más grupos protectores. La protección y desprotección de grupos funcionales está descrita en 'Grupos Protectores en Química Orgánica', editada por J. W. F. McOmie, Prensa Plena (1973) y 'Grupos Protectores en Síntesis Orgánica', 2da edición, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

Ciertos compuestos de la fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Queda entendido que la invención abarca el uso de todos los isómeros ópticos y geométricos de los compuestos de la fórmula (I) y mezclas de estos incluyendo compuestos racémicos. El uso de tautómeros y mezclas de éstos también forman un aspecto de la presente invención.

Los compuestos de la invención e intermediarios pueden ser aislados de sus mezclas de reacción, y si es necesario además purificados, usando técnicas normales.

Los compuestos de la fórmula (I) tienen actividad como farmacéuticos, en particular como moduladores de actividad de receptor de quemoquina. Más particularmente, los compuestos tienen utilidad como moduladores de la actividad de receptores de quemoquina CCR1 y/o CCR3.

Los compuestos de la formula (II) hasta (XIII) estan uno u otro comercialmente disponibles, o son conocidos en la literatura o pueden ser preparados usando tecnicas conocidas.

Y se apreciara por supuesto versados en el arte que en los procesos de la presente invencion ciertos grupos funcionales tales como grupos hidroxilo o amino en los reactivos de arranque o compuestos intermediarios pueden necesitar ser protegidos por grupos protectores. Ademas, la preparacion de los compuestos de la formula (I) puede involucrar, en una etapa apropiada, la adicion y subsiguiente remocion de uno o mas grupos protectores. La proteccion y desproteccion de grupos funcionales esta descrita en 'Grupos Protectores en Quimica Organica' editada por J. W. F. McOmie, Prensa Plena (1973) y 'Grupos Protectores en Sintesis Organica' 2da edicion, T. W. Greene y P. G. M Wuts, Wiley Interscience (1991).

Ciertos compuestos de la formula (I) son capaces de existir en formas estereoisomericas. Queda entendido que la invencion abarca el uso de todos los isomeros opticos y geometricos de los compuestos de la formula (I) y mezclas de estos incluyendo compuestos racemicos. El uso de tautomeros y mezclas de estos tambien forman un aspecto de la presente invencion.

Los compuestos de la invencion e intermediarios pueden ser aislados de sus mezclas de reaccion, y si es necesario ademas purificados, usando tecnicas normales.

Los compuestos de la formula (I) tienen actividad cumo-farmaceuticos, en particular como moduladores de actividad de receptor de quemoquina. Mas particularmente, los compuestos tienen utilidad como moduladores de la actividad de receptores de quemoquina CCR1 y/o CCR3.

Una aspecto más de la invención involucra el uso de un compuesto de la fórmula general (I) en el tratamiento de condiciones o enfermedades en las cuales la modulación de la actividad de receptor de quemoquina es benéfica.

Además, los compuestos de la fórmula general (I) pueden ser usados en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas y proliferativas, inflamatorias, autoinmunes y enfermedades inmunológicamente mediadas incluyendo el rechazo de órganos o tejidos transplantados y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Los ejemplos de esas condiciones incluyen:

(1) (**el tracto respiratorio**) enfermedades obstructivas transportadas por el aire incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); asma, tal como asma de polvo y extrinseca, intrinseca, alérgica, bronquial, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardía y hipersensibilidad transportada por aire); bronquitis, rinitis artrópica, alérgica, aguda y rinitis crónica incluyendo rinitis caseosa, rinitis hipertrópica, rinitis purulenta, rinitis "sicca" y rinitis medicamentosa; rinitis membranosa incluyendo crupal, fibrinosa y rinitis pseudomembranosa y rinitis escrofulosa; rinitis estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre de heno) y rinitis vasomotor; sarcoidosis, enfermedades relacionadas y pulmonar del granjero, pulmonar fibroidea, y neumonía intersticial y diopática.

(2) (**hueso y uniones**) artritis reumatoide, osteoartritis, espondiloartropatías negativas (incluyendo espondilitis anquilosis, artritis soriática y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren y esclerosis sistémica;

(3) (**piel**) soriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto y otras dermatidas eczematosa, dermatitis ceborrética, planus de Lichen, Pemphigus, Pemphigus de buloso, epidermolisis bulosa,

Una aspecto más de la invención involucra el uso de un compuesto de la fórmula general (I) en el tratamiento de condiciones o enfermedades en las cuales la modulación de la actividad de receptor de quemoquina es benéfica.

Además los compuestos de la fórmula general (I) pueden ser usados en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas y proliferativas, inflamatorias, autoinmunes y enfermedades inmunológicamente mediadas incluyendo el rechazo de órganos o tejidos transplantados y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Los ejemplos de esas condiciones incluyen:

(1) (el tracto respiratorio) enfermedades obstructivas transportadas por el aire incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); asma, tal como asma de polvo y exógenos, intrínseca, alérgica, bronquial, particularmente asma crónica o invetarada (por ejemplo asma tardía y hiperresponsibilidad transportadas por aire), bronquitis, tinitis atrófica, alérgica, aguda y tinitis crónica incluyendo tinitis caseosa, tinitis hipertrópica, tinitis purulenta, tinitis "sicca" y tinitis medicamentosa, tinitis membranosa incluyendo crupal, fibrinosa y tinitis pseudomembranosa y tinitis escrotulosa, tinitis estacional incluyendo tinitis nerviosa (fiebre de heno) y tinitis vasomotor, sarcoidosis, enfermedades relacionadas y pulmonar del granjero pulmonar fibroides y neumonía intersticial y diopática.

(2) (huesos y uniones) artritis reumatoide, osteoartritis, espondiloartropatías negativas (incluyendo espondilitis anquilosis, artritis soriática y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren y esclerosis sistemica.

(3) (piel) soriasis, dermatitis alopica, dermatitis por contacto y otras dermatidas eczematosa, dermatitis seborreica planus de Lichen, Pemphigus, Pemphigus de bulosa, epidermolisis bulosa,

urticaria, angiodermas, vasculitidas, eritemas, eosinofilias cutáneas, uveitis, Alopecia areata y conjuntivitis vernal;

(4) (**tracto grastrointestinal**) enfermedad Celiaca, proctitis, gastro-enteritis eosinopilica, mastositosis, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome irritable del intestino, colitis ulcerativa, alergias relacionadas con la comida las cuales tienen efectos remotos del intestino, por ejemplo, migraina, rinitis y eczema;

(5) (**otros tejidos y enfermedad sistémica**) esclerosis múltiple, arteroesclerosis, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), lupus eritematoso, lupus sistémico, eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, miastenia gravis, diabetes tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eusinofilia, síndrome hiper IgE, lepra lepromatosa, síndrome "sezary" y trombositopenia purpura idiopática; y

(6) (**rechazo de tejido de la misma especie**) siguiente agudo y crónico, por ejemplo, transplante de riñón, corazón, higado, pulmón, tuétano del hueso, piel y córnea; e injerto crónico contra enfermedad huésped.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o soluble de ésta, tal como se definió aquí anteriormente para uso en terapia.

En un aspecto más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal famacéuticamente aceptable o soluble de ésta, tal como se definió aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que alla indicaciones especificas a lo contrario. Los términos "terapéuticos" y "terapéuticamente" deberían ser construidos por consiguiente.

úlceras, uveítis, Alopecia areata y conjuntivitis vernal.

(4) (trato gastrointestinal) enfermedad Celiaca, proctitis, gastro-enteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome irritable del intestino, colitis ulcerativa, alergias relacionadas con la comida las cuales tienen efectos remotos del intestino, por ejemplo migraña, rinitis y eczema;

(5) (otros tejidos y enfermedad sistemica) esclerosis multiple, arteriosclerosis, Síndrome de inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), lupus eritematoso, lupus sistemico, eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, miastenia gravis, diabetes tipo I, síndrome nefrotico, fascitis eosinofilia, síndrome hiper IgE, lepra lepromatosa, síndrome "sezary" y trombocitopenia purpura idiopática, y

(6) (rechazo de tejido de la misma especie) siguiente agudo y crónico, por ejemplo, transplante de riñon, corazon, higado, pulmón, usando del nuseo, piel y cornea, e injerto crónico contra enfermedad huesped.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de la formula (I), o una sal farmaceuticamente aceptable o soluble de esta, tal como se definió aquí anteriormente para uso en terapia.

En un aspecto más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la formula (I), o una sal farmaceuticamente aceptable o soluble de esta, tal como se definió aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que alla indicaciones especificas a lo contrario. Los terminos "terapeutico" y "terapeuticamente" deberían ser construidos por consiguiente.

286
282

Se espera que la profilaxis sea particularmente pertinente para el tratamiento de personas quienes han sufrido un episodio previo de, o son de otra manera considerados estar en riesgo incrementado de, la enfermedad o condición en cuestión. Las personas a riesgo de desarrollar una enfermedad particular o condición generalmente incluyen aquellos que tienen una historia familiar de la enfermedad o condición, o aquellos quienes han sido identificados por prueba genética o selección para ser particularmente susceptible para desarrollar la enfermedad o condición.

La invención también proporciona un método de tratar una enfermedad inflamatoria en una persona que sufre de, o a riesgo de, dicha enfermedad, la cual comprende la administración a la persona de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o soluble de ésta, tal como se definió aquí anteriormente.

Para los usos terapéuticos arriba mencionados la dosificación administrada, por consiguiente, variará con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el desorden indicado.

Los compuestos de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables y solubles de éstas pueden ser usados sobre sí mismos, pero generalmente serán administrados en la forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto/sal, soluble de la fórmula (I) (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante farmacéuticamente aceptable, diluyente o portador. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica preferiblemente comprenderá desde 0.05 hasta 99 %w (porciento por peso), más preferiblemente desde 0.05 hasta 80 %w, aun más preferiblemente desde 0.10 hasta 70 %w, y aun más preferiblemente desde 0.10 hasta 50 %w, de ingrediente activo, todos los porcentajes por peso estando basados sobre la composición total.

Se espera que la profilaxis sea particularmente pertinente para el tratamiento de personas quienes han sufrido un episodio previo de o son de otra manera consideradas estar en riesgo incrementado de la enfermedad o condición en cuestión. Las personas a riesgo de desarrollar una enfermedad particular o condición generalmente incluyen aquellos que tienen una historia familiar de la enfermedad o condición, o aquellas quienes han sido identificados por prueba genética o selección para ser particularmente susceptible para desarrollar la enfermedad o condición

La invención también proporciona un método de tratar una enfermedad inflamatoria en una persona que sufre de, o a riesgo de dicha enfermedad, la cual comprende la administración a la persona de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o soluble de esta, tal como se definió aquí anteriormente.

Para los usos terapéuticos arriba mencionados la dosificación administrada, por consiguiente, variará con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el desorden indicado

Las composiciones de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables y solubles de estas pueden ser usados sobre sí mismas pero generalmente serán administrados en la forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto(as), soluble de la fórmula (I) (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante farmacéuticamente aceptable, diluyente o portador. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica preferiblemente comprenderá desde 0.05 hasta 99 %w (porciento por peso), más preferiblemente desde 0.05 hasta 80 %w, aun más preferiblemente desde 0.10 hasta 70 %w, y aun más preferiblemente desde 0.10 hasta 50 %w, de ingrediente activo todos los porcentajes por peso estando basados sobre la composición total.

~~207~~
283

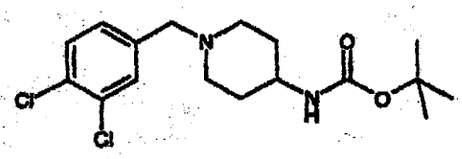
La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o soluble de ésta, tal como se definió aquí anteriormente, en asociación con un adyuvante farmacéuticamente aceptable, diluyente o portador.

La invención además proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención la cual comprende mezclar un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o soluble de ésta, tal como se definió aquí anteriormente, con un adyuvante farmacéuticamente aceptable, diluyente o portador.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas tópicamente (por ejemplo para el pulmón y/o transportadas por el aire o para la piel) en la forma de soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano y formulaciones de polvo seco; o sistémicamente, por ejemplo por administración oral en la forma de tabletas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o por administración parenteral en la forma de soluciones o suspensiones, o por administración subcutánea o por administración rectal en la forma de supositorios o transdérmicamente.

La presente invención será además explicada por referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos.

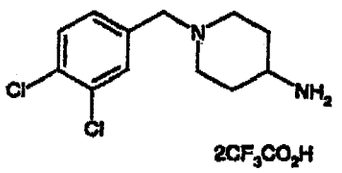
Ejemplo 1-47
(I) tert-Butilo 1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinilcarbamato



Triacetoxiborohidruro de sodio (6 g) fue agregado a una solución agitada de 3,4-diclorobenzaldeido (4.2 g) y 1,1-dimetiletil-4-

piperidinil carbamato (4 g) en diclorometano (50 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiental durante 4h entonces partidas entre acetato de etilo e hidrogencarbonato de sodio acuoso. La capa orgánica fue lavada con agua, secada y evaporada bajo presión reducida. El residuo fue triturado con éter para dar un sólido blanco (3.5 g). Usado directamente.

(ii) 1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinamina, sal de di-trifluoroacetato



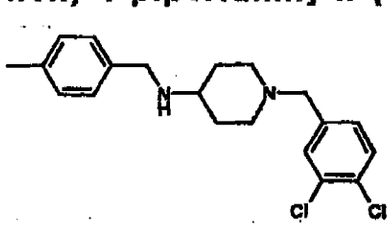
El producto de la etapa (i) (3.5 g) fue tratado con ácido trifluoroacético (10ml) en diclorometano (40ml). Después de 72h, la solución fue evaporada, el residuo triturado con éter y el sólido (4.3 g) recogido.
MS: APCI (+ve) 259/61 (M+1)

(iii) Ejemplo 1-47

Elproducto de la etapa (ii) (2mg), el apropiado aldeido (2 equivalentes), triacetoxiborohidruro de sodio (3 equivalentes) y diisopropiletilamina (2 equivalentes) en acetonitrilo (0.08ml) y 1-metil-2-pirrolidinona (0.2ml) fue dejado a temperatura ambientla durante 24h. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secamiento y el residuo fue disuelto en dimetilsulfóxido (0.4ml).

Ejemplo 1

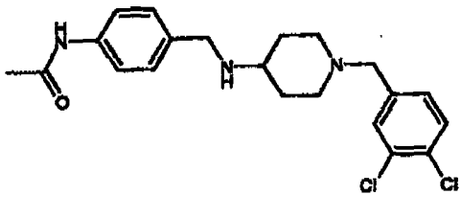
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-metilbencil)amina



MS: APCI (+ve) 363 (M+1)

Ejemplo 2

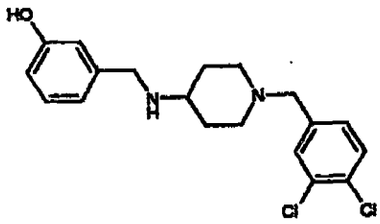
N-[4-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)fenil] acetamida



MS: APCI (+ve) 406 (M+1)

Ejemplo 3

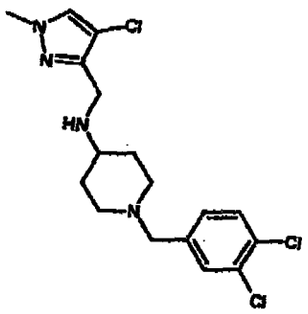
3-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)fenol



MS: APCI (+ve) 363 (M+1)

Ejemplo 4

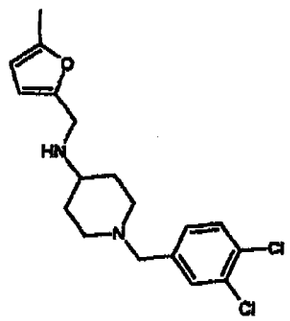
N-[4-Cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina



MS: APCI (+ve) 389 (M+1)

Ejemplo 5

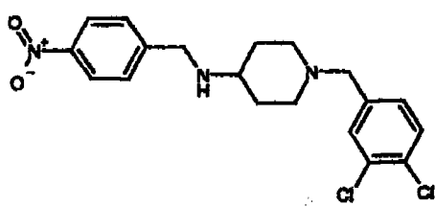
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(5-metil-2-furil)metil] amina



MS: APCI (+ve) 353 (M+1)

Ejemplo 6

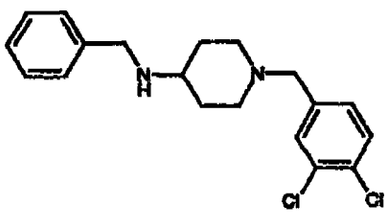
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-nitrobencil)amina



MS: APCI (+ve) 394 (M+1)

Ejemplo 7

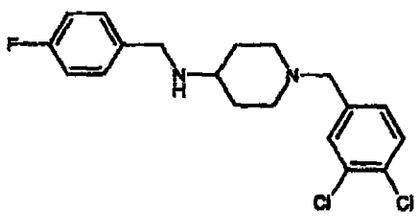
N-Bencil-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina



MS: APCI (+ve) 349 (M+1)

Ejemplo 8

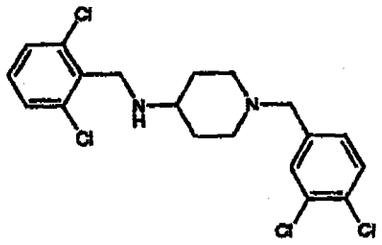
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-fluorobencil)amina



MS: APCI (+ve) 367 (M+1)

Ejemplo 9

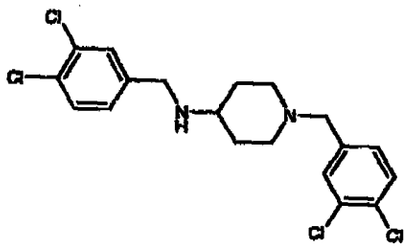
N-[(2,6-Diclorobencil)-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina



MS: APCI (+ve) 419 (M+1)

Ejemplo 10

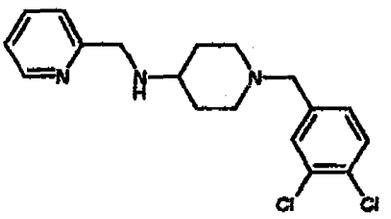
N,1-Bis(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina



MS: APCI (+ve) 419 (M+1)

Ejemplo 11

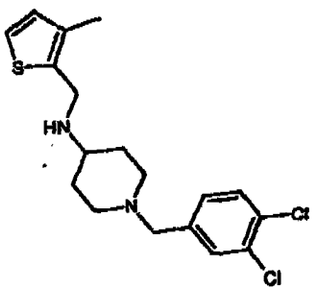
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(2-piperidinilmetil) amina



MS: APCI (+ve) 350 (M+1)

Ejemplo 12

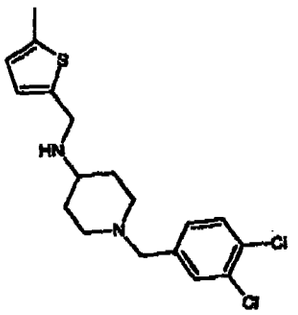
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(3-metil-2-tienil)metil] amina



MS: APCI (+ve) 369 (M+1)

Ejemplo 13

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(5-metil-2-tienil)metil] amina

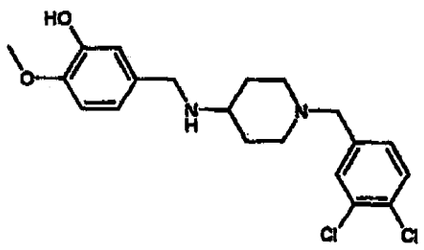


MS: APCI (+ve) 369 (M+1)

~~293~~
289

Ejemplo 14

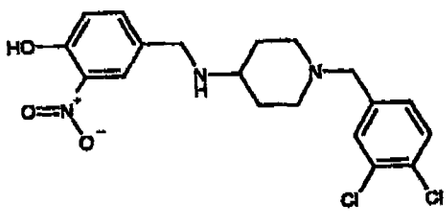
5-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}metil)-2-metoxifenol



MS: APCI (+ve) 395 (M+1)

Ejemplo 15

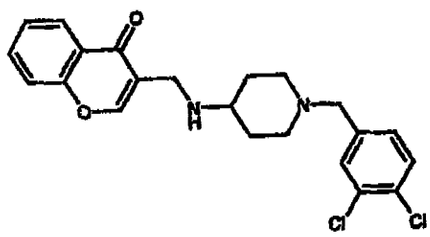
4-({[1-(3,4,-Diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)-2-nitrofenol



MS: APCI (+ve) 410 (M+1)

Ejemplo 16

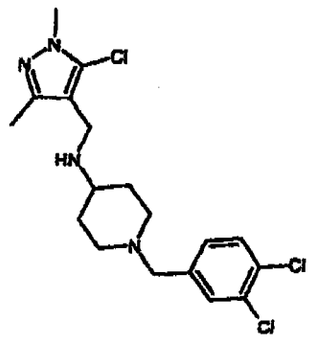
3-({[1-(3,4,-Diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)-4H-cromo-4-ona



MS: APCI (+ve) 417 (M+1)

Ejemplo 17

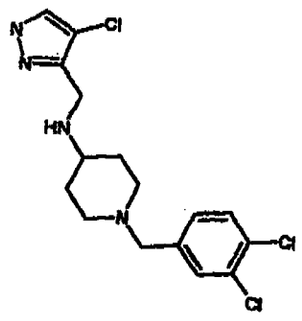
N-[5-Cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-(3,4-diclorobencil) -4-peridinamina



MS: APCI (+ve) 403 (M+1)

Ejemplo 18

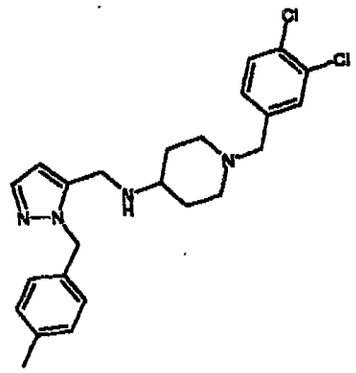
N-[4-Cloro-1H-pirazol-3-il)metil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-peridinamina



MS: APCI (+ve) 373 (M+1)

Ejemplo 19

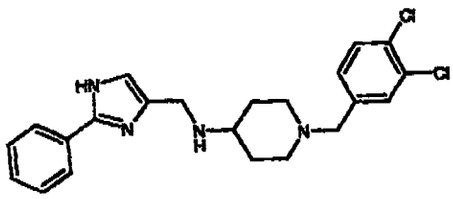
N-[1-(3,4,-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-{[1-(4-metilbencil)-1H-pirazol-5-il]metil}amina



MS: APCI (+ve) 443 (M+1)

Ejemplo 20

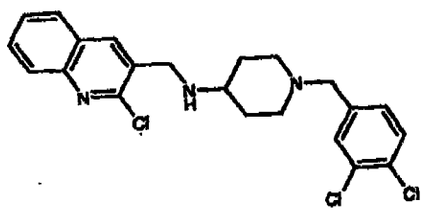
N-[1-(3,4,-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(2-fenil-1H-imidazol-4-il)metil]amina



MS: APCI (+ve) 414 (M+1)

Ejemplo 21

N-[(2-Cloro-3-quinolinil)metil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina

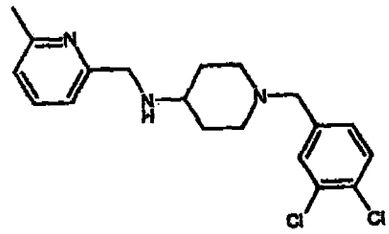


MS: APCI (+ve) 434 (M+1)

Ejemplo 22

296
292

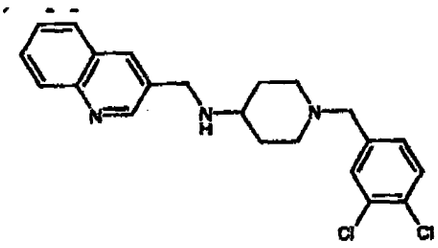
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(6-metil-2-piridinil)metil] amina



MS: APCI (+ve) 364 (M+1)

Ejemplo 23

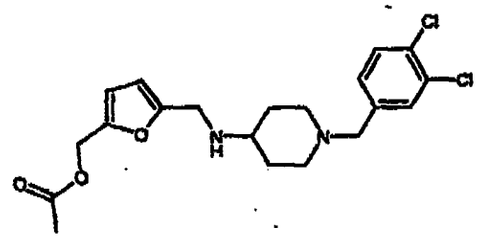
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(3-quinolinilmetil) amina



MS: APCI (+ve) 400 (M+1)

Ejemplo 24

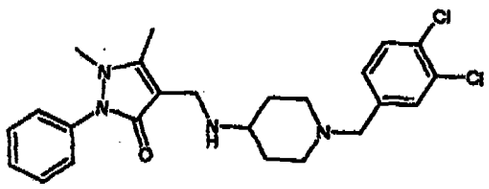
[5-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}metil)-2-furil]metil acetato



MS: APCI (+ve) 411 (M+1)

Ejemplo 25

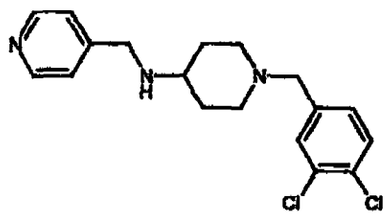
3-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



MS: APCI (+ve) 459 (M+1)

Ejemplo 26

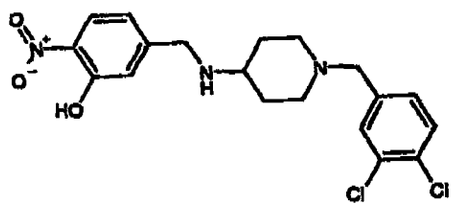
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-piridinilmetil)amina



MS: APCI (+ve) 350 (M+1)

Ejemplo 27

5-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)-2-nitrofenol

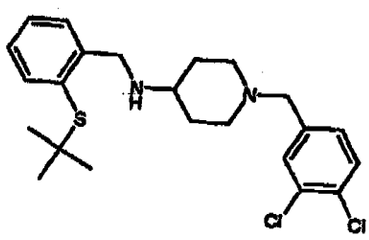


MS: APCI (+ve) 410 (M+1)

Ejemplo 28

~~298~~ 294

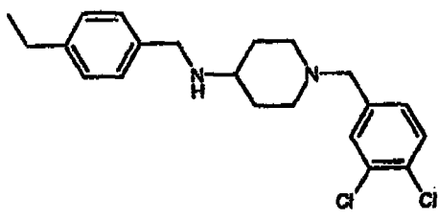
N-[2-(tert-Butilsulfanil)bencil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina



MS: APCI (+ve) 437 (M+1)

Ejemplo 29

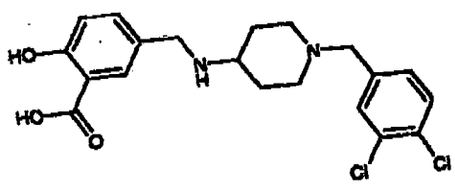
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-etilbencil)amina



MS: APCI (+ve) 377 (M+1)

Ejemplo 30

5-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)-2-ácido hidroxibenzoico

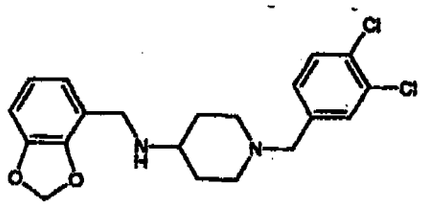


MS: APCI (+ve) 409 (M+1)

295 299

Ejemplo 31

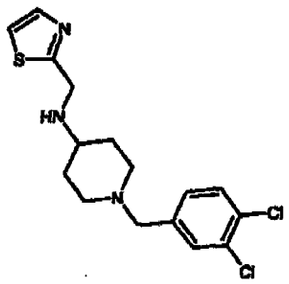
N-(1,3-Benzodioxol-4-ilmetil)-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina



MS: APCI (+ve) 393 (M+1)

Ejemplo 32

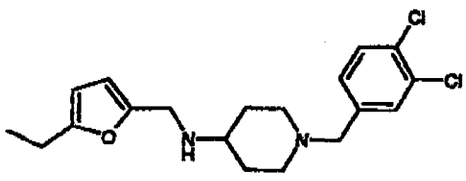
N-[1-(3,4,-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)amina



MS: APCI (+ve) 356 (M+1)

Ejemplo 33

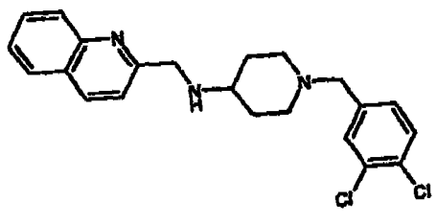
N-[1-(3,4,-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(5-etil-2-furil)metil] amina



MS: APCI (+ve) 367 (M+1)

Ejemplo 34

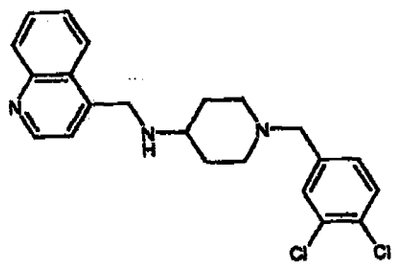
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(2-quinolinilmetil) amina



MS: APCI (+ve) 400 (M+1)

Ejemplo 35

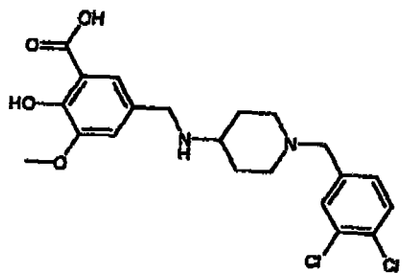
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-quinolinilmetil) amina



MS: APCI (+ve) 400 (M+1)

Ejemplo 36

5-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}metil)-2-hidroxi-3-ácido metoxibenzoico

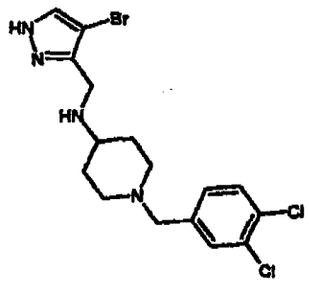


MS: APCI (+ve) 439 (M+1)

297 301

Ejemplo 37

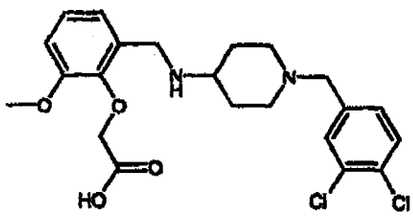
N-[(4-Bromo-1H-pirazol-3-il)metil]-1-(3,4diclorobencil)-4-piperidinamina



MS: APCI (+ve) 419 (M+1)

Ejemplo 38

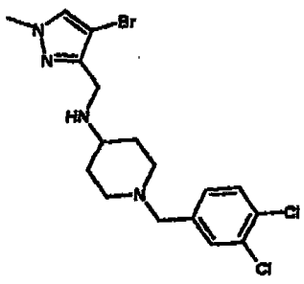
2-[2-({[3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino)metil)-6-metoxifenoxi] ácido acético



MS: APCI (+ve) 453 (M+1)

Ejemplo 39

N-[(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1-(3,4diclorobencil)-4-piperidinamina

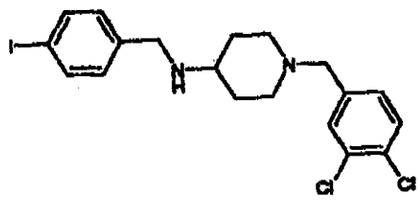


298 302

MS: APCI (+ve) 433 (M+1)

Ejemplo 40

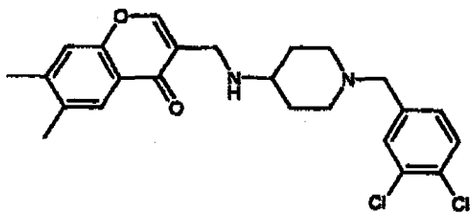
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-yodobencil)amina



MS: APCI (+ve) 475 (M+1)

Ejemplo 41

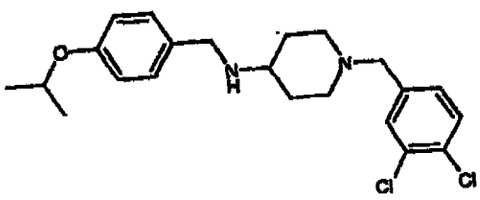
3-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)-6,7-dimetil-4H-croma-4-ona



MS: APCI (+ve) 445 (M+1)

Ejemplo 42

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-isopropoxibencil) amina

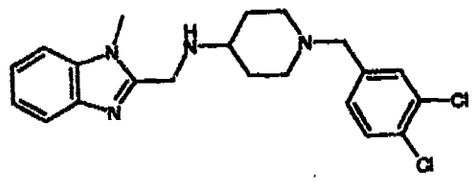


249 ~~305~~

MS: APCI (+ve) 407 (M+1)

Ejemplo 43

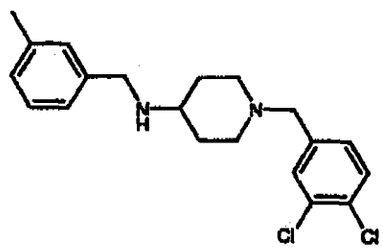
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(1-metil-2H-benzimidazol-2-il)metil]amina



MS: APCI (+ve) 403 (M+1)

Ejemplo 44

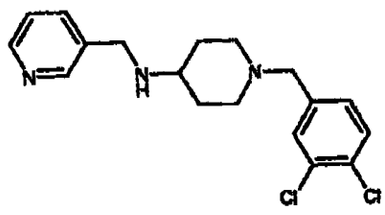
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(3-metilbencil)amina



MS: APCI (+ve) 363 (M+1)

Ejemplo 45

N-[1-(3,4,-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(3-piridinilmetil)amina

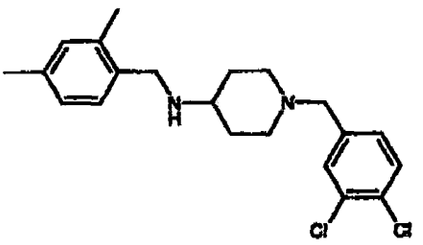


MS: APCI (+ve) 350 (M+1)

300-304

Ejemplo 46

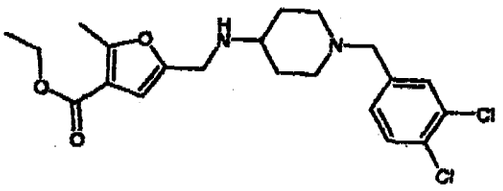
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(2,4-dinilmetilbencil) amina



MS: APCI (+ve) 377 (M+1)

Ejemplo 47

Etil 5-({[1-(3,4-diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)-2-metil-3-furoato



MS: APCI (+ve) 425 (M+1)

Ejemplos 48-73

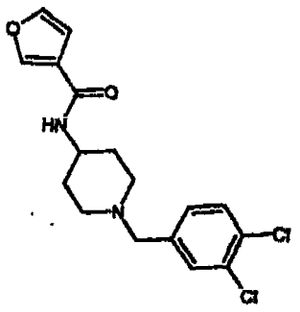
(I) Ejemplos 48-73

Bromo-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato (2 *equiv*) *fue* agregado a una solución del producto del Ejemplo 1 etapa (ii) (sal de hidroclururo) (1 mg), el apropiado ácido (2 equivalentes) y diisopropiletilamina (5 equivalentes) en dimetil formamida (0.17ml) y fue dejado a temperatura ambiental durante 24h. La mezcla de *reacción fue evaporada hasta secamiento* y el *residuo* disuelto *en* dimetilsulfóxido (0.3ml).

301

Ejemplo 48

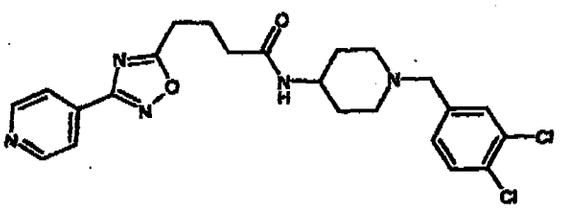
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-furamida



MS: APCI (+ve) 353 (M+1)

Ejemplo 49

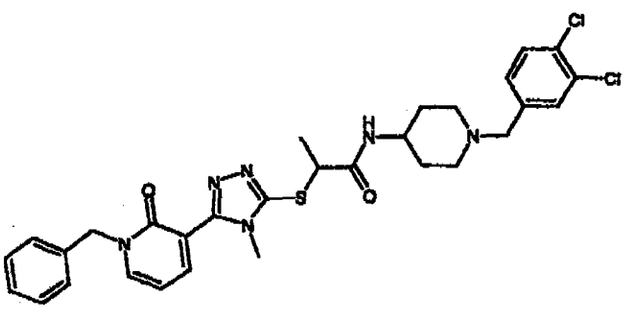
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-[3-(4-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butanamida



MS: APCI (+ve) 474 (M+1)

Ejemplo 50

2-{[5-(1-Bencil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil] propanamida

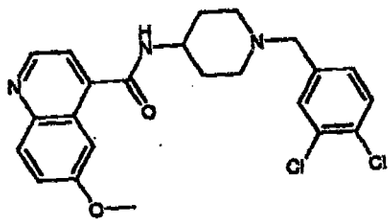


306
302

MS: APCI (+ve) 611 (M+1)

Ejemplo 51

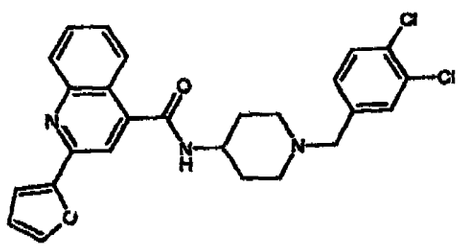
N-[1-(3,4,-Diclorobencil)-4-piperidinil]-6-metoxi-4-quinolinacarboxamida



MS: APCI (+ve) 444 (M+1)

Ejemplo 52

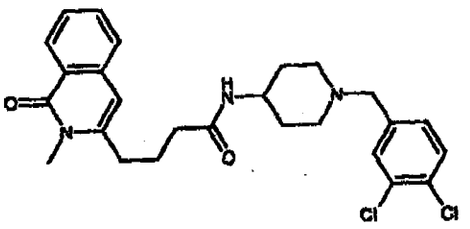
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(2-furil)-4-quinolinacarboxamida



MS: APCI (+ve) 480 (M+1)

Ejemplo 53

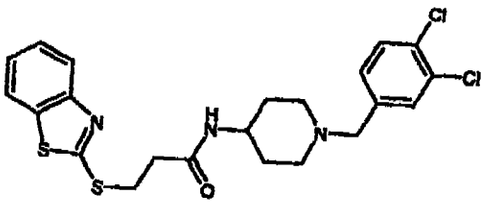
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)butanamida



MS: APCI (+ve) 486 (M+1)

Ejemplo 54

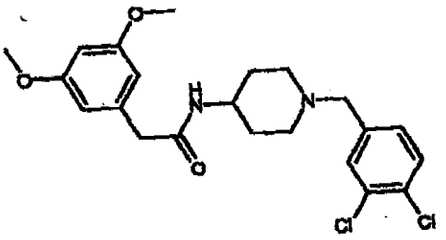
3-(1,3-Benzotiazol-2-ilsulfanil)-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]propanamida



MS: APCI (+ve) 480 (M+1)

Ejemplo 55

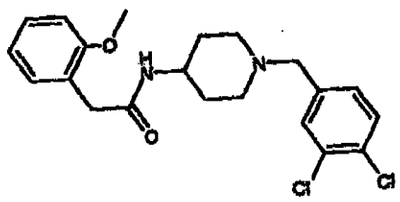
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(3,5-dimetoxifenil) acetamida



MS: APCI (+ve) 437 (M+1)

Ejemplo 56

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(2-metoxifenil) acetamida

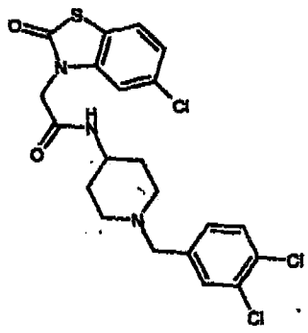


MS: APCI (+ve) 407 (M+1)

Ejemplo 57

Ejemplo 57

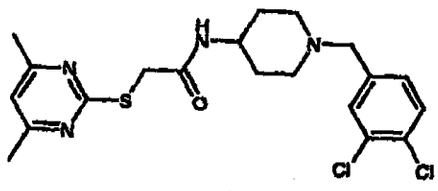
2-[5-Cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]acetamida



MS: APCI (+ve) 486 (M+1)

Ejemplo 58

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-[(4,6-dimetil-2-pirimidinil)sulfanil]acetamida

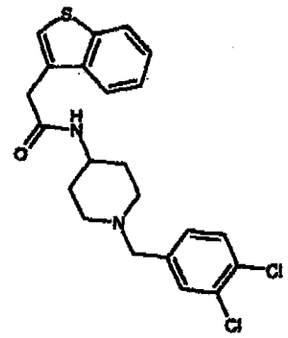


305-309

MS: APCI (+ve) 439 (M+1)

Ejemplo 59

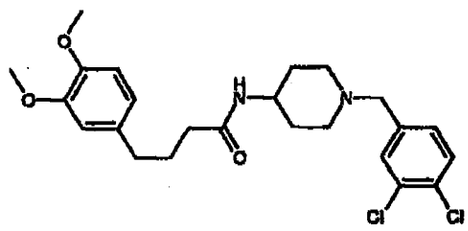
2-(1-Benzotiofen-3-il)-N-[1-(3,4diclorobencil)-4-piperidinil] acetamida



MS: APCI (+ve) 433 (M+1)

Ejemplo 60

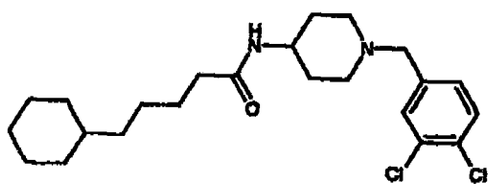
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-(3,4-dimetoxifenil) butamida



MS: APCI (+ve) 465 (M+1)

Ejemplo 61

5-Ciclohexil-N-[1-(3,4diclorobencil)-4-piperidinil]pentanamida

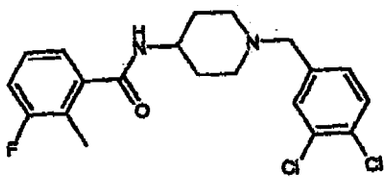


306 ~~340~~

MS: APCI (+ve) 465 (M+1)

Ejemplo 62

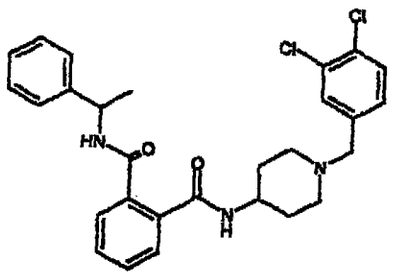
N-[1-(3,4,-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-fluoro-2-metilbenzamida



MS: APCI (+ve) 395 (M+1)

Ejemplo 63

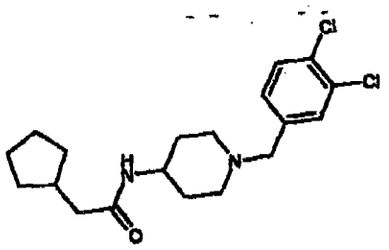
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-(1-feniletil) ftalamida



MS: APCI (+ve) 510 (M+1)

Ejemplo 64

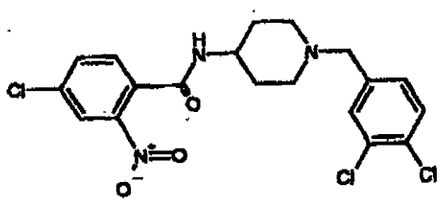
2-Ciclopentil-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]acetamida



MS: APCI (+ve) 510 (M+1)

Ejemplo 65

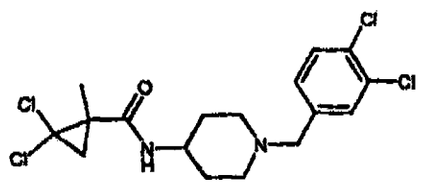
4-Cloro-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-2-nitrobenzamida



MS: APCI (+ve) 444 (M+1)

Ejemplo 66

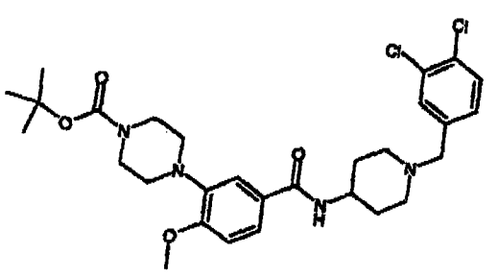
2,2-Dicloro-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-1-metilciclopropanacarboxamida



MS: APCI (+ve) 411 (M+1)

Ejemplo 67

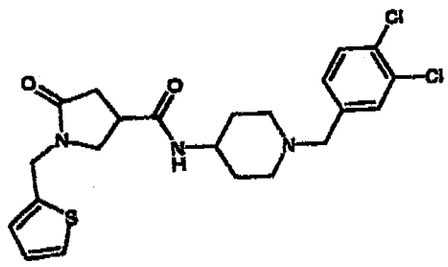
tert-Butil 4-[5-({[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]amino} carbonil)-2-metoxifenil]-1-piperazinacarboxilato



MS: APCI (+ve) 577 (M+1)

Ejemplo 68

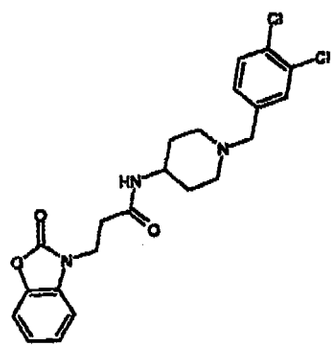
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-5-oxo-1-(2-tienilmetil)-3-pirrolidinacarboxamida



MS: APCI(+ve) 466 (M+1)

Ejemplo 69

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-[2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propanamida

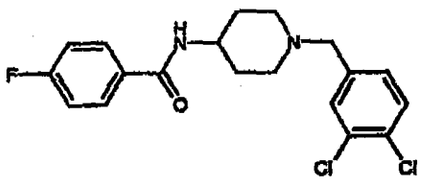


MS: APCI(+ve) 448 (M+1)

304 315

Ejemplo 70

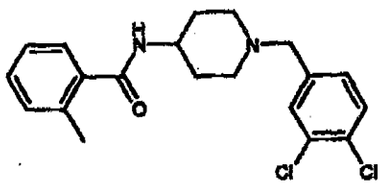
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-fluorobenzamida



MS: APCI(+ve) 381 (M+1)

Ejemplo 71

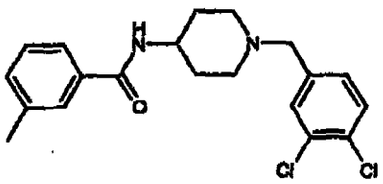
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-metilbenzamida



MS: APCI(+ve) 377 (M+1)

Ejemplo 72

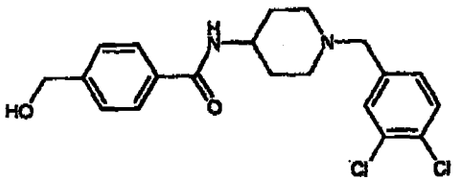
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-metilbenzamida



MS: APCI(+ve) 377 (M+1)

Ejemplo 73

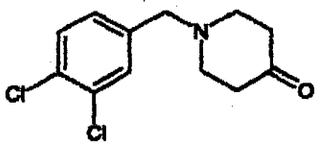
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-(hidroximetil)benzamida



MS: APCI(+ve) 466 (M+1)

Ejemplo 74-93

(i) 1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinona

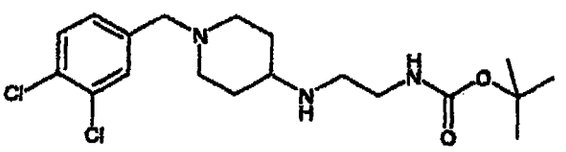


Una solución de 3,4-diclorobencil cloruro (2.8ml), 4-quetopiperidina de monohidrato de hidrocloruro y trietilamina (8ml)) en dimetilformamida (30ml) fue agitada a temperatura ambiental durante 20h. La mezcla fue partida entre agua y acetato de etilo, la capa orgánica secada y evaporada bajo presión reducida. La purificación fue por elusión de cromatografía con 40-50% de etilo acetato/isohexano. Rindió 2.1g.

MS: APCI(+ve) 258/60 (M+1)

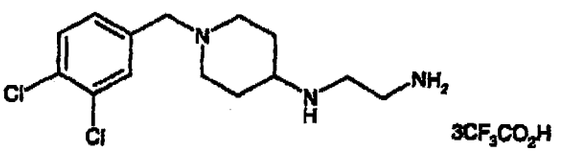
311

(ii) tert-Butil- 2-{[1-(3,4-diclorbencil)-4-piperidinil]amino} etilcarbamato



Una solución del producto de la etapa (i) (1.61g), N-(tert-butoxicarbonil)-etilenodiamina (1g) y triacetoxiborohidruro de sodio (2.12 g) en diclorometano (20ml) fua agitada a temperatura ambiental durante 3h. La mezcla fue partida entre agua y acetato de etilo, la capa orgánica secada y evaporada bajo presión reducida. Rindión 1.28g.
MS: APCI(+ve) 402/4 (M+1)

(iii) N-1-[1-(3,4Diclorobencil)-4-piperidinil]-1,2-etanadiamina, sal de trifluoroacetato



El producto de la etapa (ii) (1.28g) fue tratado con ácido trifluoroacético (5ml) en diclorometano (10ml). Después de 20h, la solución fue evaporada, el residuo triturado con éter y el sólido (1.62g) recogido.
MS: APCI(+ve) 302/4 (M+1)

(iv) Ejemplo 74-93

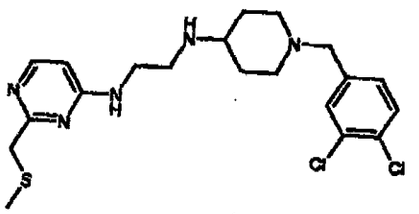
El producto de la etapa (iii) (0.0026g), el apropiado halo-aromático activado (1.25 equivalentes) y diisopropietilamina (10 equivalentes) en 1-metil-2-pirolidinona (0.15ml) fue calentado a 100°C durante

316
312

20h. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secamiento y el residuo disuelto en dimetilsulfóxido (0.4ml).

Ejemplo 74

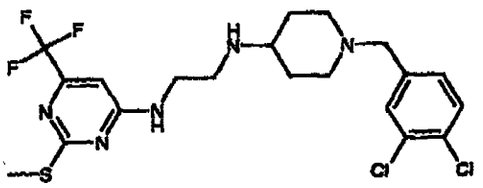
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-{2-(metilsulfanil) metil]-4-pirimidinil}-1,2- etanadiamina



MS: APCI(+ve) 440 (M+1)

Ejemplo 75

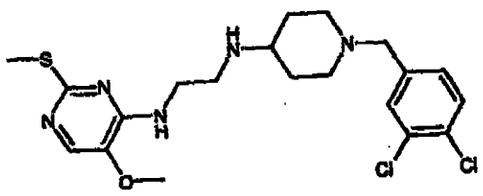
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-[2-(metilsulfanil)-6- (trifluorometil)-4-pirimidinil]-1,2- etanadiamina



MS: APCI(+ve) 494(M+1)

Ejemplo 76

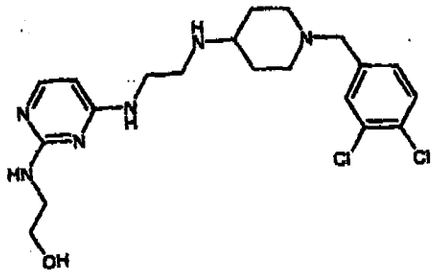
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-[5-metoxi-2-(metilsulfanil)-4-pirimidinil]-1,2- etanadiamina



MS: APCI(+ve) 456 (M+1)

Ejemplo 77

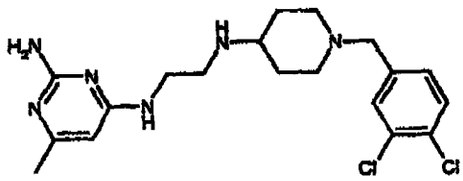
2-({4-[2-{[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}etil)amino]-2-pirimidinil}amino)-1-etanol



MS: APCI(+ve) 439 (M+1)

Ejemplo 78

N~4~-[2-{[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-amino}etil)-6-metil-2,4-pirimidinadiamina

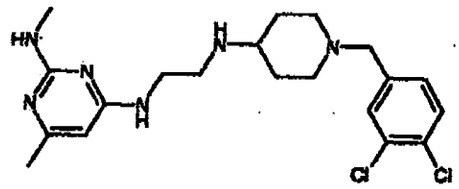


316
314

MS: APCI(+ve) 409 (M+1)

Ejemplo 79

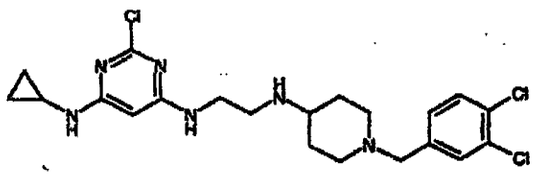
N~4~-[2-{[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-amino}etil)-N~2~,6-dimetil-2,4-pirimidinadiamina



MS: APCI(+ve) 423 (M+1)

Ejemplo 80

2-Cloro-N~4~-ciclopropil-N~6~-(2-{[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]amino}etil)-4,6-pirimidinadiamina

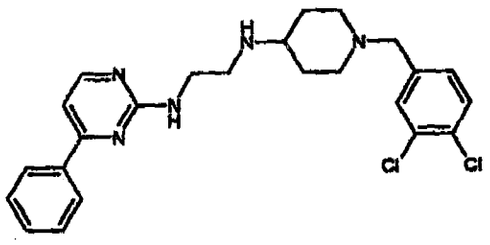


MS: APCI(+ve) 471 (M+1)

Ejemplo 81

N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-(4-fenil-2-pirimidinil)-1,2- etanadiamina

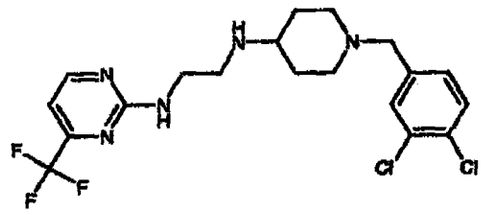
315 349



MS: APCI(+ve) 456 (M+1)

Ejemplo 82

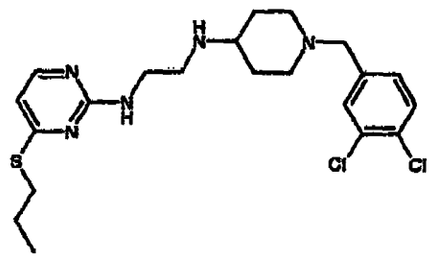
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-[4-(trifluorometil)-2- pirimidinil]-1,2- etanadiamina



MS: APCI(+ve) 448 (M+1)

Ejemplo 83

N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-[4-(propilsulfanil)-2-pirimidinil]-1,2- etanadiamina

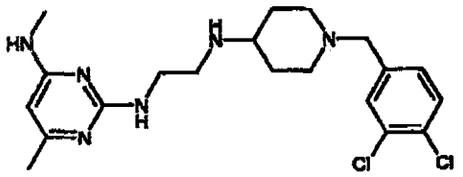


316 320

MS: APCI(+ve) 454 (M+1)

Ejemplo 84

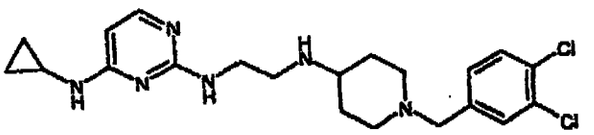
N~2~-[2-{[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-amino}etil)-N~4~,6-dimetil-2,4-pirimidinadiamina



MS: APCI(+ve) 423 (M+1)

Ejemplo 85

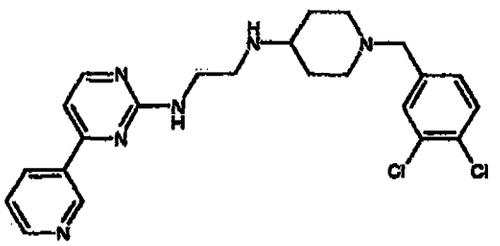
N~4~-Ciclopropil-N~2~-(2-{[1-(diclrobencil)-4-piperidinil]amino}etil)-2,4-pirimidinadiamina



MS: APCI(+ve) 435 (M+1)

Ejemplo 86

N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,2- etanadiamina

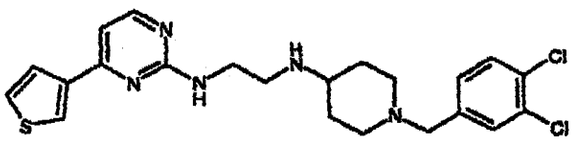


312 321

MS: APCI(+ve) 466 (M+1)

Ejemplo 87

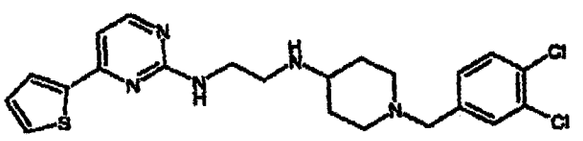
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-[4-(3-tienil)-2-pirimidinil]-1,2- etanadiamina



MS: APCI(+ve) 462 (M+1)

Ejemplo 88

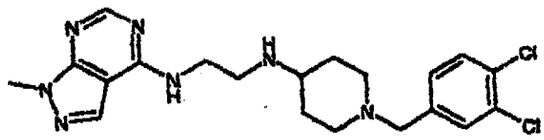
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-[4-(2-tienil)-2-pirimidinil]-1,2- etanadiamina



MS: APCI(+ve) 462 (M+1)

Ejemplo 89

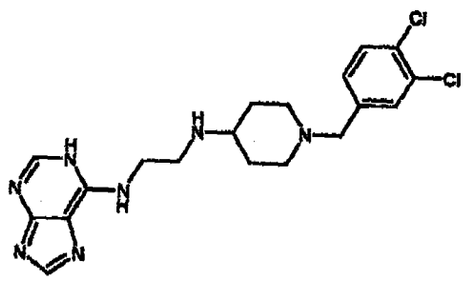
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-[1-metil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,2- etanadiamina



MS: APCI(+ve) 434 (M+1)

Ejemplo 90

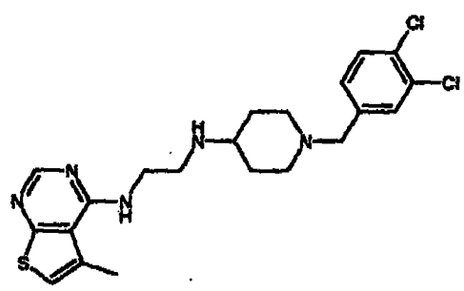
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-(1H-purin-6-il)-1,2-etanadiamina



MS: APCI(+ve) 420 (M+1)

Ejemplo 91

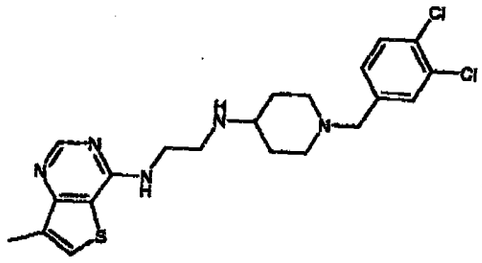
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-(5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,2-etanadiamina



MS: APCI(+ve) 450 (M+1)

Ejemplo 92

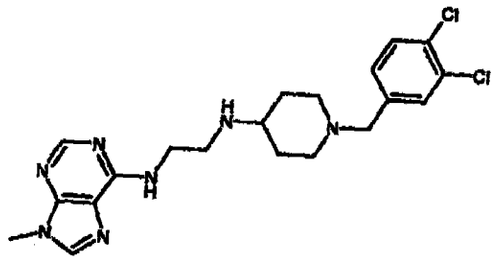
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1,2-etanodiamina



MS: APCI(+ve) 450 (M+1)

Ejemplo 93

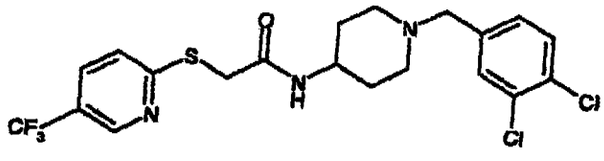
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-(9-metil-9H-purin-6-il)-1,2-etanodiamina



MS: APCI(+ve) 450 (M+1)

Ejemplo 94

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-{[5-(trifluorometil)-2-piridinil]sulfanil}acetamida



Carbonildiimidazol (0.105g) fue agregado a una solución agitada de 2-{[5-(trifluorometil)-2-piridinil]sulfanil}ácido acético (0.166g) en dimetilformamida (2ml). Después de 1h una solución del producto del Ejemplo 1 etapa (ii) (0.3g) en una solución de dimetilformamida y diisopropiletilamina (2 equivalentes) (1.5ml) fue agregado y agitada a temperatura ambiental durante 2h. La mezcla fue partida entre agua y acetato de etilo, la capa orgánica lavada con agua, secada y evaporada bajo presión reducida. El residuo fue triturado con éter y recogido. Rindió 0.084g como un sólido.

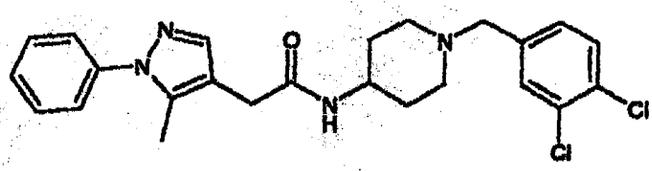
MS: APCI(+ve) 478/80 (M+1)

^{1}H NMR; δ (DMSO-d6) 8.76 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.29 (dd, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.58-3.45 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.70 (br d, 2H), 2.03 (br t, 2H), 1.70 (br d, 2H), 1.46-1.37 (m, 2H).

MP: 98°C

Ejemplo 95

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)acetamida



El compuesto del título fue preparado del producto del Ejemplo 1 etapa (ii) (0.3g) y de 2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)ácido acético (0.151g) usando el método del Ejemplo 94. Rindió 0.18g como un sólido.

MS: APCI(+ve) 457/9 (M+1)

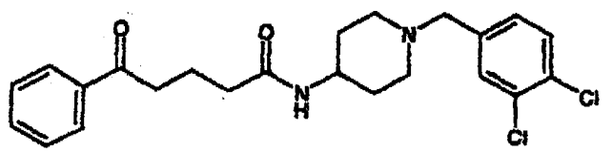
^{1}H NMR; δ (DMSO-d6) 7.90 (d, 1H), 7.59-7.38 (m, 8H), 7.29 (dd, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.72 (br d, 2H), 2.24 (s, 3H),2.03(br t, 2H), 1.72 (br d, 2H), 1.46-1.37 (m, 2H).

MP: 165°C

325
321

Ejemplo 96

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-5-oxo-5-fenilpentanamida



El compuesto del título fue preparado del producto del Ejemplo 1 etapa (ii) (0.3g) y de 5-oxo-5-ácido fenilpentanóico (0.134g) usando el método del Ejemplo 94. Rindió 0.149g como un sólido.

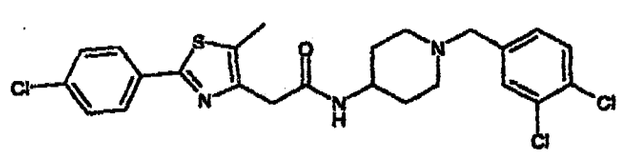
MS: APCI(+ve) 433/5 (M+1)

^{1}H NMR; δ (DMSO-d6) 7.96-7.93 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.65-7.50 (m, 5H), 7.28 (dd, 1H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.72-2.67 (m, 2H), 2.13 (t, 2H),2.04-1.98 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.69 (br s, 2H), 1.41-1.32 (m, 2H).

MP: 130°C

Ejemplo 97

2-[2-(4-Clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-N-[1-(3,4-diclorobencil) -4-piperidinil]acetamida



El compuesto del título fue preparado del producto del Ejemplo 1 etapa (ii) (0.3g) y de 2-[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]ácido acético (0.187g) usando el método del Ejemplo 94. Rindió 0.1g como un sólido.

MS: APCI(+ve) 510/2 (M+1)

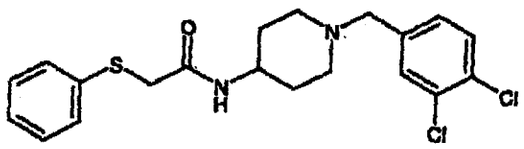
^{1}H NMR; δ (DMSO-d6) 8.00 (d, 1H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 4H), 7.29 (dd, 1H), 3.57-3.51 (m, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.72 (br d, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.06 (t, 2H), 1.73 (br d, 2H), 1.48-1.38 (m, 2H.

MP: 130°C

322 376

Ejemplo 98

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(fenilsulfanil)acetamida



El compuesto del título fue preparado del producto del Ejemplo 1 etapa (ii) (0.3g) y de 2-(fenilsulfonil)ácido acético (0.118g) usando el método del Ejemplo 94. Rindió 0.056g como un sólido.

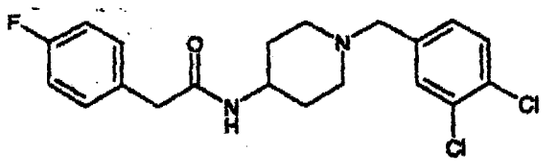
MS: APCI(+ve) 409 (M+1)

^{1}H NMR; δ (DMSO-d6) 8.00 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.36-7.27 (m, 5H), 7.20-7.16 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.55-3.47 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.69-2.66 (m, 2H), 2.02 (t, 2H), 1.67-1.64 (m, 2H), 1.41-1.31 (m, 2H).

MP: 97-99°C

Ejemplo 99

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(4-fluorofenil)acetamida



El compuesto del título fue preparado del producto del Ejemplo 1 etapa (ii) (0.3g) y de 2-(4-fluorofenil)ácido acético (0.108g) usando el método del Ejemplo 94. Rindió 0.15g como un sólido.

MS: APCI(+ve) 395 (M+1)

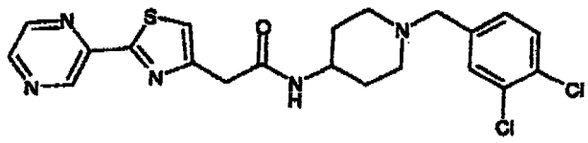
^{1}H NMR; δ (DMSO-d6) 7.98 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.30-7.25 (m, 3H), 7.13-7.07 (m, 2H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.02 (t, 2H), 1.71-1.68 (m, 2H), 1.44-1.34 (m, 2H).

MP: 144-7°C

327
323

Ejemplo 100

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-[2-(2-pirazinil)-1,3-tiazol-4-il]acetamida



El compuesto del título fue preparado del producto del Ejemplo 1 etapa (ii) (0.3g) y 2-[2-(2-pirazinil)-1,3-tiazol-4-il]ácido acético (0.155g) usando el método del Ejemplo 94. Rindió 0.08g como un sólido.

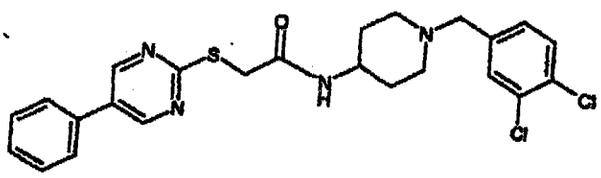
MS: APCI(+ve) 462 (M+1)

^{1}H NMR; δ (DMSO-d6) 9.25 (d, 1H), 8.74-8.71 (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59-7.548 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.74-2.71 (m, 2H), 2.04 (t, 2H), 1.76-1.74 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H)..

MP: 186-9°C

Ejemplo 101

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-[(6-fenil-2-pirimidinil) sulfanil]acetamida



El compuesto del título fue preparado del producto del Ejemplo 1 etapa (ii) (0.3g) y 2-[(6-fenil-2-pirimidinil)sulfanil]ácido acético (0.172g) usando el método del Ejemplo 94. Rindió 0.115g como un sólido.

MS: APCI(+ve) 487/9 (M+1)

^{1}H NMR; δ (DMSO-d6) 8.96 (s, 2H), 8.09 (d, 1H), 7.78-7.75 (m, 2H), 7.58-7.43 (m, 5H), 7.28 (dd, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.59-3.52 (m,

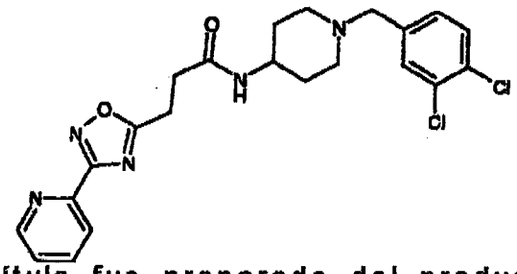
324 ~~328~~

1H), 3.44 (s, 2H), 2.70 (br d, 2H), 2.03 (br t, 2H), 1.72 (br d, 2H), 1.47-1.38 (m, 2H)..

MP: 157°C

Ejemplo 102

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanamida



El compuesto del título fue preparado del producto del Ejemplo 1 etapa (il) (0.9g) y 3-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ácido propanoico (0.3g) usando el método del Ejemplo 94. Rindió 0.074g como un sólido.

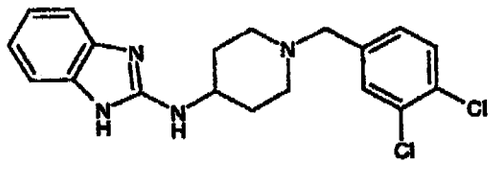
MS: APCI(+ve) 460/2 (M+1)

^{1}H NMR; δ (DMSO-d6) 8.76-8.74 (m, 1H), 8.05-7.99 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.19 (t, 2H), 2.71-2.66 (m, 4H), 2.03 (t, 2H), 1.69 (br d, 2H), 1.42-1.33 (m, 2H)..

MP: 155°C

Ejemplo 103

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-1H-benzimidazol-2-amina



(i) Etil-4-(1H-benzimidazol-2-ilamino)-1-piperidinocarboxilato

Una solución de 2-clorobenzimidazol (1g) y etil 4-amino-1-piperidinocarboxilato (2g) en 1-metil-2-pirrolidinona fue calentada a 130°C durante 24h. La mezcla fue partida entre agua y acetato de etilo, la capa orgánica lavada con agua, secada y evaporada bajo presión reducida. La purificación fue por elusión de cromatografía con 1% de trietilamina/5% de metanol en diclorometano. Rindió 0.630g como un sólido.

TOF MS ES+289.1652 (M+1)

(ii) N-(4-Piperidinil)-1H-benzimidazol-2-amina, sal de dihidrocloruro

El producto de la etapa (i) (0.58g) fue calentado bajo reflujo con 5M de ácido clorhídrico (20ml) durante 24h. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, el residuo azeotropado con tolueno, lavado con éter. Rindió 0.58g como un sólido.

TOF MS ES+217.1452 (M+1)

(iii) N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-Piperidinil]-1H-benzimidazol-2-amina

Trietilamina (0.223ml) fue agregada a una suspensión agitada del producto de la etapa (ii) (0.2g) en dimetilformamida. Después de 5min 3,4-diclorbenzaldeido (0.175g) entonces triacetoxibrorhidruro de sodio (0.212g) fue agregado y la mezcla agitada a temperatura ambiental durante 3h. La mezcla fue partida entre 2N de ácido clorhídrico y éter, la capa acuosa fue basificada con hidrogencarbonato de sodio acuoso y extractada con acetato de etilo. La capa orgánica fue secada y evaporada bajo presión reducida. El residuo fue triturado con acetato/éter de etilo y el sólido recogido. Rindió 0.045g.

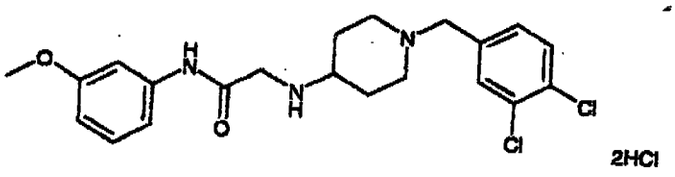
TOF MS ES+375.4257 (M+1)

^{1}H NMR; δ (DMSO-d6) 10.6 (br s, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.86-6.83 (m, 2H), 6.49 (d, 1H), 3.55-3.49 (m, 3H), 2.79-2.71 (m, 2H), 2.13-1.91 (m, 4H), 1.56-1.46 (m, 2H).

MP: 125°C

Ejemplo 104

2-{[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}-N-(3-metoxifenil) acetamida, sal de dihidrocloruda



2-Cloro-N-(3-metoxifenil)-acetamida (0.241g) fue agregado a una solución agitada del producto del Ejemplo 1 etapa (ii) (sal de dihidrocloruro) (0.4g), trietilamina (0.608g) en 1-metil-2-pirrolidinona (5ml). La mezcla de reacción fue calentada a 80°C durante 6h entonces partida entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada y evaporada bajo presión reducida. La purificación fue por eleusión de cromatografía con cloroformo/isohexano/trietilamina/metanol 30:15:3:0.5. El producto resultante fue convertido a la sal de hidrocloruro usando hidrogencloruro etéreo. Rindió 0.135g.

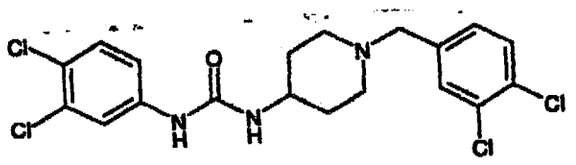
TOF MS ES+422.1406 (M+1)

^{1}H NMR; δ (DMSO-d6) 11.21 (br s, 1H), 10.82 (s, 1H), 9.53 (br s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 4.28 (br s, 2H), 3.97 (br, H), 3.73 (s, 3H), 2.96 (br, 2H), 2.28-2.05 (m, 4H).

MP: 274-6°C

Ejemplo 105

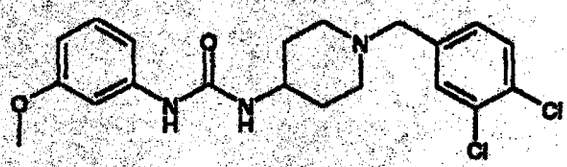
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N'-(3,4-diclorobencil)urea



3,4-Diclorofenil isosianato (0.081g) fue agregado a una solución agitada del producto del Ejemplo 1 etapa (ll) (0.13g), diisopropiletilamina (0.2g) en diclorometano (4ml). La mezcla de reacción fue agitada durante 20h y el solvente removido bajo presión reducida. La purificación fue por elusión de cromatografía con 5% de meanol/diclorometano. Rindió 0.09g como un sólido

TOF MS ES+446.0360 (M+1)
^{1}H NMR; δ (DMSO-d6) 8.65 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.26 (d, 1H), 3.45 (br s, 3H), 2.67 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.40 (m, 2H).
MP: 189-190°C

Ejemplo 106
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N'-(3-metoxifenil)urea

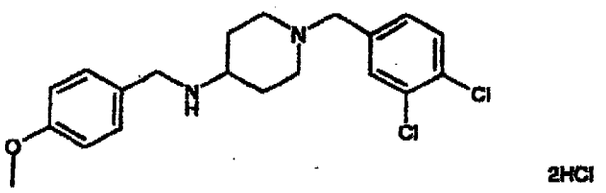


3-Metoxifenil isocianato (0.64g) fue agregado a una solución agitada del producto del Ejemplo 1 etapa (ll) (0.13g), diisopropiletilamina (0.2g) en diclorometano (4ml). La mezcla de reacción fue agitada durante 20h y el solvente removido bajo presión reducida. La purificación fue por elusión de cromatografía con 5% de metanol/diclorometano. Rindió 0.09g como un sólido

MS:APCI(+ve) 408/10 (M+1)
^{1}H NMR; δ (DMSO-d6) 8.32 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.47 (dd, 1H), 6.09 (d, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.46 (m, 3H), 2.66 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.42 (m, 2H).
MP: 178-9°C

Ejemplo 107

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-metoxibencil)amina, sal de dihidrocloruda



El compuesto del título fue preparado del producto del Ejemplo 1 etapa (ii) (0.185g) y 4-metoxibenzaldeido (0.49ul) usando el método del Ejemplo 1 etapa (i). Rindió 0.84g como un sólido.

MS:APCI(+ve) 379/81 (M+1)

^{1}H NMR; δ (DMSO-d6) 11.33 (br s, 1H), 9.56 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.39-2.94 (m, 5H), 2.32-2.28 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 2H).

MP: >250°C

Análisis Farmacológico

Flujo de calcio $[Ca^{2+}]_i$ ensayo

a) Eosinófilos humano

Eosinófilos humanos fueron aislados de sangre periférica anticuagulada EDTA como se describió previamente (Hansel y otros, J. Métodos Inmunol., 1991, 145, 105-110). Las células fueron resuspendidas (5 x 10^6 ml^{-1}) y cargadas con 5μM FLUO-3/AM + Pluronic F127 2.2μl/ml (Pruebas Moleculares) en solución baja de potasio (LKS; NaCl 118mM, $MgSO_4$ 0.8mM, glucosa 5.5 mM, Na_2Co_3 8.5mM, KCl 5mM, HEPES 20 mM, $CaCl_2$ 1.8mM, BSA 0.1%, pH 7.4) durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la carga, las células fueron centrigugadas a 200g durante 5min y resuspendidas en LKS a 2.5X10^6 ml^{-1}. Las células fueron entonces

transferidas a placas de fuente 96 FLIPr (placas Poli-D-Lisina de Becton Dickinson pre-incubadas con fibronectina 5µm durante dos horas) a 10ml/fuente. La placa fue centrifugada a 200g durante 5min y las células fueron lavadas dos veces con LKS (200µl; a temperatura ambiente).

Un compuesto de los Ejemplos fue predisuelto en dimetilsulfóxido y agregado a una concentración final de 0.1%(v/v) de dimetilsulfóxido. Los ensayos fueron iniciados por la adición de una concentración de A_{50} de eotaxin y el incremento transitorio en fluo-3 fluoroesencia (1_{EX}=490nm y 1_{EM}=520nm)monitoreada usando un FLIPR (Dispositivos Moleculares, Lectores de Placa de Imagen Fluorométrica, Sunnyvale, E.U.A.).

b) Monocitos humanos

Monocitos humanos fueron aislados de sangre periférica anticuagulada EDTA como se describió previamente (Cunoosamy & Holbrook, J. Biología de Leucocitos, 1998, S2, 13). Las células fueron resuspendidas (5 x 10^6 ml^{-1}) en LKS y cargadas con 5µM de FLUO-3/AM + Pluronic F127 2.2µl/ml (Pruebas Moleculares) durante una hora a temperatura ambiente. Después de la carga, las células fueron centrigugadas a 200g durante 5min y resuspendidas en LKS a 0.5X10^6 ml^{-1}. Las células fueron entonces transferidas a placas de fuente 96 FLIPr (Costar). A cada fuente le fueron agregados 100µl a una concentración de 0.5X10^6 ml^{-1}. Las placas fueron centrifugadas a (200g; 5mins a temperatura ambiente) para permitir que las células se adhieran. Des pués de la centrifugación las células fueron lavadas dos veces con LKS (200µl; a temperatura ambiente).

Un compuesto de los Ejemplos fue predisuelto en dimetilsulfóxido y agregado a una concentración final de 0.1%(v/v) de dimetilsulfóxido. Los ensayos fueron iniciados por la adición de una concentración de A_{50} de MIP-1α y el incremento transitorio en fluo-3 fluoroescencia (1_{EX}=490nm y 1_{EM}=520nm) monitoreada usando un

FLIPR (Dispositivos Moleculares, Lectores de Placa de Imagen Fluorométrica, Sunnyvale, E.U.A.).

Los compuestos de los Ejemplos fueron encontrados ser antagonistas del eotaxin mediado $[Ca^{2+}]_i$ en eosinófilos humanos y/o antagonistas del MIP-1αmediado $[Ca^{2+}]_i$ en monocitos humanos.

Quemotaxis eosinófila humana

Eosinófilos humanos fueron aislados de sangre periférica anticualgulada EDTA como se describió previamente (Hansel y otros, J. Métodos Inmunol., 1991, 145, 105-110). Las células fueron resuspendidas $5x10^6$ ml^{-1} en RPMI conteniendo 200IU/ml de penecilina, 200µg/ml de sulfato de estreptomicina y suplementadas con 10% de HIFCS, a temperatura ambiente.

Los eosinófilos (700 µl) fueron incubados durante 15mins a 37°C de 7 µl de ya sea vehiculo o cumpuesto (100x concetración final requerida en 10% de dimetilsulfóxido). La placa quemotaxis (ChemoTx, poro de 3µm, Neuroprueba) fue cargada adicionando 28µl de una concentración de eotaxin (0.1 hasta 100nm) conteniendo una concentración de un compuesto de acuerdo con los Ejemplos o solvente para las fuentes más bajas de la placa quemotaxis. El filtro fue entonces colocado sobre las fuentes y 25µl de suspensión eosinófila fueron agregados a la parte superior del filtro. La placa fue incubada durante 1 hr a 37°C en un incubador humedecido con una atmósfera de 95% de aire/5% CO_2 para permitir la quemotaxis.

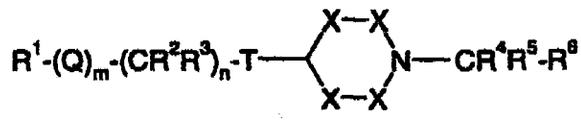
El medio, conteniendo células que no habian migrado, fue cuidadosamente aspirado desde arriba del filtro y descartado. El filtro fue lavado una vez con salina amortiguada de fosfato (PBS) conteniendo 5 mM de EDTA para remover cualesquiera células adherentes. Las células que habian migrado a través del filtro fueron encapsuladas por centrifugación (300xg durante 5mins a temperatura ambiente). Y el filtro removido y el flotante transferido

a cada fuente de una placa de 96-fuente (Costar). Las células encapsuladas fueron lisadas por la adición de 28 µl de PBS conteniendo 0.5% de Triton x 100 seguido por dos ciclos de congelación/descongelación. La célula lisada fue entonces agregada al flotanten. El número de eosinófilos migrantes fue cuantificado de acuerdo con el método de Strath y otros, J. Métodos Inmunol, 1985, 83, 209 midiendo la actividad de peroxidasa eosinófila en el flotante.

Ciertos compuestos de los Ejemplos fueron encontrados ser antagonistas del eotaxin de quemotaxis eosinófila humana mediada.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general

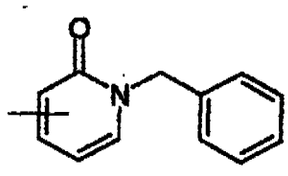


(I)

en la cual

R^1 representa un grupo alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de ciano, hidróxilo, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6alquiltio y C_1- C_6 alcoxicarbonilo, o,

R^1 representa un sistema de anillo saturado o no saturado membrado-10 hasta 3- el cual opcionalmente comprende arriba hasta dos átomos de anillo de carbono que forman grupos carbonilo y el cual opcionalmente además comprende arriba hasta 4 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el cual el sistema de anillo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, hidróxilo, carbóxilo, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 hidroxialquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, carboxi-sustituido C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 alquiltiometilo, C_1-C_6 alquilcarbonilamino, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, C_1-C_6 alquilcarboniloximetilo, C_1-C_6 alcoxicarbonilo, C_1-C_6 alcoxicarbonilpiperacinilo, furilo, fenilo, piridilo, piracinilo, halofenilo, tienilo, tienilmetilo, C_1-C_6 alquilbencilo y



;

m es 0 o 1;

Q representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo NR^9, C(O), $C(O)NR^9$ o $NR^9C(O)$; n es 0, 1, 2, 3 o 4, provisto que cuando n es 0,

entonces m es O; cada R^2 y R^3 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6 alquilo; T representa un grupo NR^{10}, $C(O)NR^{10}$, o $NR^{11}C(O)NR^{10}$; cada X independientemente representa un grupo CH_2, CHR^{12} o C=O, provisto que por lo menos dos grupos X simultáneamente representan CH_2;
R^4 y R^5 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4; R^6 representa un grupo fenol opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, amino ($-NH_2$), nitro, ciano, sulfonilo ($-SO_3H$), sulfonamido ($-SO_2NH_2$), C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalcoxi y C_1-C_6 alquilsulfonilo;
R^7 y R^8 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de C_1-C_6 hidroxialquilo, C_3-C_6 cicloalquilo y C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por fenilo;
R^9, R^{10} y R^{11} cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, o un grupo C_1-C_4- alquilo o ciclopropilmetilo; y
cada R^{12} independientemente representa un grupo C_1-C_4 alquilo o ciclopropilmetilo;
o una sal o soluble farmacéuticamente aceptable de ésta.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual Q representa un átomo de azufre o un grupo NH, C(O) o NHC(O).

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el cual T representa un grupo NH, C(O)NH o NHC(O)NH.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3, en el cual todos los cuatro grupos X representan CH_2.

5. compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es seleccionado de
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-metilbencil)amina,
N-[4-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)fenil]acetamida

3-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)fenol,
N-[4-Cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(5-metil-2-furil)metil] amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-nitrobencil)amina,
N-Bencil-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-fluorobencil)amina,
N-[(2,6-Diclorobencil)-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,
N,1-Bis(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(2-piperidinilmetil)amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(3-metil-2-tienil)metil] amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(5-metil-2-tienil)metil] amina,
5-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}metil)-2-metoxifenol,
4-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)-2-nitrofenol,
3-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)-4H-cromo-4-ona,
N-[5-Cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-peridinamina,
N-[4-Cloro-1H-pirazol-3-il)metil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-peridinamina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-{[1-(4-metilbencil)-1H-pirazol-5-il]metil}amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(2-fenil-1H-imidazol-4-il)metil]amina,
N-[(2-Cloro-3-quinolinil)metil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(6-metil-2-piridinil)metil] amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(3-quinolinilmetil)amina,
[5-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}metil)-2-furil]metil acetato,
3-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona,

N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-piridinilmetil)amina,
5-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)-2-nitrofenol,
N-[2-(tert-Butilsulfanil)bencil]-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-etilbencil)amina,
5-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)-2-ácido hidroxibenzoico,
N-(1,3-Benzodioxol-4-ilmetil)-1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinamina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(5-etil-2-furil)metil] amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(2-quinolinilmetil)amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-quinolinilmetil)amina,
5-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}metil)-2-hidroxi-3-ácido metoxibenzoico,
N-[(4-Bromo-1H-pirazol-3-il)metil]-1-(3,4diclorobencil)-4-piperidinamina,
2-[2-({[3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}metil)-6-metoxifenoxi] ácido acético,
N-[(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1-(3,4diclorobencil)-4-piperidinamina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-yodobencil)amina,
3-({[1-(3,4-Diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)-6,7-dimetil-4H-croma-4-ona,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-isopropoxibencil)amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-[(1-metil-2H-benzimidazol-2-il)metil]amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(3-metilbencil)amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(3-piridinilmetil)amina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(2,4-dinilmetilbencil)amina,
Etil 5-({[1-(3,4-diclorobencil)-4-peridinil]amino}metil)-2-metil-3-furoato,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-furamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-[3-(4-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butanamida,

340 336

2-{[5-(1-Bencil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}-
N-[1-(3,4,-Diclorobencil)-4-piperidinil]propanamida,
N-[1-(3,4,-Diclorobencil)-4-piperidinil]-6-metoxi-4-quinolinacarboxamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(2-furil)-4-quinolinacarboxamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)butanamida,
3-(1,3-Benzotiazol-2-ilsulfanil)-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]propanamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(3,5-dimetoxifenil) acetamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(2-metoxifenil) acetamida
2-[5-Cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]acetamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-[(4,6-dimetil-2-pirimidinil)sulfanil]acetamida,
2-(1-Benzotiofen-3-il)-N-[1-(3,4diclorobencil)-4-piperidinil] acetamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-(3,4-dimetoxifenil) butamida,
5-Ciclohexil-N-[1-(3,4diclorobencil)-4-piperidinil]pentanamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-fluoro-2-metilbenzamida,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-(1-feniletil) ftalamida,
2-Ciclopentil-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]acetamida,
4-Cloro-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-2-nitrobenzamida,
2,2-Dicloro-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]-1-metilciclopropanacarboxamida,
tert-Butil 4-[5-({[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]amino}carbonil)-2-metoxifenil]-1-piperazinacarboxilato,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-5-oxo-1-(2-tienilmetil)-3-pirrolidinacarboxamida,

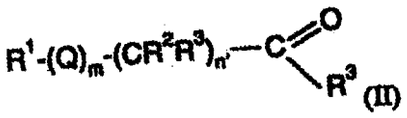
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-[2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propanamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-fluorobenzamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-metilbenzamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-metilbenzamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-4-(hidroximetil)benzamida,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-{2--(metilsulfanil) metil]-4-pirimidinil}-1,2- etanadiamina,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-[2-(metilsulfanil)-6-(trifluorometil)-4-pirimidinil]-1,2- etanadiamina,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-[5-metoxi-2-(metilsulfanil)-4-pirimidinil]-1,2- etanadiamina,
2-({4-[2-{[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}etil)amino]-2-pirimidinil}amino)-1-etanol,
N~4~-[2-{[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-amino}etil)-6-metil-2,4-pirimidinadiamina,
N~4~-[2-{[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-amino}etil)-N~2~,6-dimetil-2,4-pirimidinadiamina,
2-Cloro-N~4~-ciclopropil-N~6~-(2-{[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]amino}etil)-4,6-pirimidinadiamina,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-(4-fenil-2-pirimidinil)-1,2- etanadiamina,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-[4-(trifluorometil)-2-pirimidinil]-1,2- etanadiamina,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-[4-(propilsulfanil)-2-pirimidinil]-1,2- etanadiamina,
N~2~-[2-{[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-amino}etil)-N~4~,6-dimetil-2,4-pirimidinadiamina,
N~4~-Ciclopropil-N~2~-(2-{[1-(diclrobencil)-4-piperidinil]amino}etil-2,4-pirimidinadiamina,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,2- etanadiamina,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-[4-(3-tietil)-2-pirimidinil]-1,2- etanadiamina,

N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-[4-(2-tietil)-2-pirimidinil]-1,2- etanadiamina,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-[1-metil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,2- etanadiamina,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-(1H-purin-6-il)-1,2-etanadiamina,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-(5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,2-etanadiamina,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1,2-etanadiamina,
N~1~-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N~2~-(9-metil-9H-purin-6-il)-1,2-etanadiamina,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-{[5-(trifluorometil)-2-piridinil]sulfanil}acetamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)acetamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-5-oxo-5-fenilpentanamida,
2-[2-(4-Clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-N-[1-(3,4-diclorobencil)-4-piperidinil]acetamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(fenilsulfanil)acetamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-(4-fluorofenil)acetamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-[2-(2-pirazinil)-1,3-tiazol-4-il]acetamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-2-[(5-fenil-2-pirimidinil) sulfanil]acetamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-3-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanamida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-1H-benzimidazol-2-amina,
2-{[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]amino}-N-(3-metoxifenil)acetamida, sal de dihidroclorida,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N'-(3,4-diclorobencil)urea,
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N'-(3-metoxifenil)urea, y
N-[1-(3,4-Diclorobencil)-4-piperidinil]-N-(4-metoxibencil)amina, sal de dihidroclorida,

339 345

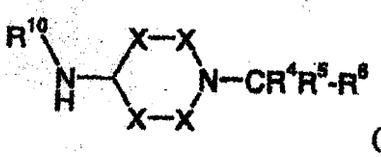
6. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) tal como está definida en la reivindicación 1 el cual comprende:

(a) cuando n es por lo menos 1, el grupo CR^2R^3 unido directamente a T es CHR^3 y T es NR^{10}, reaccionando un compuesto de la fórmula



(II)

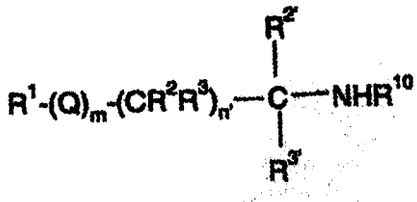
en la cual n' es 0 o un entero desde 1 hasta 3 y R^1, R^2, R^3, m y Q estan definidos en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula general



(III)

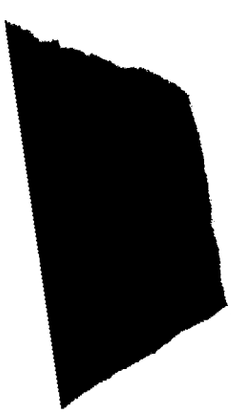
o una sal de ésta, en la cual X, R^4, R^5, R^6 y R^{10} están definidas en la fórmula (I) en la presencia de un agente de reducción; o

(b) cuando n es por lo menos 1, el grupo CR^2R^3 unido directamente a T es $C(C_1\text{-}C_4 \text{ alquilo})_2$ y T es NR^{10}, reaccionando un compuesto de la fórmula general



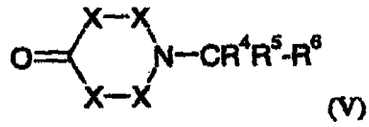
(IV)

en la cual n' es 0 o un entero desde 1 hasta 3, $R^{2'}$ y $R^{3'}$ independientemente representa un grupo C_1-C_4 alquilo,



344
340

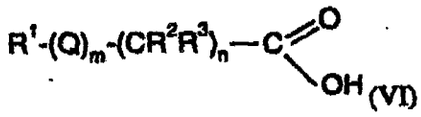
R^3, R^{10}, m y Q están definidas en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula general



(V)

En la cual X, R^4, R^5 y R^6 están definidas en la fórmula (I), en la presencia de un agente de reducción; o

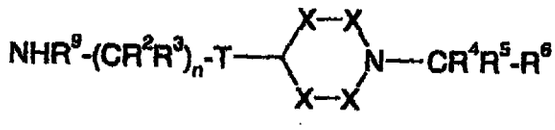
(c) cuando T es $C(O)NR^{10}$, reaccionando un compuesto de la fórmula



(VI)

en la cual R^1, R^2, R^3, Q, m y n son como se ha definido en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (III) o una sal de ésta tal como se ha definido en (a) arriba; o

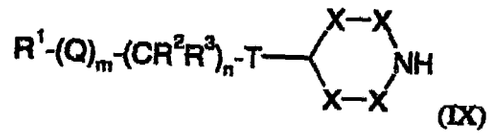
(d) cuando m es 1 y Q es NR^9, reaccionando un compuesto de la fórmula general (VII), $R^1 - L^1$, en la cual L^1 representa un grupo de partida (por ejemplo un átomo de halógeno) y R^1 es como se definió en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula general



(VIII)

o una sal de ésta, en la cual n, T, X, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^9 son como están definidas en la fórmula (I); o

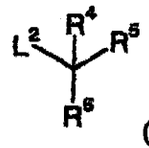
(e) cuando por lo menos una de R^4 y R^5 representan un átomo de hidrógeno, reaccionando un compuesto de la fórmula general



(IX)

o una sal de ésta, en la cual R^1, R^2, R^3, Q, m, n, X y T son como se ha definido en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula general (X), R^6 $-C(O)$ $-R^{20}$, en la cual R^{20} representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_4 alquilo y R^6 es como se ha definido en la fórmula (I), en la presencia de un agente de reducción; o

(g) reaccionando un compuesto de la fórmula (IX) tal como se definió en (e) arriba, con un compuesto de la fórmula general



(XI)

en la cual L^2 representa un grupo de partida (por ejemplo un átomo de halógeno) y R^4, R^5 y R^6 son como se ha definido en la fórmula (I); o

(g) cuando T es NR^{10}, reaccionando un compuesto de la fórmula general

$$R^1\text{-}(Q)_m\text{-}(CR^2R^3)_n - L^3$$

(XII)

en la cual L^3 representa un grupo de partida (por ejemplo un átomo de halógeno) y R^1, R^2, R^3, m, n y Q son como se ha definido en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (III) o una sal de ésta tal como se definió en (a) arriba; o

345
312

(h) cuando T es $NHC(O)NR^{10}$, reaccionando un compuesto de la fórmula general

$$R^1\text{-}(Q)_m\text{-}(CR^2R^3)_n - N=C=O \qquad (XIII)$$

en la cual R^1, R^2, R^3, Q, m y n son como se ha definido en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (III) o una sal de ésta tal como se definió en (a) arriba;

y opcionalmente después de (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) o (h) formando una sal farmacéuticamente aceptable o soluble del compuesto de la fórmula (I) obtenida.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o soluble de ésta, tal como está reivindicada en cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 4 en asociación con un adyuvante farmacéuticamente aceptable, diluyente o portador.

8. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica tal como está reivindicada en la reivindicación 7 la cual comprende mezclar un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o soluble de ésta, tal como está reivindicada en cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 4 con un adyuvante farmacéuticamente aceptable, diluyente o portador.

9. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal o soluble farmacéuticamente aceptable de ésta, tal como está reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 4 para uso en terapia.

10. El uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o soluble farmacéuticamente aceptable de ésta, tal como está reivindicado en

cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 4 en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

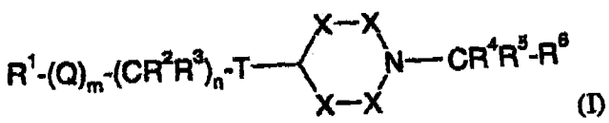
11. Un método de tratar una enfermedad inflamatoria en un paciente que sufre de, o arriesgo de, dicha enfermedad, la cual comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o soluble farmacéuticamente aceptable de ésta, tal como está reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 4.

344 ~~345~~

RESUMEN

COMPUESTOS NOVEDOSOS

La invención proporciona compuestos de la fórmula general



(I)

en la cual R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, Q, m, n, X y T son como se ha definido en la especificación, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen, y su uso en terapia, especialemente para el tratamiento de receptor de quemoquina relacionado con enfermedades y condiciones.

++

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.