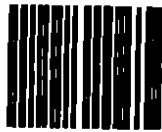


PETITORIO



01 7860

SUPERINTENDENCIA Y LICENCIA

Radicación: 01007860 03000000

Folios: 192

Fecha (Ud): 2001-02-02 16:53:32

Trámite: C22 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

①

SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC. ✓

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 ✓

Teléfono: 570-0010 Fax: 285-6908

E-Mail: _____

Domicilio: Estado de Connecticut, Estados Unidos de América ✓

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: CARLOS R. OLARTE ✓

Dirección: CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Teléfono: 570-0010 Fax: 285-6908

E-Mail: patente.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 79.782.747 TP 74.295

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: MATTHEW FRANK BROWN, CHRISTOPHER STANLEY POSS. BROWN

Dirección: → POSS

Teléfono: _____ Fax: _____

E-Mail: _____

Domicilio: _____

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

⑤

Título (54)

NUEVOS DERIVADOS DE AMIDAS HETEROCICLICAS.

⑥

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/43 31/50; C07D 403/12
A61K 31/165

⑦

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Febrero 4, 2000 ✓

(31) Número de Solicitud

60488159 (ver fol 20)

60488159

60180159

⑧

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses ☒

12 meses ☐

18 meses ☐

Otro ☐

⑨

Comprobante de pago No. 3,455

Fecha: 25 de Enero de 2001

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

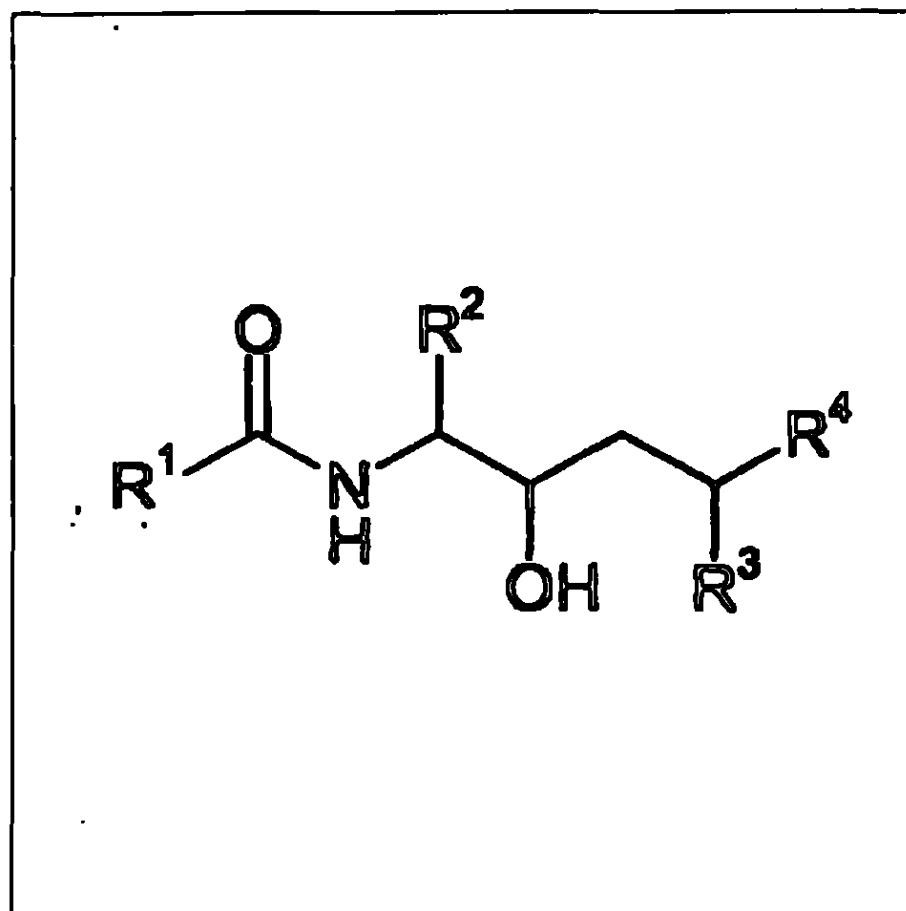
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Copia certificada de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o as causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12x12

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 de Btá T.P. 74.295



3

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 990176000-2

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 01007800 00000000

Folios: 192

Fecha (AÑO): 2001-02-02 16:53:32

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENCIA

Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVOS DECRETOS

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 3,455
FECHA : ENERO 25 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	VT. PAGO
PETRO RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	950-00110 4	3014450	0,120,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REGISTRADA	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50000 01 01 SOLICITUDES	1
	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	100,000.00
	TOTAL :	100,000.00

CON: SEISCIENTOS CERO MIL PESOS

FIRMA DEL :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 000176000-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Indicacion : 01037000 0000000

Fecha (UTC): 2031-02-02 16:53:32

Tramite : 032 PATENTES D I REGISTRO/ 411 INVENTAL

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folio: 192

RENTA OFICIAL DE CASA : 3,152

FECHA : ENERO 25 DE 2001

CONSIGNACION

INTERESITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUCURSAL	CUENTA	Nº. PASO	Nº. PASO
PEDRO RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-90110-6	3010410	9,120,000.00

CONCEPTO

CANT.	RENTISTICE	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01 01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	100,000.00
		TOTAL :	500,000.00

SON: CIENTO CINCO MIL PESOS

RENTISTICE : 

RENTA DE CASA APLICADO AL EXPEDIENTE N°: _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

MIEMBROS DE LA FIRMA

BAKER & McKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, Piso 4
TELÉFONO: (57-1) 285-1400
SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.
COLOMBIA

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Nueva solicitud de patente de Invención
Títulada : "NUEVOS DERIVADOS DE AMIDAS
HETEROCICLICAS".
Solicitante : PFIZER PRODUCTS INC.

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, mayor de edad y vecino de Santafé de Bogotá, D.C. identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que SUSTITUYO el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor CARLOS R. OLARTE, identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.782.747-de-Bogotá y con la Tarjeta Profesional No. 74.295.

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal.

Ratifico toda actuación realizada hasta la fecha.

Atentamente,



ALVARO CORREA ORDOÑEZ
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén
T.P. 20.281

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**

Ante el Notario Once del Circuito de Santafé de Bogotá, compareció

Quien exhibió la C.C. No.

expedida en Cajicá T.P. 2016

y declaró que la firma y huella que aparecen en el presente memorial son suyas y que el contenido del mismo es cierto.

Memorial dirigido a

Interesado

Realizado en Bogotá, D.C.

12 ENE 2017



Firma del Declarante



HUELLA

Autorizada por la Diligencia

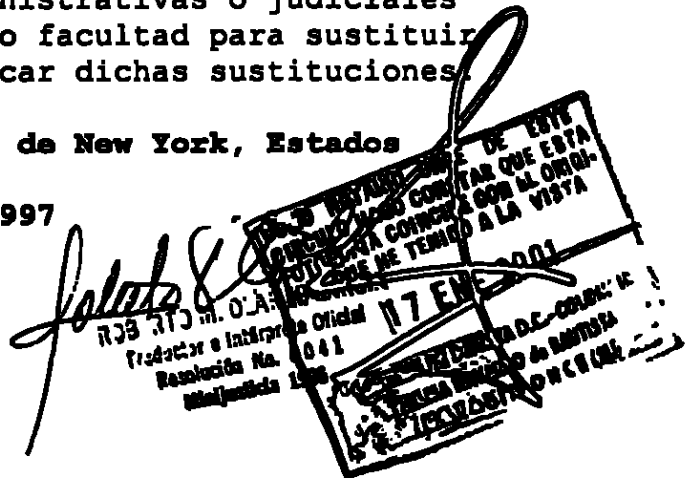
NOTA: ONCE DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D.C.

REPUBLICA DE COLOMBIA
CIRCULO NOTARIAL N.º 11 DEL CIRCULO DE
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D.C.

MONICA Z. DAUTISTA R.
NOTARIA ONCE(E)

PODER

A los 8 días del mes de Octubre de 1997



PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de 1997.

Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

Notario Público, Estado de Nueva York

No. 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998



8
/

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL

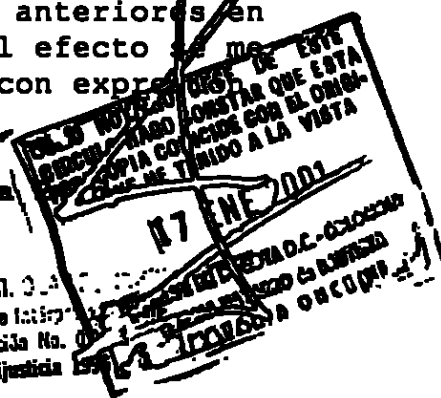
A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**
4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia.

Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha febrero de 1997.

[Firma manuscrita]



9
71

Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
El Notario Público
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)

)b.j.

Condado de Nueva York)

No.21320

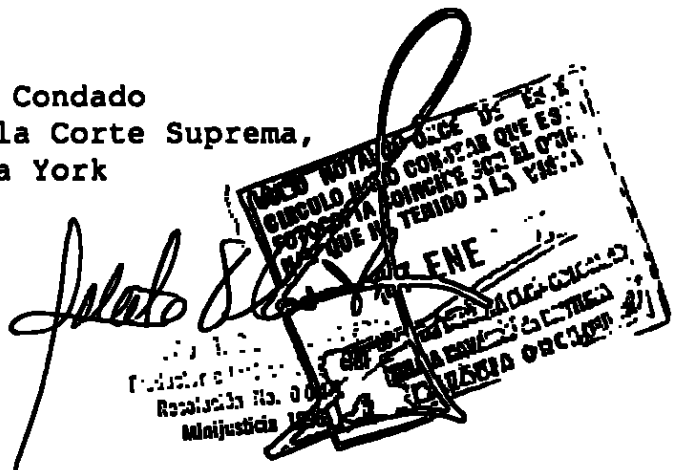
Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este 14 de octubre de 1997.

Firma ilegible
Funcionario del Condado
Funcionario de la Corte Suprema,
Condado de Nueva York



Legalización No. 148381 del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997.
Firma ilegible
Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia

Legalización No. 065918 del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.
Firma ilegible
Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.
Traducción Oficial realizada por ROBERTO M. OLARTE GARCIA, Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 AUG 18 AM 9: 53
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.

[Signature]
ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e intérprete oficial
Resolución No. 0041
Ministerio de Justicia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
173812-2-11
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

BOGOTA NOTARIO
CIRCULO MAGISTERIAL
FOTOCOPIA
RECEBIDA
1998



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

Que el (la) Sr.(a) NORMAN GOODMAN, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por ALLEN J. SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCTS, INC., compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el Notario Público y el County Clerk de New York, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

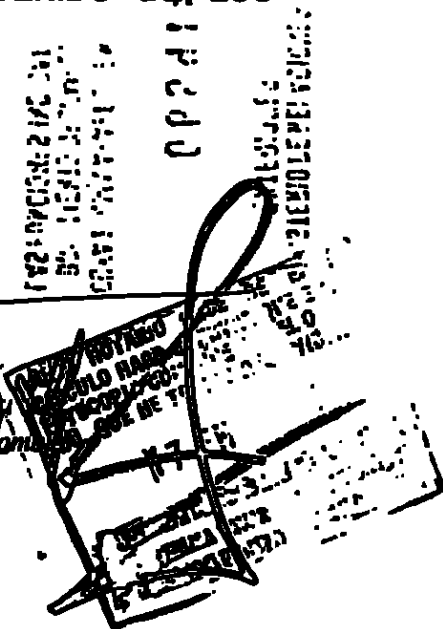
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US\$56.00 RECIBO No. 14881



Notario Público
Cónsul de Colombia



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

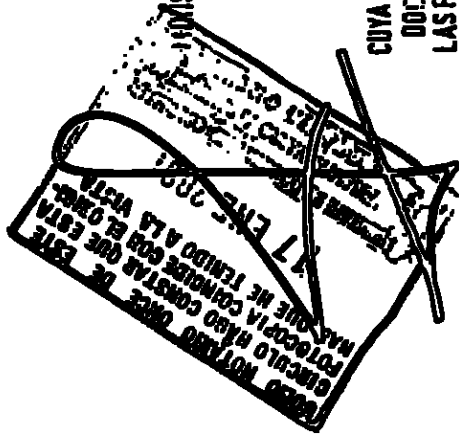
98 AUG 13 9: 15

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

065918

CUYA FIRMA APARECE EN:
DOCUMENTO DESEMPLEADO
LAS FUNCIONES INDICADAS



12 X

State of New York
County of New York, } ss.:

NEW YORK

21320

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal, DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

John Alphonso

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereto set my hand affixed my official seal this

OCT 1 1997

FEE PAID \$1.00

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA-

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 266-1499

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, PFIZER PRODUCTS INC., a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.

Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.


ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domiclada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otorgar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, trasposos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de dirección, continúe otorgar a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en New York, New York, USA

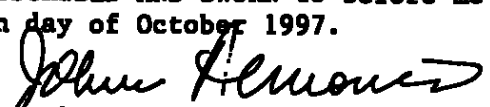
New York

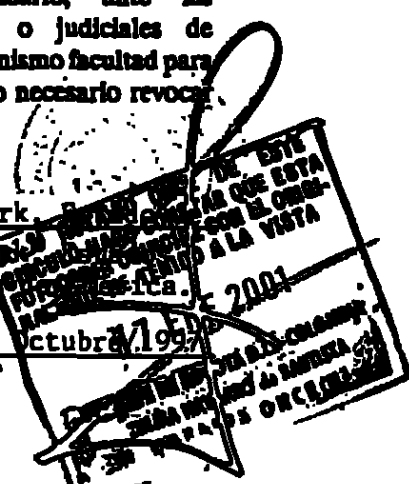
Unido

a los 8 días del mes de Octubre, 1997

State of New York)
County of New York)

SUBSCRIBED AND SWORN to before me this
8th day of October 1997.

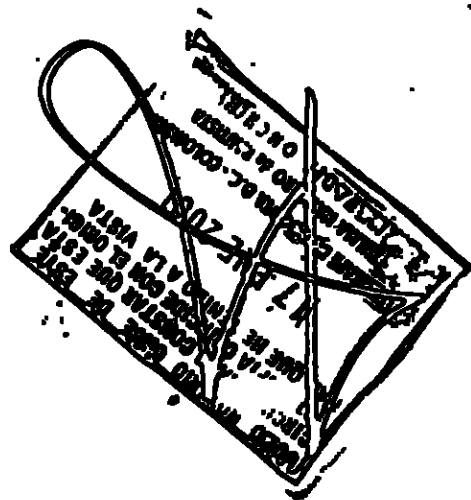

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998





* Continuación...

Registro de Patentes de Invención,
fusiones, cambios de nombre,
traspasos, presentación y
tramitación de oposiciones,
cambios de dirección.



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1488

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of October

1997, the undersigned Notary

CERTIFIES

That ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York,
United States of America,

set his hand on the foregoing document

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has
legal capacity to execute the instrument

3. That the grantor has executed the foregoing document
as

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

4. That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized, has present existence and that the purposes for
which the power of attorney is within the scope of its corporate
purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her
representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic
documents for such purpose exhibited to me and which I mention
specifically, giving their dates and their origin or source:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated
24 February 1997.

John Alphonso

JOHN ALPHONSO

Notary Public, State of New York
Notary No. 304859888

Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre

de 19 97, el suscrito Notario

DA FE

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

mayor y domiciliado en
New York, Estado de New York,
Estados Unidos de América.
suscribió de su puño y letra el documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento

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

Vice-presidente

de la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona jurídica
PFIZER PRODUCTS INC.

con sede en
Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, Estados Unidos de América
está legalmente constituida, que el otorgante es el actual titular
del acto para el cual se ha otorgado, y que el documento que antecede
que constituyen su objeto social

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta
y que esta es legítima

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los
siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y
que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su
origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc, de
fecha 24 de febrero de 1997.

El Notario Público



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

November 14, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/180,159

FILING DATE: February 04, 2000



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**


N. WOODSON
Certifying Officer

02/04/00
1-559 U.S. PTO

2/7/00
H/P/Pro
16
12
PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

Request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

Docket Number		PC10561	Type a plus sign (+) inside this box	+
INVENTOR(s)/APPLICANT(s)				
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)	
Brown	Matthew	F.	Pawcatuck, Connecticut, USA	
Poss	Christopher	S.	North Stonington, Connecticut, USA	
TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)				
NOVEL HETEROCYCLIC AMIDE DERIVATIVES				
CORRESPONDENCE ADDRESS Paul H. Ginsburg Pfizer Inc 235 East 42nd Street New York, NY 10017-5755				
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)				
☒ Specification Number of Pages 55 ☒ Claim(s) Number of Pages 10				
☐ Drawing(s) Number of Sheets ☒ Other (specify) Abstract page 1				
METHOD OF PAYMENT (check one)				
☒ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees. The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: 16-1445. Two copies of this page are enclosed.			PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT(S)	\$150.00

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

- ☒ No.
☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE

B. Timothy Creagar

DATE: February 2, 2000.

TYPED or PRINTED NAME

B. Timothy Creagar.

REGISTRATION NO: 39,156
(if appropriate)

- ☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY EL163957453US

NOVEL HETEROCYCLIC AMIDE DERIVATIVES**Background of the Invention**

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

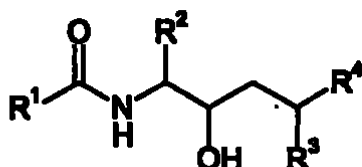
5 The compounds of the invention are potent and selective inhibitors of MIP-1 α binding to its receptor CCR1 found on inflammatory and immunomodulatory cells (preferably leukocytes and lymphocytes). The CCR1 receptor is also sometimes referred to as the CC-CKR1 receptor. These compounds also inhibit MIP-1 α (and the related chemokines shown to interact with CCR1 (e.g., RANTES and MCP-3)) induced chemotaxis of THP-1 cells and
10 human leukocytes and are potentially useful for the treatment or prevention of autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, type I diabetes (recent onset), inflammatory bowel disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, and vasculitis), acute and chronic inflammatory conditions (such as osteoarthritis, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of Infancy, ischemia
15 reperfusion injury, and glomerulonephritis), allergic conditions (such as asthma and atopic dermatitis), infection associated with inflammation (such as viral inflammation (including influenza and hepatitis) and Guillain-Barre), chronic bronchitis, xeno-transplantation, transplantation tissue rejection (chronic and acute), organ rejection (chronic and acute), atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity (co-receptor usage), and granulomatous diseases
20 (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis).

MIP-1 α and RANTES are soluble chemotactic peptides (chemokines) which are produced by inflammatory cells, in particular CD8+ lymphocytes, polymorphonuclear leukocytes (PMNs) and macrophages, J.Biol. Chem., 270 (30) 29671-29676 (1995). These chemokines act by inducing the migration and activation of key inflammatory and
25 immunomodulatory cells. Elevated levels of chemokines have been found in the synovial fluid of rheumatoid arthritis patients, chronic and rejecting tissue transplant patients and in the nasal secretions of allergic rhinitis patients following allergen exposure (Teran, et al., J. Immunol., 1806-1812 (1996), and Kuna et al., J. Allergy Clin. Immunol. 321 (1994)). Antibodies which interfere with the chemokine/receptor interaction by neutralizing MIP1 α or
30 gene disruption have provided direct evidence for the role of MIP-1 α and RANTES in disease by limiting the recruitment of monocytes and CD8+ lymphocytes (Smith et al., J. Immunol., 153, 4704 (1994) and Cook et al., Science, 269, 1563 (1995)). Together this data demonstrates that CCR1 antagonists would be an effective at treatment of several immune based diseases. The compounds described within are potent and selective antagonists of
35 CCR1.

004020-65108109

Summary of the Invention

The present invention relates to compounds of the formula



5 or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

R^1 is $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ heteroaryl optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, halo, CN, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms, hydroxy, hydroxy- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkoxy $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $\text{HO}(\text{C}=\text{O})$ -, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl-O $(\text{C}=\text{O})$ -, $\text{HO}(\text{C}=\text{O})$ -($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl-O $(\text{C}=\text{O})$ -($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl-($\text{C}=\text{O})$ -O-, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl-($\text{C}=\text{O})$ -O-($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, $\text{H}(\text{O}=\text{C})$ -, $\text{H}(\text{O}=\text{C})$ -($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl(O $=\text{C})$ -, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl(O $=\text{C})$ -($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, NO_2 , amino, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkylamino, $[(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl] $_2$ amino, amino($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkylamino($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, $[(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl] $_2$ amino($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, $\text{H}_2\text{N}(\text{C}=\text{O})$ -, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl-NH $(\text{C}=\text{O})$ -, $[(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl] $_2$ N $(\text{C}=\text{O})$ -, $\text{H}_2\text{N}(\text{C}=\text{O})$ -($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl-HN $(\text{C}=\text{O})$ -($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, $[(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl] $_2$ N $(\text{C}=\text{O})$ -($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, $\text{H}(\text{O}=\text{C})$ -NH-, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl($\text{C}=\text{O})$ -NH, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl($\text{C}=\text{O})$ -[NH]($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl($\text{C}=\text{O})$ -[N($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl]($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl-S-, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl-(S=O)-, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl-SO $_2$ -, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl-SO $_2$ -NH-, $\text{H}_2\text{N-SO}_2$ -, $\text{H}_2\text{N-SO}_2$ -($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkylHN-SO $_2$ -($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, $[(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl] $_2$ N-SO $_2$ -($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, CF $_3$ SO $_2$ -, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl-SO $_2$ -, phenyl, $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ cycloalkyl, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ heterocycloalkyl, and $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ heteroaryl;

R^2 is phenyl-(CH $_2$) $_m$ -, naphthyl-(CH $_2$) $_m$ -, $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ cycloalkyl-(CH $_2$) $_m$ -, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl or $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ heteroaryl-(CH $_2$) $_m$ -, wherein m is an integer from zero to four; wherein each of said phenyl, naphthyl, $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ cycloalkyl or $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ heteroaryl moieties of said phenyl-(CH $_2$) $_m$ -, naphthyl-(CH $_2$) $_m$ -, $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ cycloalkyl-(CH $_2$) $_m$ or $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ heteroaryl-(CH $_2$) $_m$ groups may optionally be substituted with one or more substituents independently selected from hydrogen, deuterium, halo, CN, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms, hydroxy, hydroxy- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkoxy $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $\text{HO}(\text{C}=\text{O})$ -, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl-O $(\text{C}=\text{O})$ -, $\text{HO}(\text{C}=\text{O})$ -($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl-O $(\text{C}=\text{O})$ -($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl-($\text{C}=\text{O})$ -O-, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl-($\text{C}=\text{O})$ -O-($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, $\text{H}(\text{O}=\text{C})$ -, $\text{H}(\text{O}=\text{C})$ -($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl(O $=\text{C})$ -, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl(O $=\text{C})$ -($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, NO_2 , amino, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkylamino, $[(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl] $_2$ amino, amino($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkylamino($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, $[(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl] $_2$ amino($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, $\text{H}_2\text{N}(\text{C}=\text{O})$ -, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl-NH $(\text{C}=\text{O})$ -, $[(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl] $_2$ N $(\text{C}=\text{O})$ -, $\text{H}_2\text{N}(\text{C}=\text{O})$ -($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl-HN $(\text{C}=\text{O})$ -($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, $[(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl] $_2$ N $(\text{C}=\text{O})$ -($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, $\text{H}(\text{O}=\text{C})$ -NH-, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl($\text{C}=\text{O})$ -NH, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl($\text{C}=\text{O})$ -

5018015-020400

19
Z

[NH](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-N(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-(S=O)-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylHN-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, CF₃SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, phenyl, phenoxy, benzyloxy, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, and (C₂-C₆)heteroaryl;

- 5 R³ is hydrogen, deuterium, (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(CH₂)_n, (C₂-C₆)heterocycloalkyl-(CH₂)_n, (C₂-C₆)heteroaryl-(CH₂)_n or aryl-(CH₂)_n; wherein n is an integer from zero to six;

- wherein said R³ (C₁-C₁₀)alkyl group may optionally be substituted with one or more substituents, independently selected from hydrogen, deuterium, halo, CN, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-, H(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, NO₂, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino(C₁-C₆)alkyl, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-HN(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-[NH](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-[N(C₁-C₆)alkyl](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-(S=O)-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylHN-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, CF₃SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, phenyl, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, and (C₂-C₆)heteroaryl; and wherein any of the carbon-carbon single bonds of said (C₁-C₁₀)alkyl may optionally be replaced by a carbon-carbon double bond;

- wherein the (C₂-C₁₀)cycloalkyl moiety of said R³ (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(CH₂)_n group may optionally be substituted by one to three substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, halo, CN, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-, H(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, NO₂, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino(C₁-C₆)alkyl, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-HN(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-[NH](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-[N(C₁-C₆)alkyl](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-(S=O)-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-(C₁-C₆)alkyl,

(C₁-C₆)alkylHN-SO₂(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-SO₂(C₁-C₆)alkyl, CF₃SO₂, (C₁-C₆)alkyl-SO₂, phenyl, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, and (C₂-C₆)heteroaryl;

- wherein the (C₂-C₆)heterocycloalkyl moiety of said R³ (C₂-C₆)heterocycloalkyl-(CH₂)_n group may contain from one to three heteroatoms independently selected from nitrogen, sulfur, oxygen, >S(=O), >SO₂ or >NR⁸, wherein said (C₂-C₆)heterocycloalkyl moiety of said (C₂-C₆)heterocycloalkyl-(CH₂)_n group may optionally be substituted on any of the ring carbon atoms capable of forming an additional bond with a substituent independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, halo, CN, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-, H(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, NO₂, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino(C₁-C₆)alkyl, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-HN(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[NH](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[N(C₁-C₆)alkyl](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-(S=O)-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂, (C₁-C₆)alkyl-SO₂NH-, H₂N-SO₂, H₂N-SO₂(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylHN-SO₂(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-SO₂(C₁-C₆)alkyl, CF₃SO₂, (C₁-C₆)alkyl-SO₂, phenyl, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, and (C₂-C₆)heteroaryl;

- wherein the (C₂-C₆)heteroaryl moiety of said R³ (C₂-C₆)heteroaryl-(CH₂)_n group may contain from one to three heteroatoms independently selected from nitrogen, sulfur or oxygen wherein said (C₂-C₆)heteroaryl moiety of said (C₂-C₆)heteroaryl-(CH₂)_n group may optionally be substituted on any of the ring carbon atoms capable of forming an additional bond with a substituent selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, halo, CN, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-, H(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, NO₂, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino(C₁-C₆)alkyl, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-HN(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[NH](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[N(C₁-C₆)alkyl](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-(S=O)-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂, (C₁-C₆)alkyl-SO₂NH-, H₂N-SO₂, H₂N-SO₂(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylHN-SO₂(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-

SO₂(C₁-C₆)alkyl, CF₃SO₂, (C₁-C₆)alkyl-SO₂, phenyl, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, and (C₂-C₆)heteroaryl; and

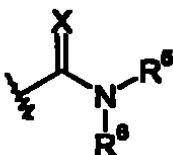
wherein said aryl moiety of said R³ aryl-(CH₂)_n group is optionally substituted phenyl or naphthyl, wherein said phenyl and naphthyl may optionally be substituted with from one to three substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, halo, CN, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-, H(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, NO₂, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino(C₁-C₆)alkyl, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl+HN(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[NH](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[N](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[NH](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[N](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-(S=O)-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂, (C₁-C₆)alkyl-SO₂NH-, H₂N-SO₂, H₂N-SO₂(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylHN-SO₂(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-SO₂(C₁-C₆)alkyl, CF₃SO₂, (C₁-C₆)alkyl-SO₂, phenyl, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, and (C₂-C₆)heteroaryl;

or R³ and the carbon to which it is attached form a five to seven membered carbocyclic ring, wherein any of the carbon atoms of said five membered carbocyclic ring may optionally be substituted with a substituent selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, halo, CN, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms (preferably one to three fluorine atoms), hydroxy, hydroxy-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms (preferably one to three fluorine atoms), (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-, H(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, NO₂, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino(C₁-C₆)alkyl, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl+HN(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[NH](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[N](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-(S=O)-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂, (C₁-C₆)alkyl-SO₂NH-, H₂N-SO₂, H₂N-SO₂(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylHN-SO₂(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-SO₂(C₁-C₆)alkyl, CF₃SO₂, (C₁-C₆)alkyl-SO₂, phenyl, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, and (C₂-C₆)heteroaryl; wherein one of the carbon-carbon bonds of said five to seven membered carbocyclic ring may optionally be fused to an optionally substituted phenyl ring, wherein said substituents may be independently selected from

60180159-020400

hydrogen, deuterium, halo, CN, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms (preferably one to three fluorine atoms), hydroxy, hydroxy-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms (preferably one to three fluorine atoms), (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-, H(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, NO₂, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino(C₁-C₆)alkyl, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-HN(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[NH](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[N(C₁-C₆)alkyl](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-(S=O)-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylHN-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, CF₃SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, phenyl, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, and (C₂-C₆)heteroaryl; and

15 R⁴ is (C₂-C₆)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, R⁵R⁶N-sulfonyl or a group of the formula



wherein R⁵ is hydrogen, deuterium, (C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(CH₂)_p-, (C₂-C₆)heterocycloalkyl-(CH₂)_p-, (C₂-C₆)heteroaryl-(CH₂)_p-, phenyl-(CH₂)_p-, or naphthyl-(CH₂)_p-, wherein p is an integer from zero to four; wherein said (C₂-C₆)heterocycloalkyl, (C₂-C₆)heteroaryl, phenyl and naphthyl groups of said (C₂-C₆)heterocycloalkyl-(CH₂)_p-, (C₂-C₆)heteroaryl-(CH₂)_p-, phenyl-(CH₂)_p-, or naphthyl-(CH₂)_p- may be optionally substituted on any of the ring atoms capable of supporting an additional bond with a substituent selected from the group consisting of hydrogen, halo, CN, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-, H(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, NO₂, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino(C₁-C₆)alkyl, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-HN(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[NH](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[N(C₁-C₆)alkyl](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-

(S=O)-, (C₁-C₈)alkyl-SO₂, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-NH-, H₂N-SO₂, H₂N-SO₂-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylHN-SO₂-(C₁-C₈)alkyl, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-SO₂-(C₁-C₈)alkyl, CF₃SO₂, (C₁-C₈)alkyl-SO₂, phenyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₂-C₈)heterocycloalkyl, and (C₂-C₈)heteroaryl;

- or R⁵ and R⁶ together with the nitrogen atom to which they are attached form a (C₂-C₈)heterocycloalkyl group wherein any of the ring atoms of said (C₂-C₈)heterocycloalkyl group may optionally be substituted with a substituent selected from the group consisting of hydrogen, halo, CN, (C₁-C₈)alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)alkyl, HO-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O-(C₁-C₈)alkyl, H(O=C)-, H(O=C)-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl(O=C)-, (C₁-C₈)alkyl(O=C)-(C₁-C₈)alkyl, NO₂, amino, (C₁-C₈)alkylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂ amino, amino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylamino (C₁-C₈)alkyl, [(C₁-C₈)alkyl]₂amino(C₁-C₈)alkyl, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl-HN(C=O)-(C₁-C₈)alkyl, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-(C₁-C₈)alkyl, H(O=C)-NH-, (C₁-C₈)alkyl(C=O)-NH-, (C₁-C₈)alkyl(C=O)-[NH](C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl(C=O)-[N(C₁-C₈)alkyl](C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl-S-, (C₁-C₈)alkyl-(S=O)-, (C₁-C₈)alkyl-SO₂, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-NH-, H₂N-SO₂, H₂N-SO₂-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylHN-SO₂-(C₁-C₈)alkyl, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-SO₂-(C₁-C₈)alkyl, CF₃SO₂, (C₁-C₈)alkyl-SO₂, phenyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₂-C₈)heterocycloalkyl, and (C₂-C₈)heteroaryl;

- 20 R⁵ is hydrogen, deuterium, (C₁-C₈)alkyl or amino;

X is NR⁷ or S wherein R⁷ is defined as R⁴ above; and

- with the proviso that when R⁴ is a five-membered heterocyclic group, either R² or R³ must be substituted by a functional group other than (C₁-C₈)alkyl, hydroxy(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O-(C₁-C₈)alkyl, amino, (C₁-C₈)alkylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂amino, amino(C₁-C₈)alkyl, benzofuryl, indolyl, azacycloalkyl, azabicycloalkyl or benzopiperidinyl.

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

The invention also relates to base addition salts of formula I. The chemical bases that may be used as reagents to prepare pharmaceutically acceptable base salts of those

50180159-020400

29

compounds of formula I that are acidic in nature are those that form non-toxic base salts with such compounds. Such non-toxic base salts include, but are not limited to those derived from such pharmacologically acceptable cations such as alkali metal cations (e.g., potassium and sodium) and alkaline earth metal cations (e.g., calcium and magnesium), ammonium or water-soluble amine addition salts such as N-methylglucamine-(meglumine), and the lower alkanolammonium and other base salts of pharmaceutically acceptable organic amines.

The compounds of this invention may contain olefin-like double bonds. When such bonds are present, the compounds of the invention exist as cis and trans configurations and as mixtures thereof.

Unless otherwise indicated, the alkyl and alkanyl groups referred to herein, as well as the alkyl moieties of other groups referred to herein (e.g., alkoxy), may be linear or branched, and they may also be cyclic (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl) or be linear or branched and contain cyclic moieties. Unless otherwise indicated, halogen includes fluorine, chlorine, bromine, and iodine.

(C₂-C₁₀)Cycloalkyl when used herein refers to cycloalkyl groups containing zero to two levels of unsaturation such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentanyl, cyclohexyl, cyclohexanyl, 1,3-cyclohexadiene, cycloheptyl, cycloheptanyl, bicyclo[3.2.1]octane, norbornanyl etc.

(C₂-C₉)Heterocycloalkyl when used herein refers to pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyranal, thiopyranal, aziridinyl, oxiranyl, methylenedioxy, chromenyl, isoxazolidinyl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidinyl, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, piperidinyl, thiomorpholinyl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazinyl, morpholinyl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, tetrahydroazepinyl, piperazinyl, chromanyl, etc. One of ordinary skill in the art will understand that the connection of said (C₂-C₉)heterocycloalkyl rings is through a carbon or a sp³ hybridized nitrogen heteroatom.

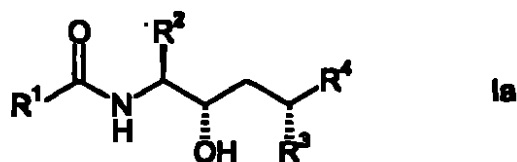
(C₂-C₉)Heteroaryl when used herein refers to furyl, thienyl, thiazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, 1,3,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,5-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, cinnolinyl, pteridinyl, purinyl, 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindinyl, benzo[b]thiophenyl, 5, 6, 7, 8-tetrahydro-quinolin-3-yl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, thienaphthenyl, isothienaphthenyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, indolyl, indoizyl, indazolyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, quinoxalinyl, quinoxalinyl, benzoxazinyl, etc. One of ordinary skill in the art will understand that the connection of said (C₂-C₉)heterocycloalkyl rings is through a carbon atom or a sp³ hybridized nitrogen heteroatom.

Aryl when used herein refers to phenyl or naphthyl.

50180159-020400

5

denoted in formula



Preferred compounds of the formula I include those wherein R¹ is optionally substituted pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, cinnolinyl, pyridinyl, 6,7-dihydro-5H-[1]pyridinyl, benzothiazolyl, indolyl, pyrazinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzo[b]thiophenyl, naphthalenyl, 10 quinoxaliny, isoquinolinyl, 5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-yl or quinolinyl, more preferably pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl, cinnolin-4-yl, pyridin-2-yl, 6,7-dihydro-5H-[1]pyridin-3-yl, benzothiazol-2-yl, indol-2-yl, pyrazin-2-yl, benzimidazol-2-yl, benzofuran-2-yl, benzo[b]thiophen-2-yl, naphthalen-2-yl, quinoxalin-2-yl, quinoxalin-8-yl, isoquinolin-1-yl, isoquinolin-3-yl, isoquinolin-4-yl, 5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-yl, quinolin-2-yl, quinolin-3-yl, 15 quinolin-4-yl or quinolin-6-yl, most preferably quinoxalin-8-yl, quinolin-2-yl, quinolin-3-yl, quinoxalin-2-yl, quinolin-4-yl or quinolin-6-yl.

Other preferred compounds of formula I include those wherein R^2 is optionally substituted phenyl, benzyl, naphthyl, cyclohexyl, thienyl, thiazolyl, pyridyl, oxazolyl, furanyl, or thiophenyl; wherein said substituents are independently selected from hydrogen, halo, (C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, hydroxy, -C(=O)-OH, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C=O)-, NO₂, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-(C₁-C₆)alkyl, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl+HN(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-NH[(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-N(C₁-C₆)alkyl/(C₁-C₆)alkyl, phenoxy, and benzoyloxy.

Other preferred compounds of formula I include those wherein R³ is optionally substituted (C₁-C₁₀)alkyl, benzyl, pyranyl or (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(CH₂)_n, wherein any of the carbon-carbon single bonds of said (C₁-C₁₀)alkyl may be optionally replaced by a carbon-carbon double bond; more preferably optionally substituted n-butyl, isobutyl, n-pentyl, 3-methyl-butyl, 2-methyl-pentyl, allyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl, more preferably wherein the substituent is fluoro, (C₁-C₂)alkyl or hydroxy.

26

Examples of specific preferred compounds of the formula I are the following:

Quinoxaline-2-carboxylic acid [1(S)-(3-fluoro-benzyl)-2(S),7-dihydroxy-4(R)-(1H-imidazol-2-yl)-7-methyl-octyl]-amide;

5 Quinoxaline-2-carboxylic acid [1(S)-benzyl-2(S),7-dihydroxy-4(R)-(1H-imidazol-2-yl)-7-methyl-octyl]-amide;

Quinoxaline-2-carboxylic acid [7-fluoro-1(S)-(3-fluoro-benzyl)-2(S)-hydroxy-4(R)-(1H-imidazol-2-yl)-7-methyl-octyl]-amide;

Quinoxaline-2-carboxylic acid [1(S)-benzyl-7-fluoro-2(S)-hydroxy-4(R)-(1H-imidazol-2-yl)-7-methyl-octyl]-amide;

10 Quinoxaline-2-carboxylic acid [1(S)-(3-fluoro-benzyl)-2(S),7-dihydroxy-7-methyl-4(R)-sulfamoyl-octyl]-amide;

Quinoxaline-2-carboxylic acid (1(S)-benzyl-2(S),7-dihydroxy-7-methyl-4(R)-sulfamoyl-octyl)-amide;

15 Quinoxaline-2-carboxylic acid [7-fluoro-1(S)-(3-fluoro-benzyl)-2(S)-hydroxy-7-methyl-4(R)-sulfamoyl-octyl]-amide;

Quinoxaline-2-carboxylic acid (1(S)-benzyl-7-fluoro-2(S)-hydroxy-7-methyl-4(R)-sulfamoyl-octyl)-amide;

Quinoxaline-2-carboxylic acid [1(S)-(3-fluoro-benzyl)-2(S),7-dihydroxy-7-methyl-4(R)-methylsulfamoyl-octyl]-amide;

20 Quinoxaline-2-carboxylic acid (1(S)-benzyl-2(S)-7-dihydroxy-7-methyl-4(R)-methylsulfamoyl-octyl)-amide;

Quinoxaline-2-carboxylic acid [(S)-(3-fluoro-benzyl)-2(S),7-hydroxy-7-methyl-4(R)-methylsulfamoyl-octyl]-amide;

25 Quinoxaline-2-carboxylic acid [(S)-benzyl-7-fluoro-2(S)-hydroxy-7-methyl-4(R)-methylsulfamoyl-octyl]-amide;

Quinoxaline-2-carboxylic acid [4(R)-(4-chloro-1H-imidazol-2-yl)-1(S)-(3-fluoro-benzyl)-2(S),-7-fluoro-benzyl)-2(S)-hydroxy-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide;

Quinoxaline-2-carboxylic acid [1(S)-benzyl-4(R)(4-chloro-1H-imidazol-2-yl)-2(S),-7-hydroxy-7-methyl-octyl]-amide;

30 Quinoxaline-2-carboxylic acid [4(R)-(4-chloro-1H-imidazol-2-yl)-7-fluoro-1(S)-(3-fluoro-benzyl)-2(S)-hydroxy-7-methyl-octyl]-amide;

Quinoxaline-2-carboxylic acid [1(S)-benzyl-4(R)(4-chloro-1H-imidazol-2-yl)-7-fluoro-2(S)-hydroxy-7-methyl-octyl]-amide;

35 Quinoxaline-2-carboxylic acid [1(S)-(3-fluoro-benzyl)-4(R)-(4-fluoro-1H-imidazol-2-yl)-2(S),7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide;

Quinoxaline-2-carboxylic acid [1(S)-benzyl-4(R)-(4-fluoro-1H-imidazol-2-yl)-2(S)-7-dihydroxy-7-methyl-octyl]amide;

004020-65108109

27

Quinoxaline-2-carboxylic acid [7-fluoro-1(S)-(3-fluoro-benzyl)-4(R)-(4-fluoro-1H-imidazol-2-yl)-2(S)-hydroxy-7-methyl-octyl]-amide; and

Quinoxaline-2-carboxylic acid [1(S)-benzyl-7-fluoro-4(R)-(4-fluoro-1H-imidazol-2-yl)-2(S)-hydroxy-7-methyl-octyl]amide.

5 The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, type I diabetes (recent onset), inflammatory bowel disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, and vasculitis), acute and chronic inflammatory conditions (such as osteoarthritis, adult respiratory distress syndrome, 10 Respiratory Distress Syndrome of Infancy, ischemia reperfusion injury, and glomerulonephritis), allergic conditions (such as asthma and atopic dermatitis), infection associated with inflammation (such as viral inflammation (including influenza and hepatitis), and Guillain-Barre), chronic bronchitis, xeno-transplantation, transplantation tissue rejection, atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity (co-receptor usage), and granulomatous diseases 15 (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis). In a mammal, preferably a human, comprising an amount of a compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof effective in treating or preventing such disorder or condition and a pharmaceutically acceptable carrier.

20 The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition that can be treated or prevented by inhibiting MIP-1 α binding to the receptor CCR1 in a mammal, preferably a human, comprising an amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, effective in treating or preventing such disorder or condition and a pharmaceutically acceptable carrier. Examples of such disorders and conditions are those enumerated in the preceding paragraph.

25 The present invention also relates to a method for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, type I diabetes (recent onset), inflammatory bowel disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, and vasculitis), acute and chronic inflammatory conditions (such as osteoarthritis, adult respiratory distress syndrome, Respiratory Distress Syndrome of 30 Infancy, ischemia reperfusion injury, and glomerulonephritis), allergic conditions (such as asthma and atopic dermatitis), infection associated with inflammation (such as viral inflammation (including influenza and hepatitis) and Guillain-Barre), chronic bronchitis, xeno-transplantation, transplantation tissue rejection, atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity (co-receptor usage), and granulomatous diseases (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis) in a mammal, preferably a human, comprising administering to a mammal in need 35 of such treatment or prevention an amount of a compound of the formula I, or a

004020: ST08109

28

pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating or preventing such disorder or condition.

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

10 The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, type I diabetes (recent onset), inflammatory bowel disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, and vasculitis), acute and chronic inflammatory conditions (such as osteoarthritis, adult respiratory distress syndrome, Respiratory Distress Syndrome of Infancy, ischemia reperfusion injury, and glomerulonephritis), allergic conditions (such as asthma and atopic dermatitis), infection associated with inflammation (such as viral inflammation (including influenza and hepatitis) and Guillian-Barre), chronic bronchitis, xeno-transplantation, transplantation tissue rejection, atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity (co-receptor usage), and granulomatous diseases (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis) in a mammal, preferably a human, comprising a CCR1 receptor antagonizing effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

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

25 The present invention also relates to a method for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, type I diabetes (recent onset), inflammatory bowel disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, and vasculitis), acute and chronic inflammatory conditions (such as osteoarthritis, adult respiratory distress syndrome, Respiratory Distress Syndrome of Infancy, ischemia reperfusion injury, and glomerulonephritis), allergic conditions (such as asthma and atopic dermatitis), infection associated with inflammation (such as viral inflammation (including influenza and hepatitis) and Guillian-Barre), chronic bronchitis, xeno-transplantation, transplantation tissue rejection, atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity (co-receptor usage), and granulomatous diseases (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis) in a mammal, preferably a human, comprising administering to a mammal in

5018015 020400

~~25~~
29

need of such treatment or prevention a CCR1 receptor antagonizing effective amount of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

50180159.020400

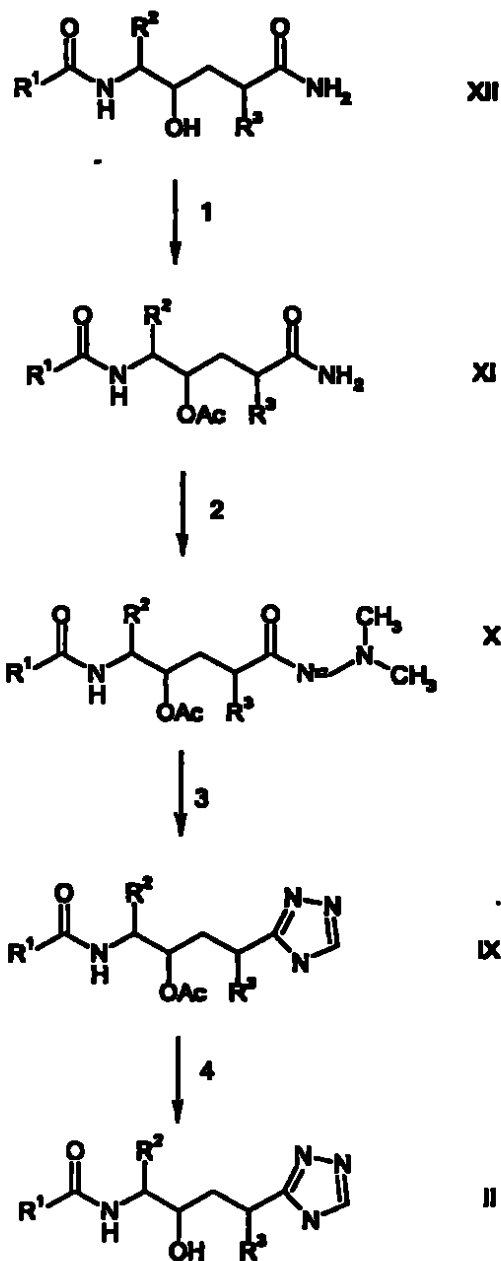
30

Detailed Description of the Invention

The following reaction Schemes illustrate the preparation of the compounds of the present invention. Unless otherwise indicated R^1 , R^2 , R^3 and R^4 in the reaction Schemes and the discussion that follow are defined as above.

5

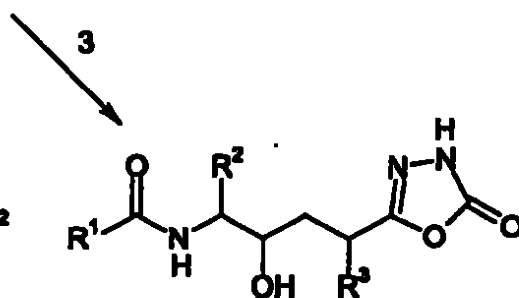
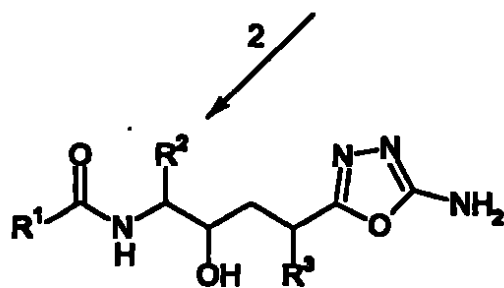
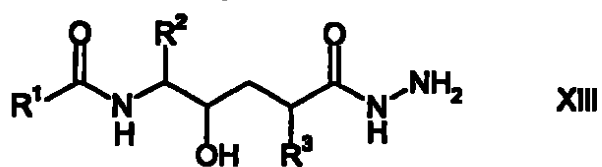
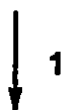
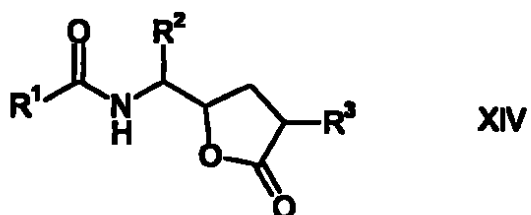
Scheme 1



60180159.020400

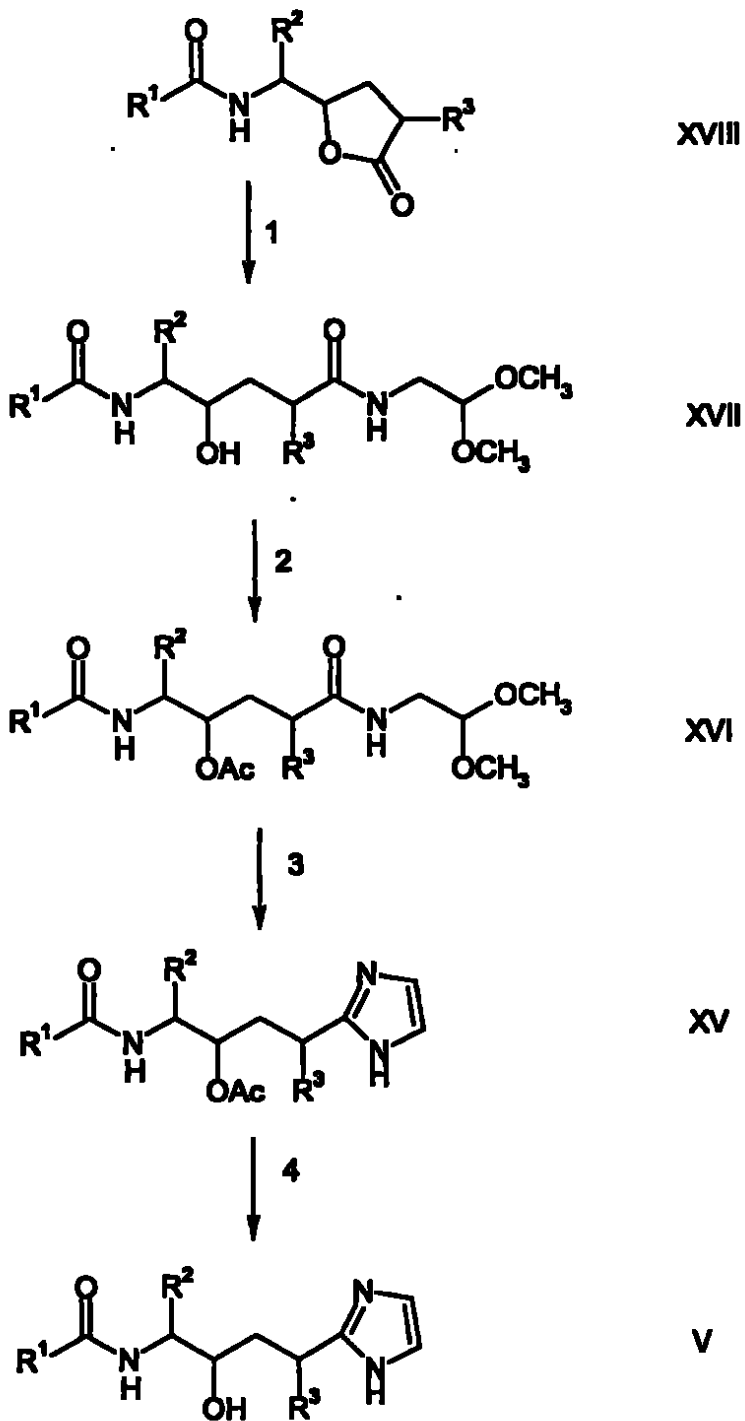
31

Scheme 2



32

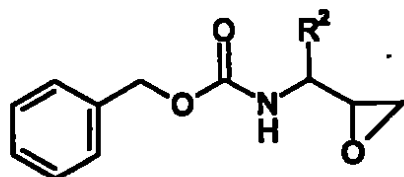
Scheme 3



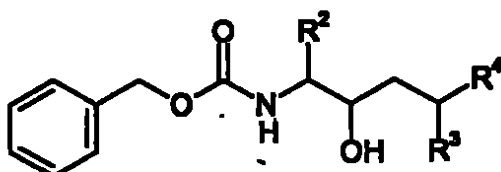
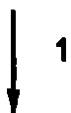
6018015 020400

30
33

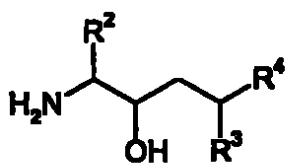
Scheme 4



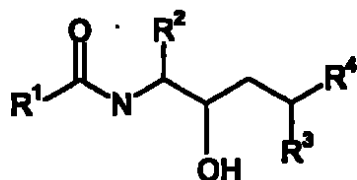
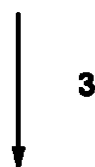
XXI



XX



XIX

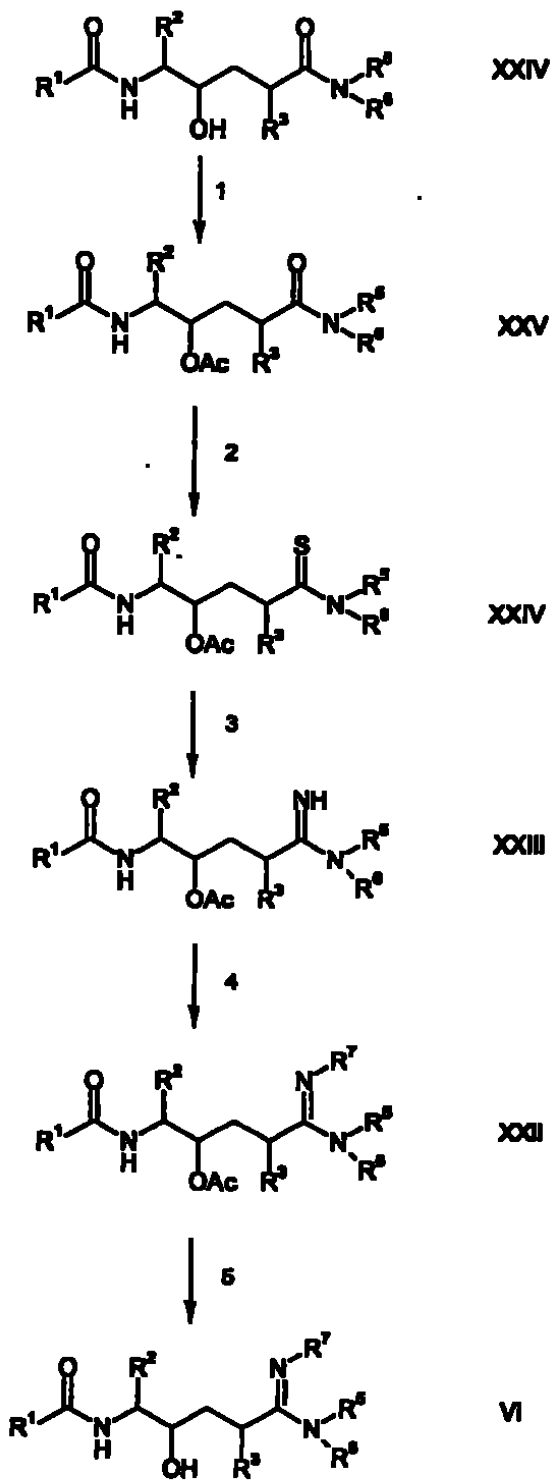


I

60180159, 020400

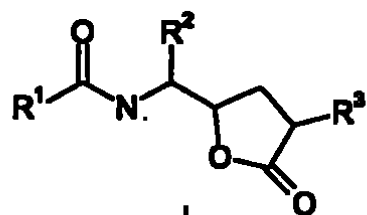
34

Scheme 5

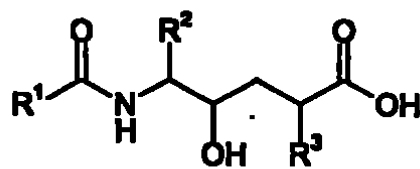
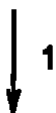


6018015-020400

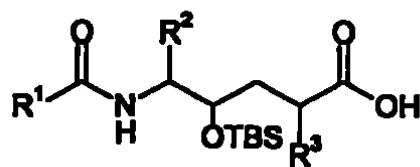
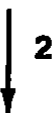
Scheme 6



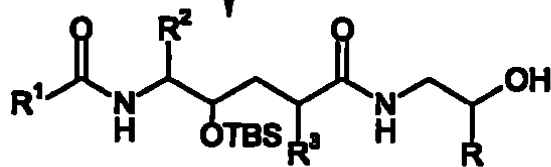
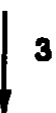
XXXII



XXXI



XXX



XXIX



XXVII



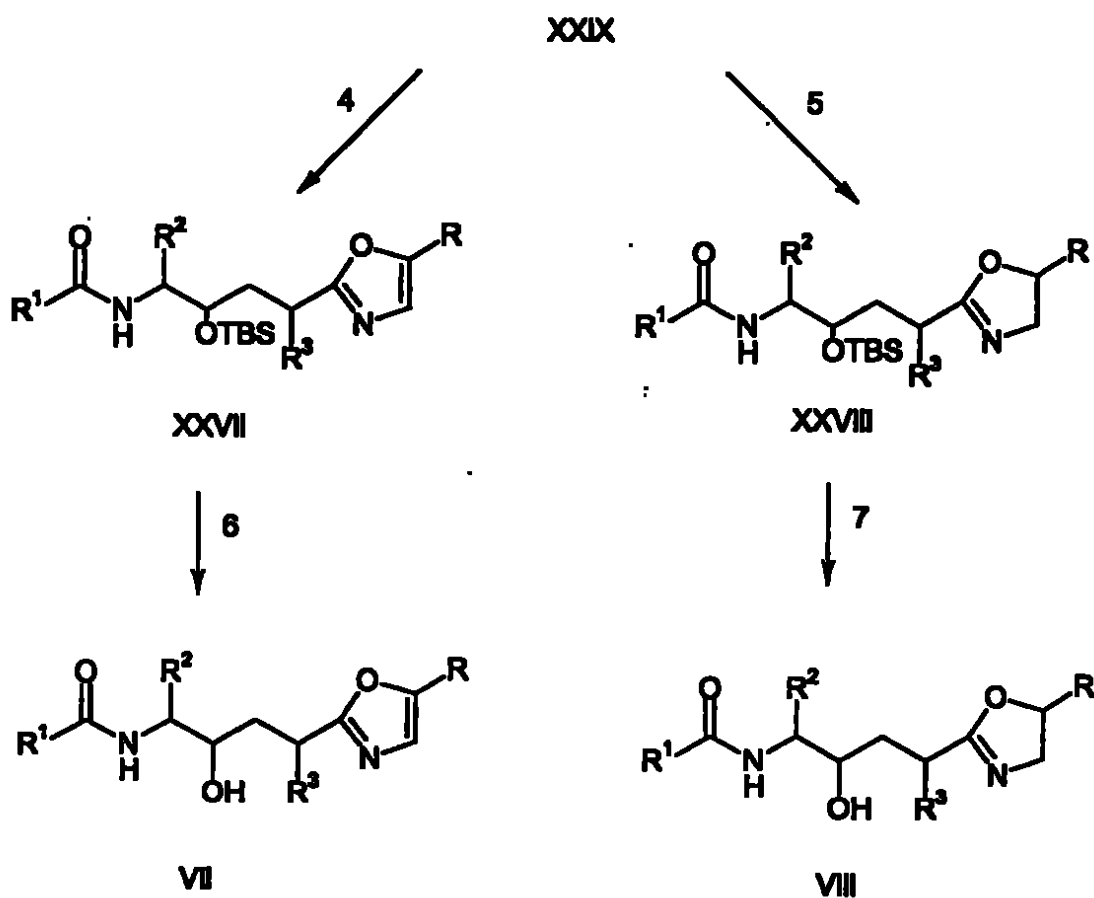
XXVIII

004020-65T08T09

Q

D

Scheme 6 (Continued)



32

Compounds of formula I may be prepared by methods described in WO 98/38187, which is incorporated by reference in its entirety.

In reaction 1 of Scheme 1, the alcohol compound of formula XII is converted to the corresponding acetate compound of formula XI by reacting XII with acetic anhydride in the presence of 4-dimethylaminopyridine (DMAP) and pyridine. The reaction is stirred at a temperature between about 0°C to about room temperature, preferably about 0°C, for a time period between about 1 hour to about 3 hours, preferably about 2 hours.

In reaction 2 of Scheme 1, the compound of formula XI is converted to the corresponding compound of formula X by reacting XI with N,N-dimethylformamide dimethyl acetal in the presence of a polar protic solvent, such as methanol. The reaction is stirred at a temperature between about 40°C to about 60°C, preferably about 50°C, for a time period between about 30 minutes to about 2 hours, preferably about 1 hour.

In reaction 3 of Scheme 1, the compound of formula X is converted to the corresponding triazole compound of formula IX by reacting X with hydrazine in the presence of acetic acid. The reaction is stirred at a temperature between about 40°C to about 60°C, preferably about 50°C, for a time period between about 30 minutes to about 2 hours, preferably about 1 hour.

In reaction 4 of Scheme 1, the compound of formula IX is converted to the corresponding compound of formula II by deprotecting IX with potassium carbonate in the presence of methanol at room temperature overnight.

In reaction 1 of Scheme 2, the lactone compound of formula XIV is converted to the corresponding hydrazide compound of formula XIII by reacting XIV with hydrazine in a polar protic solvent, such as methanol. The reaction is stirred at room temperature overnight.

In reaction 2 of Scheme 2, the hydrazide compound of formula XIII is converted to the corresponding 1,2,4-oxadiazole compound of formula III by reacting XIII with cyanogen bromide in the presence of dioxane and water. The reaction is heated to reflux for a time period between about 30 minutes to about 2 hours, preferably about 1 hour.

In reaction 3 of Scheme 2, the hydrazide compound of formula XIII is converted to the corresponding compound of formula IV by reacting XIII with CDI in the presence of a base, such as triethylamine, and a polar aprotic solvent, such as tetrahydrofuran. The reaction is stirred at room temperature for a time period between about 10 hours to about 20 hours, preferably overnight.

In reaction 1 of Scheme 3, the lactone compound of formula XVIII is converted to the corresponding compound of formula XVII by reacting XVIII with aminoacetaldehyde dimethyl acetal in the presence of dioxane. The reaction is stirred overnight at a temperature between about 30°C to about 70°C, preferably about 50°C.

60180159-02040

In reaction 2 of Scheme 3, the alcohol compound of formula XVII is converted to the corresponding acetate compound of formula XVI according to the procedure described above in reaction 1 of Scheme 1.

5 In reaction 3 of Scheme 3, the compound of formula XVI is converted to the corresponding imidazole compound of formula XV by reacting XVI with ammonium acetate in the presence of acetic acid. The reaction is stirred at a temperature between about 105°C to about 125°C, preferably about 115°C, for a time period between about 3 hours to about 5 hours, preferably about 4 hours.

10 In reaction 4 of Scheme 3, the compound of formula XV is converted to the corresponding compound of formula V according to the procedure described above in reaction 4 of Scheme 1.

16 In reaction 1 of Scheme 4, the epoxide compound of formula XXI is converted to the corresponding compound of formula XX by reacting XXI with a compound of the formula, CHR^3R^4 , in the presence of a base, such as n-butyllithium, and a polar aprotic solvent, such as tetrahydrofuran. The reaction is carried out at a temperature between about -78°C to about 0°C, preferably about -78°C, for a time period between about 1 hours to about 4 hours, preferably about 2 hours.

20 In reaction 2 of Scheme 4, the compound of formula XX is converted to the corresponding compound of formula XIX by removal of the carbobenzyloxy protecting group through hydrogenation of XX in the presence of palladium on carbon and a polar protic solvent, such as ethanol. The reaction is carried out at a temperature between about 0°C to room temperature, preferably room temperature, for a time period between about 1 hour to about 24 hours, preferably about 16 hours.

25 In reaction 3 of Scheme 4, the compound of formula XIX is converted to the corresponding compound of formula I by reacting XIX with a compound of the formula, $\text{R}^1\text{-CO-Cl}$, in the presence of a base, such as triethylamine, and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride. The reaction is carried out at a temperature between about -20°C to about 40°C, preferably about 0 °C, for a time period between about 1 hour to about 24 hours, preferably about 2 hours.

30 In reaction 1 of Scheme 5, the compound of formula XXVI is converted to the corresponding compound of formula XXV according to the procedure described above in reaction 1 of Scheme 1.

35 In reaction 2 of Scheme 5, the amide compound of formula XXV is converted to the thioacetamide compound of formula XXIV by reacting XXV with Lawesson's Reagent, [2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetane-2,4-diaulfide]. In the presence of a polar aprotic solvent, such as tetrahydrofuran. The reaction is carried out at a temperature between

00180159.020400

about 0°C to about 60°C, preferably about 25 °C, for a time period between about 1 hour to about 24 hours, preferably about 5 hours.

In reaction 3 of Scheme 5, the thioacetamide compound of formula XXIV is converted to the corresponding compound of formula XXIII by first treating XXIV with methyl iodide, followed by reacting the compound so formed with ammonia in methyl alcohol. The reaction is carried out at a temperature between about 0°C to about 60°C, preferably about 25°C, for a time period between about 1 hour to about 24 hours, preferably about 15 hours.

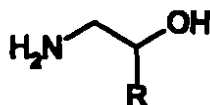
In reaction 4 of Scheme 5, the compound of formula XXII is converted to the corresponding compound of formula XXI by reacting XXII with (a) R⁶ sulfonyl chloride when R⁷ is R⁶S(O)₂; (b) cyanogen bromide when R⁷ is cyano; (c) L-N=C=O when R⁷ is an amide and L is a leaving group; or (d) an acyl chloride compound of the formula, R⁶-CO-Cl, when R⁷ is R⁶C(O).

In reaction 5 of Scheme 5, the compound of formula XXII is converted to the corresponding compound of formula VI according to the procedure described above in reaction 1 of Scheme 1.

In reaction 1 of Scheme 6, the lactone of formula XXXI is converted to the corresponding compound of formula XXX by reacting XXXI with a base, such as lithium hydroxide, in the presence of a mixture of water and a polar aprotic solvent, such as tetrahydrofuran. The reaction is carried out at a temperature between about 0°C to about 60°C, preferably about 25°C, for a time period between about 1 hour to about 24 hours, preferably about 2 hours.

In reaction 2 of Scheme 6, the compound of formula XXXI is converted to the corresponding compound of formula XXX by reacting XXXI with tert-butyldimethylsilyl chloride in the presence of imidazole and polar protic solvent, such as dimethylformamide. The reaction is carried out at a temperature between about 0°C to about 60°C, preferably about 25°C, for a time period between about 1 day to 7 days, preferably 1 day.

In reaction 3 of Scheme 6, the compound of formula XXX is converted to the corresponding compound of formula XXX by reacting XXX with a compound of the formula

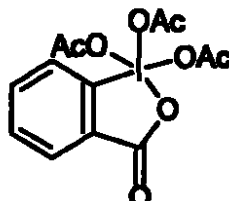


in the presence of 1-hydroxybenzotriazole hydrate, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride. The reaction is carried out at a temperature between about 0°C to about 30°C, preferably about 25°C, for a time period between about 1 hour to about 24 hours, preferably about 25 hours.

6018015 020400

~~40~~
40

In reaction 4 of Scheme 8, the compound of formula XXIX is converted to the corresponding oxazole compound of the formula XXVII by first oxidizing XXIX with the Dess-Martin periodinane oxidation reagent of the formula



5 followed by treating the compound so formed with triphenylphosphine, triethylamine, hexachloroethane and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride. The reaction is carried out at a temperature between about 0°C to about 40°C, preferably about 25°C, for a time period between about 5 hours to about 24 hours, preferably about 15 hours.

10 In reaction 5 of Scheme 8, the compound of formula XXIX is converted to the corresponding oxazoline compound of formula XXVIII by treating XXIX with triphenylphosphine, hexachloroethane, triethylamine and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride. The reaction is carried out at a temperature between about 0°C to about 40°C, preferably about 25°C, for a time period between about 5 hours to about 24 hours, preferably about 15 hours.

15 In reaction 6 of Scheme 8, the compound of formula XXVII is converted to the corresponding compound of formula VII by treating XXVII with tert-butyl ammonium fluoride. The reaction is carried out at a temperature between about 0°C to about 40°C, preferably about 25°C, for a time period between about 1 hour to about 24 hours, preferably about 2 hours.

20 In reaction 7 of Scheme 8, the compound of formula XXVIII is converted to the corresponding compound of formula VIII according to the procedure described above in reaction 6 of Scheme 8.

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

30 The compounds of the formula I which are basic in nature are capable of forming a wide variety of different salts with various inorganic and organic acids. Although such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to animals, it is often desirable in practice to initially isolate a compound of the formula I from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert the latter back to the free base compound by treatment with an alkaline reagent, and subsequently convert the free base to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. The acid addition salts of the base compounds of this invention are readily prepared by treating the base compound with a

60180159.020400

~~41~~
41

substantially equivalent amount of the chosen mineral or organic acid in an aqueous solvent medium or in a suitable organic solvent such as methanol or ethanol. Upon careful evaporation of the solvent, the desired solid salt is obtained.

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

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

15 Compounds of the formula I and their pharmaceutically acceptable salts (hereinafter also referred to, collectively, as "the active compounds") are potent antagonists of the CCR1 receptors. The active compounds are useful in the treatment or prevention of autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, type I diabetes (recent onset), inflammatory bowel disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, and vasculitis), acute and chronic inflammatory conditions (such as osteoarthritis, adult respiratory distress syndrome, Respiratory Distress Syndrome of Infancy, ischemia reperfusion injury, and glomerulonephritis), allergic conditions (such as asthma and atopic dermatitis), infection associated with inflammation (such as viral inflammation (including influenza and hepatitis) and Guillain-Barre), chronic bronchitis, xeno-transplantation, transplantation tissue rejection,

60180159.020400

22

atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity (co-receptor usage), and granulomatous diseases (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis).

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

Chemotaxis Assay:

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

THP-1 cells (ATCC TIB-202), primary human monocytes, or primary lymphocytes, isolated by standard techniques can then be added to the upper chambers in triplicate
20 together with various concentrations of the test compound. Compound dilutions can be prepared using standard serological techniques and are mixed with cells prior to adding to the chamber.

After a suitable incubation period at 37 degrees centigrade (e.g. 3.5 hours for THP-1 cells, 90 minutes for primary monocytes), the chamber is removed, the cells in the upper chamber aspirated, the upper part of the filter wiped and the number of cells migrating can be
25 determined according to the following method.

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

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

The number of cells migrating in the presence of the compound are divided by the number of cells migrating in control wells (without the compound). The quotient is the %
35 inhibition for the compound which can then be plotted using standard graphics techniques against the concentration of compound used. The 50% inhibition point is then determined

004020.65108109

48
43

using a line fit analysis for all concentrations tested. The line fit for all data points must have an coefficient of correlation (R squared) of > 90% to be considered a valid assay.

All of the compounds of the invention that were tested had IC₅₀ of less than 25µM, in the Chemotax assay.

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

For oral administration, the pharmaceutical compositions may take the form of, for example, tablets or capsules prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable excipients such as binding agents (e.g., pregelatinized maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose); fillers (e.g., lactose, microcrystalline
15 cellulose or calcium phosphate); lubricants (e.g., magnesium stearate, talc or silica); disintegrants (e.g., potato starch or sodium starch glycolate); or wetting agents (e.g., sodium lauryl sulphate). The tablets may be coated by methods well known in the art. Liquid preparations for oral administration may take the form of, for example, solutions, syrups or suspensions, or they may be presented as a dry product for constitution with water or other
20 suitable vehicle before use. Such liquid preparations may be prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable additives such as suspending agents (e.g., sorbitol syrup, methyl cellulose or hydrogenated edible fats); emulsifying agents (e.g., lecithin or acacia); non-aqueous vehicles (e.g., almond oil, oily esters or ethyl alcohol); and preservatives (e.g., methyl or propyl p-hydroxybenzoates or sorbic acid).

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

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

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

00402065108109

~~44~~
44

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

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

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

The active agents can be formulated for sustained delivery according to methods well known to those of ordinary skill in the art. Examples of such formulations can be found in United States Patents 3,538,214, 4,060,588, 4,173,828, 3,119,742, and 3,482,397.

The compounds of the invention can also be utilized in combination therapy with other therapeutic agents such as with T-cell immunosuppressant agents such as cyclosporin A and FK-506, with steroid sparing agents such as Celecoxib, or with classical anti-inflammatory agents (e.g. cyclooxygenase/lipoxygenase inhibitors) such as tenidap, aspirin, acetaminophen, naproxen and piroxicam.

The following Examples illustrate the preparation of the compounds of the present invention. Melting points are uncorrected. NMR data are reported in parts per million (δ) and are referenced to the deuterium lock signal from the sample solvent (deuteriochloroform unless otherwise specified). Commercial reagents were utilized without further purification. THF refers to tetrahydrofuran. DMF refers to N,N-dimethylformamide. Chromatography refers to column chromatography performed using 32-63 mm silica gel and executed under nitrogen pressure (flash chromatography) conditions. Low Resolution Mass Spectra (LRMS) were recorded on either a Hewlett Packard 5989B, utilizing chemical ionization (ammonium),

60180159-020400

45

or a Fisons (or Micro Mass) Atmospheric Pressure Chemical Ionization (APCI) platform which uses a 50/50 mixture of acetonitrile/water with 0.1% formic acid as the ionizing agent. Room or ambient temperature refers to 20-25°C. All non-aqueous reactions were run under a nitrogen atmosphere for convenience and to maximize yields. Concentration at reduced pressure means that a rotary evaporator was used. The names for the compounds of the invention were created by the Autonom 2.0 PC-batch version from Beilstein Informationsysteme GmbH (ISBN 3-89536-978-4).

EXAMPLE 1

Quinoxaline-2-carboxylic acid [1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-4-(1H-imidazol-2-yl)-7-methyl-octyl]-amide

To a solution of trifluoro-acetic acid 3-(5-(2-(3-fluoro-phenyl)-1-[(quinoxaline-2-carbonyl)-amino]-ethyl)-2-oxo-tetrahydro-furan-3-yl)-1,1-dimethyl-propyl ester (212 mg, 0.378 mmol) in methanol (4 mL) was added aminoacetaldehyde dimethyl acetal (0.375 mL, 3.44 mM) and stirred for 14 days. The reaction was concentrated to provide the crude product which was purified by silica gel chromatography to yield the title compound (197 mg, 91%).

Acetic acid 3-(2,2-dimethoxy-ethylcarbamoyl)-1-(2-(3-fluoro-phenyl)-1-[(quinoxaline-2-carbonyl)-amino]-ethyl)-6-hydroxy-6-methyl-heptyl ester

To a solution of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-(2,2-dimethoxy-ethylcarbamoyl)-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide (192 mg, 0.338 mmol) in pyridine (0.8 mL) was added dimethylaminopyridine (DMAP) (10 mg, 0.082 mmol) and acetic anhydride (0.093 mL, 0.984 mmol). The resulting solution was stirred for 3 hours then diluted with methylene chloride and washed with 1 M hydrochloric acid. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to give the title compound as a white foam (198 mg, 96%).

Acetic acid 1-(2-(3-fluoro-phenyl)-1-[(quinoxaline-2-carbonyl)-amino]-ethyl)-6-hydroxy-3-(1H-imidazol-2-yl)-6-methyl-heptyl ester

To a solution of acetic acid 3-(2,2-dimethoxy-ethylcarbamoyl)-1-(2-(3-fluoro-phenyl)-1-[(quinoxaline-2-carbonyl)-amino]-ethyl)-6-hydroxy-6-methyl-heptyl ester (150 mg, 0.245 mmol) in acetic acid (2 mL) was added ammonium acetate (1.5 g 19.5 mmol). The resulting mixture was heated to 115°C for 3 hours, cooled to ambient temperature and diluted with ethyl acetate. The solution was then neutralized with saturated aqueous sodium bicarbonate. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Chromatography on silica gel gave the title compound (22.5 mg, 17%).

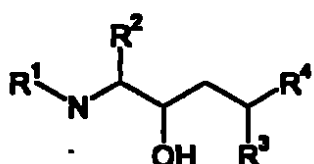
50180159.020400

46

Quinoxaline-2-carboxylic acid [1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-4-(1H-imidazol-2-yl)-7-methyl-octyl]-amide

To a solution of acetic acid 1-[2-(3-fluoro-phenyl)-1-[(quinoxaline-2-carbonyl)-amino]-ethyl]-6-hydroxy-3-(1H-imidazol-2-yl)-5-methyl-heptyl ester (32 mg, 0.058 mmol) in methanol (1 mL) was added potassium carbonate (100 mg, 0.724 mmol). The resulting solution was stirred for 2 hours then concentrated. The crude product was dissolved in a mixture of methylene chloride and water. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Chromatography on silica gel gave the title compound (32 mg, >100%).

The title compounds for examples 2-15 were prepared by a method analogous to that described in Example 1.



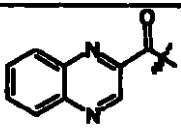
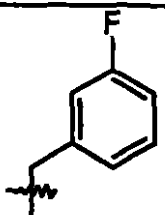
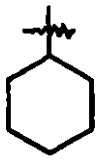
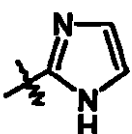
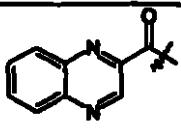
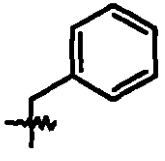
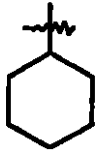
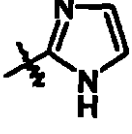
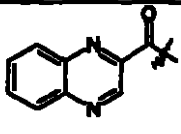
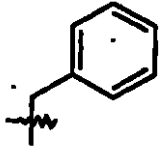
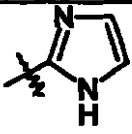
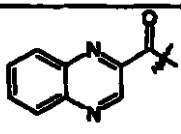
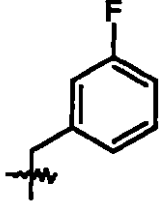
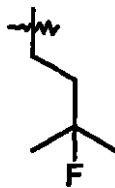
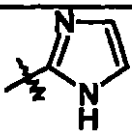
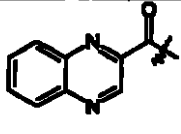
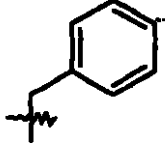
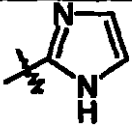
EXAMPLE	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
2				
3				
4				

004020 65708109

47

6018015-020400

EXAMPLE	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
5				
6				
7				
8				
9				
10				

EXAMPLE	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
11				
12				
13				
14				
15				

EXAMPLE 16

Quinoxaline-2-carboxylic acid [1-benzyl-7-fluoro-2-hydroxy-7-methyl-4-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-octyl]-amide

5

Acetic acid 3-carbamoyl-6-fluoro-6-methyl-1-(2-phenyl-1-[(quinoxaline-2-carbonyl)-amino]-ethyl)-heptyl ester

To a solution of quinoxaline-2-carboxylic acid (1-benzyl-4-carbamoyl-7-fluoro-2-hydroxy-7-methyl-octyl)-amide (1.01 g, 2.14 mmol) in pyridine (4 mL) was added
 10 dimethylaminopyridine (DMAP) (85 mg, 0.533 mmol) and acetic anhydride (0.400 mL, 4.23

5A
49

mmol). The resulting solution was stirred for 2 hours, then diluted with methylene chloride and washed with 1 M hydrochloric acid. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to give the title compound as a white foam (1.16 g, >100%).

5 Acetic acid 3-(dimethylaminomethylene-carbamoyl)-6-fluoro-6-methyl-1-(2-phenyl-1-[(quinoxaline-2-carbonyl)-amino]-ethyl)-heptyl ester

10 A solution of acetic acid 3-carbamoyl-6-fluoro-6-methyl-1-(2-phenyl-1-[(quinoxaline-2-carbonyl)-amino]-ethyl)-heptyl ester (522 mg, 1.03 mmol) in N,N-dimethylformamide dimethyl acetate (2 mL) was heated to 50°C for two hours, cooled to ambient temperature and diluted with methylene chloride and water. The organic layer was washed with saturated aqueous sodium chloride, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to give the title compound as a white foam (580 mg, 100%).

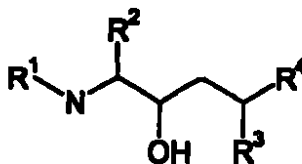
15 Acetic acid 6-fluoro-6-methyl-1-(2-phenyl-1-[(quinoxaline-2-carbonyl)-amino]-ethyl)-3-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-heptyl ester

20 To a solution of acetic acid 3-(dimethylaminomethylene-carbamoyl)-6-fluoro-6-methyl-1-(2-phenyl-1-[(quinoxaline-2-carbonyl)-amino]-ethyl)-heptyl ester (580 mg, 1.03 mmol) in acetic acid (2.5 mL) was added hydrazine (35 wt. % in water, 0.040 mL). The resulting solution was heated to 50°C for 4 hours, cooled to ambient temperature, diluted with ethyl acetate, and neutralized with saturated aqueous sodium bicarbonate. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to give the title compound as a white foam (580 mg, >100%).

25 Quinoxaline-2-carboxylic acid [1-benzyl-7-fluoro-2-hydroxy-7-methyl-4-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-octyl]-amide

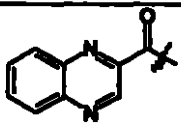
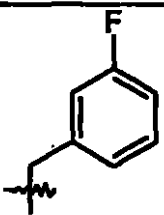
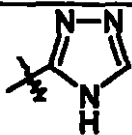
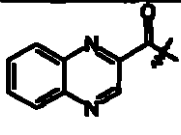
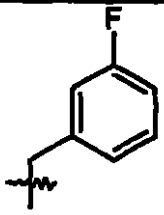
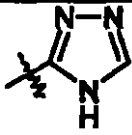
30 To a solution of acetic acid 6-fluoro-6-methyl-1-(2-phenyl-1-[(quinoxaline-2-carbonyl)-amino]-ethyl)-3-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-heptyl ester (575 mg, 1.08 mmol) in methanol (10 mL) was added potassium carbonate (276 mg, 2.00 mmol), stirred for 5 hours, and concentrated. The crude product was dissolved in ethyl acetate and water. The organic layer was then washed with saturated aqueous sodium chloride, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Chromatography on silica gel gave the title compound (459 mg, 87%).

The title compounds for examples 17-18 were prepared by a method analogous to that described in Example 16.



004020-65108109

50

EXAMPLE	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
17				
18				

EXAMPLE 19

Quinoxaline-2-carboxylic acid [1-benzyl-4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-7-fluoro-2-hydroxy-7-methyl-octyl]-amide

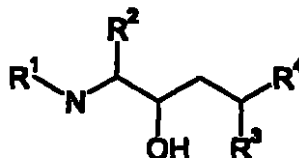
5

Quinoxaline-2-carboxylic acid [1-benzyl-4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-7-fluoro-2-hydroxy-7-methyl-octyl]-amide

To a solution of ethylenediamine (0.040 mL, 0.598 mmol) in toluene (2 mL) at -10°C was added trimethylaluminum (2.0 M in hexanes, 0.300 mL, 0.600 mmol) and stirred for 15 minutes. A solution of quinoxaline-2-carboxylic acid (1-[4-(3-fluoro-3-methyl-butyl)-5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl]-2-phenyl-ethyl)-amide (250 mg, 0.556 mmol) in toluene (3 mL) was then added and the reaction warmed to ambient temperature, then heated to reflux for 3 hours. The reaction was cooled to ambient temperature and quenched carefully with water (1 mL). The solution was diluted with methylene chloride and methanol and then filtered, washing the filtrate with methanol. The organics were concentrated and the crude product was purified by chromatography on silica gel to give the title compound (74 mg, 17%).

15

The title compounds for examples 20-21 were prepared by a method analogous to that described in Example 19.



20

00180159 020400

51

EXAMPLE	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
20				
21				

EXAMPLE 22

Quinoxaline-2-carboxylic acid [4-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-1-benzyl-7-fluoro-2-hydroxy-7-methyl-octyl]-amide

5

Quinoxaline-2-carboxylic acid (1-benzyl-7-fluoro-4-hydrazinocarbonyl-2-hydroxy-7-methyl-octyl)-amide

To a solution of quinoxaline-2-carboxylic acid (1-[4-(3-fluoro-3-methyl-butyl)-5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl]-2-phenyl-ethyl)-amide (220 mg, 0.489 mmol) in methanol (5 mL) was added excess hydrazine (0.500 mL) and stirred for 18 hours. The reaction was concentrated to give the title compound (222 mg, 94%).

10

Quinoxaline-2-carboxylic acid [4-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-1-benzyl-7-fluoro-2-hydroxy-7-methyl-octyl]-amide

15

To a solution of quinoxaline-2-carboxylic acid (1-benzyl-7-fluoro-4-hydrazinocarbonyl-2-hydroxy-7-methyl-octyl)-amide (110 mg, 0.228 mmol) in dioxane (0.5 mL) and water (0.5 mL) was added cyanogen bromide (31 mg, 0.298 mmol) and potassium hydrogencarbonate (31 mg, 0.310 mmol). The reaction was heated to reflux for 1 hour then cooled to ambient temperature. The dioxane/water was removed by adding benzene (5 mL) and concentrating (2x). The remaining solid was dissolved in ethyl acetate and water. The layers were separated and the aqueous layer extracted with ethyl acetate. The combined organics were dried over sodium sulfate and concentrated. Recrystallization of the crude product using a mixture of ethyl acetate, hexanes and methanol gave the title compound (64 mg, 55%).

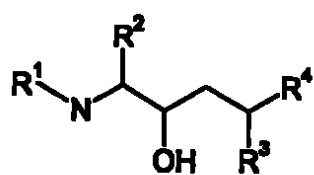
20

The title compounds for examples 23-33 were prepared by a method analogous to that described in Example 22.

25

004020-65708709

52



EXAMPLE	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
23				
24				
25				
26				
27				

004020 65108109

53

EXAMPLE	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
28				
29				
30				
31				
32				
33				

6018015 .020400

SA

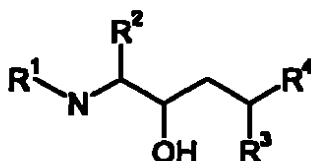
EXAMPLE 34

Quinoxaline-2-carboxylic acid [1-benzyl-7-fluoro-2-hydroxy-7-methyl-4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-octyl]-amide

5 Quinoxaline-2-carboxylic acid [1-benzyl-7-fluoro-2-hydroxy-7-methyl-4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-octyl]-amide

To a solution of quinoxaline-2-carboxylic acid (1-benzyl-7-fluoro-4-hydrazinocarbonyl-2-hydroxy-7-methyl-octyl)-amide (62 mg, 0.129 mmol) in tetrahydrofuran (2 mL) was added triethylamine (0.018, 0.129 mmol) at 0°C was added carbonyldiimidazole (23 mg, 0.142 mmol). The reaction was allowed to warm to ambient temperature and stirred a total of 20 hours before diluting with ethyl acetate (10 mL) and hexane (2 mL). The mixture was washed with saturated aqueous ammonium chloride, saturated aqueous sodium bicarbonate, and saturated aqueous sodium chloride. The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. Chromatography on silica gel gave the title compound (54 mg, 82%).

The title compounds for examples 35-38 were prepared by a method analogous to that described in Example 34.



EXAMPLE	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
35				
36				

004020-65108109

55

EXAMPLE 37

Quinoxaline-2-carboxylic acid [1-benzyl-4-(4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-7-fluoro-2-hydroxy-7-methyl-octyl]-amide

5 2-(3-Fluoro-3-methyl-butyl)-4-hydroxy-6-phenyl-5-[(quinoxaline-2-carbonyl)-amino]-hexanoic acid

To a solution of quinoxaline-2-carboxylic acid {1-[4-(3-fluoro-3-methyl-butyl)-5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl]-2-phenyl-ethyl}-amide (4 g, 8.90 mmol) in tetrahydrofuran was added lithium hydroxide (1 M in water, 28 mL) and stirred for 2 hours. The reaction was then concentrated, and concentrated from benzene (2x) to give the title compound (4.2 g, 100%).

4-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-2-(3-fluoro-3-methyl-butyl)-6-phenyl-5-[(quinoxaline-2-carbonyl)-amino]-hexanoic acid

To a solution of 2-(3-fluoro-3-methyl-butyl)-4-hydroxy-6-phenyl-5-[(quinoxaline-2-carbonyl)-amino]-hexanoic acid (1.63 g, 3.49 mmol) in dimethylformamide (10 mL) was added t-butyldimethylsilyl chloride (3.2 g, 20.9 mmol) and imidazole (2.9 g, 41.9 mmol). The reaction was stirred for 4 days then quenched with methanol and stirred another 0.5 hours. The solution was diluted with ether and water. The organic layer was washed with saturated aqueous sodium chloride, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. Chromatography on silica gel gave the title compound (784 mg, 39%).

Quinoxaline-2-carboxylic acid [1-benzyl-2-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-7-fluoro-4-(2-hydroxy-ethyl-carbamoyl)-7-methyl-octyl]-amide

To a solution of 4-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-2-(3-fluoro-3-methyl-butyl)-6-phenyl-5-[(quinoxaline-2-carbonyl)-amino]-hexanoic acid (515 mg, 0.885 mmol) in methylene chloride (9 mL) was added ethanolamine (0.080 mL, 1.33 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (215 mg, 1.59 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (288 mg, 1.50 mmol) and triethylamine (0.247 mL, 1.77 mmol). The resulting solution was stirred for 17 hours then diluted with ethyl acetate and washed with water then saturated aqueous sodium chloride. The organic layer was then dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. Chromatography on silica gel gave the title compound (343 mg, 62%).

Quinoxaline-2-carboxylic acid [1-benzyl-2-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-4-(4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-7-fluoro-7-methyl-octyl]-amide

To a solution of quinoxaline-2-carboxylic acid [1-benzyl-2-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-7-fluoro-4-(2-hydroxy-ethyl-carbamoyl)-7-methyl-octyl]-amide (100 mg, 0.180 mmol) in methylene chloride (1.5 mL) was added triphenylphosphine (63 mg, 0.240 mmol),

60180159-020400

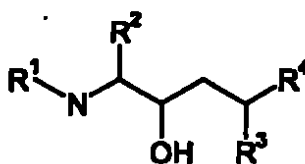
16
56

hexachloroethane (57 mg, 0.240 mmol), and triethylamine (0.045 mL, 0.320 mmol). The reaction was stirred for 2 hours then chromatographed directly on silica gel to give the title compound (72.5 mg, 75%).

5 Quinoxaline-2-carboxylic acid [1-benzyl-4-(4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-7-fluoro-2-hydroxy-7-methyl-octyl]-amide

To a solution of quinoxaline-2-carboxylic acid [1-benzyl-2-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-4-(4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-7-fluoro-7-methyl-octyl]-amide (41 mg, 0.088 mmol) in tetrahydrofuran (0.70 mL) was added tris(dimethylamino)sulfur trimethylsilyldifluoride (56 mg, 0.203 mmol). The reaction was stirred for 1 hour then quenched with methanol and concentrated. Chromatography on silica gel gave the title compound (27.8 mg, 84%).

The title compounds for examples 38-49 were prepared by a method analogous to that described in Example 37.



15

EXAMPLE	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
38				
39				
40				

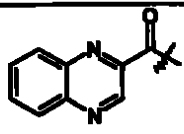
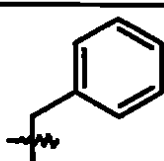
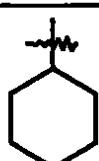
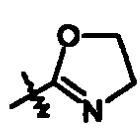
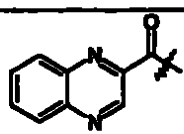
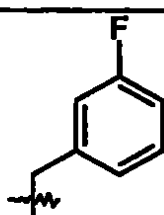
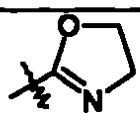
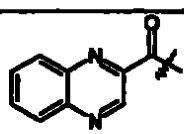
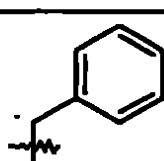
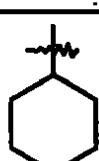
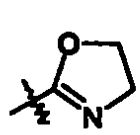
60180159-020400

52

EXAMPLE	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
41				
42				
43				
44				
45				
48				

60180159-020400

58

EXAMPLE	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
47				
48				
49				

EXAMPLE 50

Quinoxaline-2-carboxylic acid (1-benzyl-7-fluoro-2-hydroxy-7-methyl-4-oxazol-2-yl-octyl)-amide

5

Quinoxaline-2-carboxylic acid [1-benzyl-2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-7-fluoro-7-methyl-4-(2-oxo-ethylcarbamoyl)-octyl]-amide

To a solution of quinoxaline-2-carboxylic acid [1-benzyl-2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-7-fluoro-4-(2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-7-methyl-octyl]-amide (250 mg, 0.400 mmol) in methylene chloride was added 1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-one [Dess-Martin periodinane] (340 mg, 0.800 mmol). The reaction was stirred for 2 hours and then diluted with ether and quenched with a 1:1 mixture of saturated aqueous sodium thiosulfate:sodium bicarbonate. The layers were separated and the aqueous layer extracted with ethyl acetate. The combined organics were washed with a 1:1 mixture of saturated aqueous sodium thiosulfate:sodium bicarbonate, water, and saturated sodium chloride. The organic layer was then dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. Chromatography on silica gel gave the title compound (233 mg, 94%).

15

Quinoxaline-2-carboxylic acid [1-benzyl-2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-7-fluoro-7-methyl-4-oxazol-2-yl-octyl]-amide

20

To a solution of quinoxaline-2-carboxylic acid [1-benzyl-2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-7-fluoro-7-methyl-4-(2-oxo-ethylcarbamoyl)-octyl]-amide (230 mg, 0.369 mmol) in

6018015 020400

59

methylene chloride (3.5 mL) was added triphenylphosphine (145 mg, 0.554 mmol), hexachloroethane (131 mg, 0.554 mmol) and triethylamine (0.103 mL, 0.739 mmol). The reaction was stirred for 16 hours then concentrated. Chromatography on silica gel gave the title compound (137 mg, 62%).

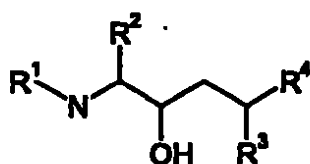
5

Quinoxaline-2-carboxylic acid (1-benzyl-7-fluoro-2-hydroxy-7-methyl-4-oxazol-2-yl-octyl)-amide

To a solution of quinoxaline-2-carboxylic acid [1-benzyl-2-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-7-fluoro-7-methyl-4-oxazol-2-yl-octyl]-amide (133 mg, 0.220 mmol) in tetrahydrofuran (2 mL) was added tris(dimethylamino)sulfur trimethylsilyldifluoride (180 mg, 0.860 mmol). The reaction was stirred for 1 hour then quenched with methanol and concentrated. Chromatography on silica gel gave the title compound (73 mg, 68%).

10

The title compounds for examples 51-81 were prepared by a method analogous to that described in Example 50.



15

EXAMPLE	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
51				
52				
53				

004020 65108109

68

EXAMPLE	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
54				
55				
56				
57				
58				
59				

50180159 020400

61

EXAMPLE	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
80				
81				

EXAMPLE 62

Quinoxaline-2-carboxylic acid (4-benzenesulfonyl-1-benzyl-2-hydroxy-7-methyl-octyl)-amide

5

(4-Benzenesulfonyl-1-benzyl-2-hydroxy-7-methyl-octyl)-carbamic acid benzyl ester

To a solution of 3.0 equivalents of (4-methyl-pentane-1-sulfonyl)-benzene (previously prepared by Geoni, *J. Org. Chem.* 1982, 47, 2584) in tetrahydrofuran cooled to -78°C is added 3.0 equivalents of n-butyl lithium and stirred for 30 min. One equivalent of (1-oxiranyl-2-phenyl-ethyl)-carbamic acid benzyl ester (previously prepared by Kaldor, et al. *J. Med. Chem.*, 1997, p. 3979) in THF is then added dropwise and the reaction stirred for 1.5 h. The reaction is then quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate and warmed to ambient temperature. After standard aqueous work-up and extraction, followed by concentration and silica gel chromatography the title compound is obtained.

15

2-Amino-5-benzenesulfonyl-8-methyl-1-phenyl-nonan-3-ol

To a solution of (4-benzenesulfonyl-1-benzyl-2-hydroxy-7-methyl-octyl)-carbamic acid benzyl ester in ethanol is added 10 mole% palladium hydroxide on carbon. The mixture is then shaken on a Parr shaker under 50 psi of hydrogen for approximately 18 h. The catalyst is filtered off and the solution concentrated to give the title compound.

20

Quinoxaline-2-carboxylic acid (4-benzenesulfonyl-1-benzyl-2-hydroxy-7-methyl-octyl)-amide

To a solution of one equivalent of 2-amino-5-benzenesulfonyl-8-methyl-1-phenyl-nonan-3-ol in methylene chloride is added 1.05 equivalents each of 2-quinoxalinicarboxylic acid, N-methyl morpholine, and O-benzotriazol-1-yl-N,N',N'-terramethyluronium hexafluorophosphate. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 18 h. After

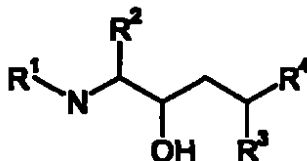
25

60180159-020400

62

standard aqueous work-up and extraction, followed by concentration and silica gel chromatography the title compound is obtained.

The title compounds for examples 63-72 are prepared by a method analogous to that described in Example 62.



5

EXAMPLE	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
63				
64				
65				
66				

004020-6510 T09

61

EXAMPLE	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
67				
68				
69				
70				
71				
72				

004020-65108109

69

EXAMPLE 73

Quinoxaline-2-carboxylic acid (1-benzyl-7-fluoro-2-hydroxy-7-methyl-4-thiocarbamoyl-octyl)-amide

5 Acetic acid 8-fluoro-8-methyl-1-(2-phenyl-1-[(quinoxaline-2-carbonyl)-amino]-ethyl)-3-thiocarbamoyl-heptyl ester

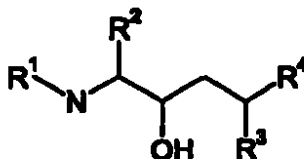
To a solution of 1.0 equivalent of acetic acid 3-carbamoyl-8-fluoro-8-methyl-1-(2-phenyl-1-[(quinoxaline-2-carbonyl)-amino]-ethyl)-heptyl ester in tetrahydrofuran cooled to 0°C is added 0.5 equivalents of Lawesson's reagent dropwise. The yellow suspension is allowed to warm to room temperature and stirred for about 5 h. The reaction mixture is concentrated to dryness, then purified by silica gel chromatography to give the title compound.

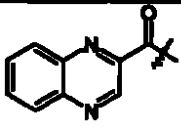
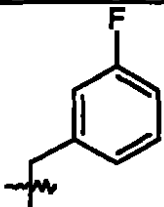
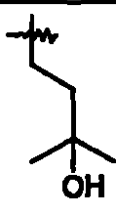
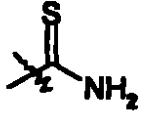
10 Quinoxaline-2-carboxylic acid (1-benzyl-7-fluoro-2-hydroxy-7-methyl-4-thiocarbamoyl-octyl)-amide

15 To a solution of 1.0 equivalents of acetic acid 8-fluoro-8-methyl-1-(2-phenyl-1-[(quinoxaline-2-carbonyl)-amino]-ethyl)-3-thiocarbamoyl-heptyl ester in methanol is added 2.0 equivalents of potassium carbonate, stirred for approximately 5 hours, and concentrated. The crude product is dissolved in ethyl acetate and water. The organic layer is then washed with saturated aqueous sodium chloride, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated.

20 Chromatography on silica gel gives the title compound.

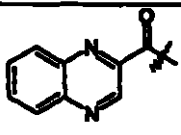
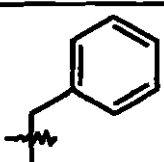
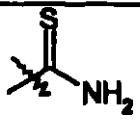
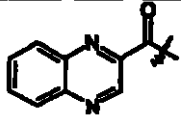
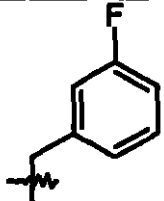
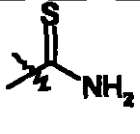
The title compounds for examples 74-76 are prepared by a method analogous to that described in Example 73.



EXAMPLE	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
74				

004020 65108109

65

EXAMPLE	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
75				
76				

EXAMPLE 77

Quinoxaline-2-carboxylic acid (1-benzyl-4-carbamimidoyl-7-fluoro-2-hydroxy-7-methyl-octyl)-amide

5

Acetic acid 3-carbamimidoyl-8-fluoro-6-methyl-1-(2-phenyl-1-[(quinoxaline-2-carbonyl)-amino]-ethyl)-heptyl ester

To a solution of acetic acid 8-fluoro-6-methyl-1-(2-phenyl-1-[(quinoxaline-2-carbonyl)-amino]-ethyl)-3-thiocarbamoyl-heptyl ester in acetone is added excess methyl iodide. The reaction is then refluxed for approximately 2 h, then cooled and concentrated. The crude product is taken up in saturated solution of ammonia in methanol and stirred for approximately 16 hrs. The reaction mixture is concentrated to dryness, then purified by silica gel chromatography to give the title compound.

15

Quinoxaline-2-carboxylic acid (1-benzyl-4-carbamimidoyl-7-fluoro-2-hydroxy-7-methyl-octyl)-amide

To a solution of 1.0 equivalents of acetic acid 3-carbamimidoyl-8-fluoro-6-methyl-1-(2-phenyl-1-[(quinoxaline-2-carbonyl)-amino]-ethyl)-heptyl ester in methanol is added 2.0 equivalents of potassium carbonate, stirred for approximately 5 hours, and concentrated. The crude product is dissolved in ethyl acetate and water. The organic layer is then washed with saturated aqueous sodium chloride, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Chromatography on silica gel gives the title compound.

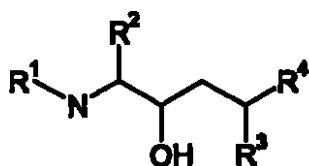
20

The title compounds for examples 78-80 are prepared by a method analogous to that described in Example 77.

25

004020-509 015 020400

11/16/86



EXAMPLE	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
78				
79				
80				

5

EXAMPLE 81

Quinoxaline-2-carboxylic acid [4-(acetylimino-amino-methyl)-1-benzyl-7-fluoro-2-hydroxy-7-methyl-octyl]-amide

10

Quinoxaline-2-carboxylic acid [4-(acetylimino-amino-methyl)-1-benzyl-7-fluoro-2-hydroxy-7-methyl-octyl]-amide

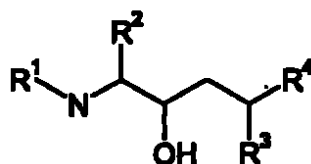
15

To a solution of 1.0 equivalents of quinoxaline-2-carboxylic acid (1-benzyl-4-carbamimidoyl-7-fluoro-2-hydroxy-7-methyl-octyl)-amide in methylene chloride is added 1.0 equivalents of triethylamine followed by 1.0 equivalents of acetyl chloride. The reaction is stirred at ambient temperature for approximately 5 hours. After standard aqueous work-up and extraction, followed by concentration and silica gel chromatography the title compound is obtained.

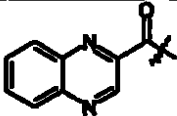
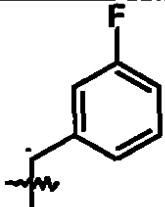
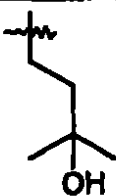
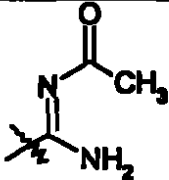
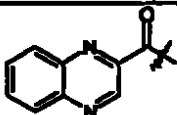
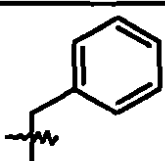
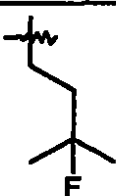
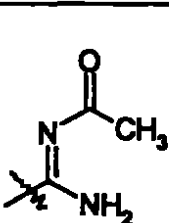
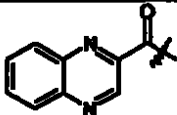
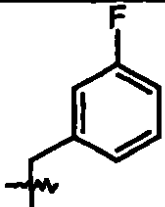
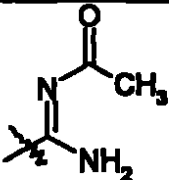
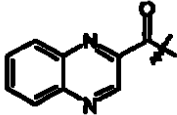
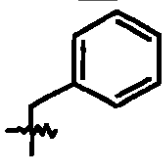
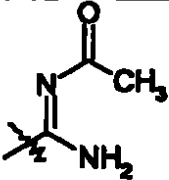
60180159-020400

62

The title compounds for examples 82-86 are prepared by a method analogous to that described in Example 81.



5

EXAMPLE	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
82				
83				
84				
85				

00402 65708109 20400

7
68

EXAMPLE	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
88				

EXAMPLE 87

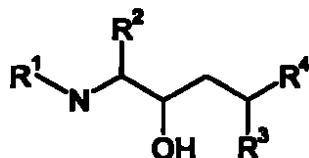
Quinoxaline-2-carboxylic acid [4-(amino-methanesulfonylimino-methyl)-1-benzyl-7-fluoro-2-hydroxy-7-methyl-octyl]-amide

5

Quinoxaline-2-carboxylic acid [4-(amino-methanesulfonylimino-methyl)-1-benzyl-7-fluoro-2-hydroxy-7-methyl-octyl]-amide

To a solution of 1.0 equivalents of quinoxaline-2-carboxylic acid (1-benzyl-4-carbamimidoyl-7-fluoro-2-hydroxy-7-methyl-octyl)-amide in methylene chloride is added 1.0 equivalents of triethylamine followed by 1.0 equivalents of methanesulfonyl chloride. The reaction is stirred at ambient temperature for approximately 5 hours. After standard aqueous work-up and extraction, followed by concentration and silica gel chromatography the title compound is obtained.

The title compounds for examples 88-94 are prepared by a method analogous to that described in Example 87.



EXAMPLE	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
88				

6018015-020400

69

004020-65108109

EXAMPLE	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
88				
90				
91				
92				
93				
94				

70

EXAMPLE 96

Quinoxaline-2-carboxylic acid [4-(cyanolmino-amino-methyl)-1-benzyl-7-fluoro-2-hydroxy-7-methyl-octyl]-amide

5

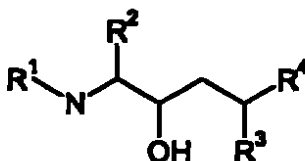
Quinoxaline-2-carboxylic acid [4-(cyanolmino-amino-methyl)-1-benzyl-7-fluoro-2-hydroxy-7-methyl-octyl]-amide

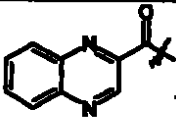
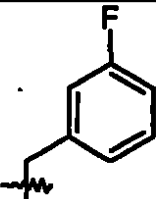
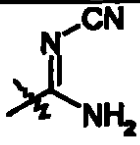
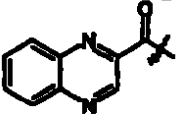
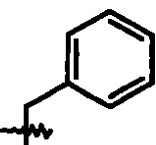
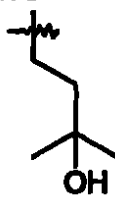
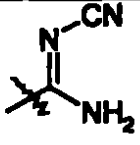
10

To a solution of 1.0 equivalents of quinoxaline-2-carboxylic acid (1-benzyl-4-carbamimidoyl-7-fluoro-2-hydroxy-7-methyl-octyl)-amide in methylene chloride is added 1.0 equivalents of cyanogen bromide. The reaction is stirred at ambient temperature for approximately 15 hours. After standard aqueous work-up and extraction, followed by concentration and silica gel chromatography the title compound is obtained.

15

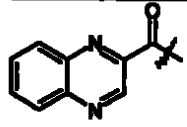
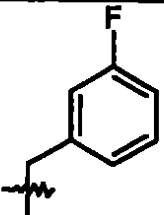
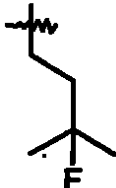
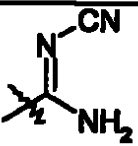
The title compounds for examples 96-98 are prepared by a method analogous to that described in Example 95.



EXAMPLE	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
96				
97				

60180159-020400

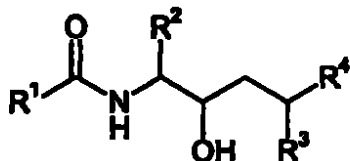
76

EXAMPLE	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
98				

004020-65108109

CLAIMS

1. A compound of the formula



or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

- 5 R^1 is $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ heteroaryl optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, halo, CN, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms, hydroxy, hydroxy- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkoxy $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $\text{HO}(\text{C}=\text{O})$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl- $\text{O}(\text{C}=\text{O})$, $\text{HO}(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl- $\text{O}(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl- $(\text{C}=\text{O})\text{-O}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl- $(\text{C}=\text{O})\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $\text{H}(\text{O}=\text{C})$, $\text{H}(\text{O}=\text{C})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl- $(\text{O}=\text{C})$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl- $(\text{O}=\text{C})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, NO_2 , amino, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkylamino, $[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2$ amino, amino $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkylamino $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2$ amino $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $\text{H}_2\text{N}(\text{C}=\text{O})$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl- $\text{NH}(\text{C}=\text{O})$, $[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2\text{N}(\text{C}=\text{O})$, $\text{H}_2\text{N}(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl- $\text{HN}(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2\text{N}(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $\text{H}(\text{O}=\text{C})\text{-NH}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl- $(\text{C}=\text{O})\text{-NH}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl- $(\text{C}=\text{O})\text{-[NH]}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl- $(\text{C}=\text{O})\text{-[N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}](\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl-S-, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl- $(\text{S}=\text{O})$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl- SO_2 , $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl- $\text{SO}_2\text{-NH}$, $\text{H}_2\text{N-SO}_2$, $\text{H}_2\text{N-SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl- $\text{HN-SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2\text{N-SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, CF_3SO_2 , $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl- SO_2 , phenyl, $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ cycloalkyl, $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ heterocycloalkyl, and $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ heteroaryl;
- 20 R^2 is phenyl- $(\text{CH}_2)_m$, naphthyl- $(\text{CH}_2)_m$, $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ cycloalkyl- $(\text{CH}_2)_m$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl or $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ heteroaryl- $(\text{CH}_2)_m$, wherein m is an interger from zero to four; wherein each of said phenyl, naphthyl, $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ cycloalkyl or $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ heteroaryl moieties of said phenyl- $(\text{CH}_2)_m$, naphthyl- $(\text{CH}_2)_m$, $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ cycloalkyl- $(\text{CH}_2)_m$ or $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ heteroaryl- $(\text{CH}_2)_m$ groups may optionally be substituted with one or more substituents independently selected from
- 25 hydrogen, deuterium, halo, CN, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms, hydroxy, hydroxy- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkoxy $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $\text{HO}(\text{C}=\text{O})$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl- $\text{O}(\text{C}=\text{O})$, $\text{HO}(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl- $\text{O}(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl- $(\text{C}=\text{O})\text{-O}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl- $(\text{C}=\text{O})\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $\text{H}(\text{O}=\text{C})$, $\text{H}(\text{O}=\text{C})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl- $(\text{O}=\text{C})$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl- $(\text{O}=\text{C})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, NO_2 , amino, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkylamino, $[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2$ amino, amino $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkylamino $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2$ amino $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $\text{H}_2\text{N}(\text{C}=\text{O})$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl- $\text{NH}(\text{C}=\text{O})$, $[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2\text{N}(\text{C}=\text{O})$, $\text{H}_2\text{N}(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl- $\text{HN}(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2\text{N}(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $\text{H}(\text{O}=\text{C})\text{-NH}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl- $(\text{C}=\text{O})\text{-NH}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl- $(\text{C}=\text{O})\text{-[NH]}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl- $(\text{C}=\text{O})\text{-[N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}](\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl-S-, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl-
- 30

50180159.020400

73

(S=O)-, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-(C₁-C₈)alkyl-, (C₁-C₈)alkylHN-SO₂-(C₁-C₈)alkyl-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-SO₂-(C₁-C₈)alkyl-, CF₃SO₂-, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-, phenyl, phenoxy, benzyloxy, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₂-C₈)heterocycloalkyl, and (C₂-C₈)heteroaryl;

R³ is hydrogen, deuterium, (C₁-C₁₀)alkyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(CH₂)_n-, (C₂-C₈)heterocycloalkyl-(CH₂)_n-, (C₂-C₈)heteroaryl-(CH₂)_n- or aryl-(CH₂)_n-; wherein n is an interger from zero to six;

wherein said R³ (C₁-C₁₀)alkyl group may optionally be substituted with one or more substituents, independently selected from hydrogen, deuterium, halo, CN, (C₁-C₈)alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)alkyl, HO-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O-(C₁-C₈)alkyl, H(O=C)-, H(O=C)-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl(O=C)-, (C₁-C₈)alkyl(O=C)-(C₁-C₈)alkyl, NO₂, amino, (C₁-C₈)alkylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂amino, amino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylamino(C₁-C₈)alkyl, [(C₁-C₈)alkyl]₂amino(C₁-C₈)alkyl, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl-HN(C=O)-(C₁-C₈)alkyl, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-(C₁-C₈)alkyl, H(O=C)-NH-, (C₁-C₈)alkyl(C=O)-NH-, (C₁-C₈)alkyl(C=O)-[NH](C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl(C=O)-[N(C₁-C₈)alkyl](C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl-S-, (C₁-C₈)alkyl-(S=O)-, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-(C₁-C₈)alkyl-, (C₁-C₈)alkylHN-SO₂-(C₁-C₈)alkyl-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-SO₂-(C₁-C₈)alkyl-, CF₃SO₂-, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-, phenyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₂-C₈)heterocycloalkyl, and (C₂-C₈)heteroaryl; and wherein any of the carbon-carbon single bonds of said (C₁-C₁₀)alkyl may optionally be replaced by a carbon-carbon double bond;

wherein the (C₃-C₁₀)cycloalkyl moiety of said R³ (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(CH₂)_n- group may optionally be substituted by one to three substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, halo, CN, (C₁-C₈)alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)alkyl, HO-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl-O-(C=O)-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O-, (C₁-C₈)alkyl-(C=O)-O-(C₁-C₈)alkyl, H(O=C)-, H(O=C)-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl(O=C)-, (C₁-C₈)alkyl(O=C)-(C₁-C₈)alkyl, NO₂, amino, (C₁-C₈)alkylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂amino, amino(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylamino(C₁-C₈)alkyl, [(C₁-C₈)alkyl]₂amino(C₁-C₈)alkyl, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₈)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl-HN(C=O)-(C₁-C₈)alkyl, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-(C=O)-(C₁-C₈)alkyl, H(O=C)-NH-, (C₁-C₈)alkyl(C=O)-NH-, (C₁-C₈)alkyl(C=O)-[NH](C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl(C=O)-[N(C₁-C₈)alkyl](C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl-S-, (C₁-C₈)alkyl-(S=O)-, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-(C₁-C₈)alkyl-, (C₁-C₈)alkylHN-SO₂-(C₁-C₈)alkyl-, [(C₁-C₈)alkyl]₂N-SO₂-(C₁-C₈)alkyl-, CF₃SO₂-, (C₁-C₈)alkyl-SO₂-, phenyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₂-C₈)heterocycloalkyl, and (C₂-C₈)heteroaryl;

004020-65108109

79

wherein the (C₂-C₈)heterocycloalkyl moiety of said R³ (C₂-C₈)heterocycloalkyl-(CH₂)_r group may contain from one to three heteroatoms independently selected from nitrogen, sulfur, oxygen, >S(=O), >SO₂ or >NR⁶, wherein said (C₂-C₈)heterocycloalkyl moiety of said (C₂-C₈)heterocycloalkyl-(CH₂)_r group may optionally be substituted on any of the ring carbon atoms capable of forming an additional bond with a substituent independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, halo, CN, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-, H(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, NO₂, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino(C₁-C₆)alkyl, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, H₂N-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-HN(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[NH](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[N(C₁-C₆)alkyl](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-(S=O)-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylHN-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, CF₃SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, phenyl, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, (C₂-C₈)heterocycloalkyl, and (C₂-C₈)heteroaryl;

wherein the (C₂-C₈)heteroaryl moiety of said R³ (C₂-C₈)heteroaryl-(CH₂)_r group may contain from one to three heteroatoms independently selected from nitrogen, sulfur or oxygen wherein said (C₂-C₈)heteroaryl moiety of said (C₂-C₈)heteroaryl-(CH₂)_r group may optionally be substituted on any of the ring carbon atoms capable of forming an additional bond with a substituent selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, halo, CN, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-, H(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, NO₂, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino(C₁-C₆)alkyl, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, H₂N-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-HN(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[NH](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[N(C₁-C₆)alkyl](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-(S=O)-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylHN-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, CF₃SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, phenyl, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, (C₂-C₈)heterocycloalkyl, and (C₂-C₈)heteroaryl; and

5018015 - 020400

25

wherein said aryl moiety of said R^3 aryl-(CH₂)_n group is optionally substituted phenyl or naphthyl, wherein said phenyl and naphthyl may optionally be substituted with from one to three substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, halo, CN, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms, hydroxy, hydroxy-
 5 (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-, H(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, NO₂, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl,
 10 [(C₁-C₆)alkyl]₂amino(C₁-C₆)alkyl, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-HN(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-NH, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[NH](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[N(C₁-C₆)alkyl](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-(S=O)-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylHN-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-SO₂-(C₁-C₆)alkyl,
 15 SO₂-(C₁-C₆)alkyl, CF₃SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, phenyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, and (C₂-C₆)heteroaryl;

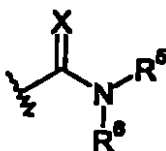
or R³ and the carbon to which it is attached form a five to seven membered carbocyclic ring, wherein any of the carbon atoms of said five membered carbocyclic ring may optionally be substituted with a substituent selected from the group consisting of hydrogen, deuterium, halo, CN, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms
 20 (preferably one to three fluorine atoms), hydroxy, hydroxy-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms (preferably one to three fluorine atoms), (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-(C₁-C₆)alkyl,
 25 H(O=C)-, H(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, NO₂, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino(C₁-C₆)alkyl, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-HN(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-NH, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[NH](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[N(C₁-C₆)alkyl](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-(S=O)-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylHN-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-SO₂-(C₁-C₆)alkyl,
 30 CF₃SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, phenyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, and (C₂-C₆)heteroaryl; wherein one of the carbon-carbon bonds of said five to seven membered carbocyclic ring may optionally be fused to an optionally substituted phenyl ring, wherein said substituents may be independently selected from hydrogen, deuterium, halo, CN, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms (preferably one to three fluorine atoms), hydroxy, hydroxy-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy
 35

004020-65108109

76

optionally substituted with one or more fluorine atoms (preferably one to three fluorine atoms), (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-, H(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, NO₂, amino, 5 (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino(C₁-C₆)alkyl, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-HN(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[NH](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[N(C₁-C₆)alkyl](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl(S=O)-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-HN-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, CF₃SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, phenyl, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, and (C₂-C₆)heteroaryl; and

R⁴ is (C₂-C₆)heteroaryl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, R⁵R⁶N-sulfonyl or a group of the formula



15 wherein R⁵ is hydrogen, deuterium, (C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C=O)-, (C₂-C₁₀)cycloalkyl-(CH₂)_p-, (C₂-C₆)heterocycloalkyl-(CH₂)_p-, (C₂-C₆)heteroaryl-(CH₂)_p-, phenyl-(CH₂)_p-, or naphthyl-(CH₂)_p-, wherein p is an integer from zero to four, wherein said (C₂-C₆)heterocycloalkyl, (C₂-C₆)heteroaryl, phenyl and naphthyl 20 groups of said (C₂-C₆)heterocycloalkyl-(CH₂)_p-, (C₂-C₆)heteroaryl-(CH₂)_p-, phenyl-(CH₂)_p-, or naphthyl-(CH₂)_p- may be optionally substituted on any of the ring atoms capable of supporting an additional bond with a substituent selected from the group consisting of hydrogen, halo, CN, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms, 25 (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-, H(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, NO₂, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino(C₁-C₆)alkyl, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, 30 [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-HN(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[NH](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[N(C₁-C₆)alkyl](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl(S=O)-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-(C₁-C₆)alkyl,

00180159.020400

77

(C₁-C₆)alkylHN-SO₂(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-SO₂(C₁-C₆)alkyl, CF₃SO₂, (C₁-C₆)alkyl-SO₂, phenyl, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, and (C₂-C₆)heteroaryl;

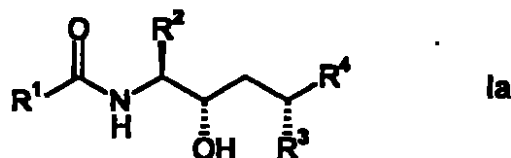
or R⁸ and R⁹ together with the nitrogen atom to which they are attached form a (C₂-C₆)heterocycloalkyl group wherein any of the ring atoms of said (C₂-C₆)heterocycloalkyl group may optionally be substituted with a substituent selected from the group consisting of hydrogen, halo, CN, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-, H(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-, (C₁-C₆)alkyl(O=C)-(C₁-C₆)alkyl, NO₂, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂ amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino (C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino(C₁-C₆)alkyl, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-NH-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, H₂N-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-HN-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, H(O=C)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-[NH](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-[N(C₁-C₆)alkyl](C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-(S=O)-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-NH-, H₂N-SO₂, H₂N-SO₂(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylHN-SO₂(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-SO₂(C₁-C₆)alkyl, CF₃SO₂, (C₁-C₆)alkyl-SO₂, phenyl, (C₂-C₁₀)cycloalkyl, (C₂-C₆)heterocycloalkyl, and (C₂-C₆)heteroaryl;

R⁸ is hydrogen, deuterium, (C₁-C₆)alkyl or amino;

X is NR⁷ or S wherein R⁷ is defined as R⁴ above; and

with the proviso that when R⁴ is a five-membered heterocyclic group, either R² or R³ must be substituted by a functional group other than (C₁-C₆)alkyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-(C₁-C₆)alkyl, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino, amino(C₁-C₆)alkyl, benzofuryl, indolyl, azacycloalkyl, azabicycloalkyl or benzoperidinyf.

2. A compound according to claim 1, wherein said compound of formula I has the exact stereochemistry depicted in formula



wherein R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are as described in claim 1.

3. A compound according to claim 1, wherein R¹ is optionally substituted pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, cinnolinyl, pyridinyl, 8,7-dihydro-5H-[1]pyrindinyl, benzothiazolyl, indolyl, pyrazinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzo[b]thiophenyl, naphthalenyl, quinoxalinyl, isoquinolinyl, 5, 6, 7, 8-tetrahydro-quinolin-3-yl or quinolinyl.

004020.6518105

78

4. A compound according to claim 2, wherein R¹ is optionally substituted pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, cinnolinyl, pyridinyl, 6,7-dihydro-5H-[1]pyridinyl, benzothiazolyl, indolyl, pyrazinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzo[b]thiophenyl, naphthalenyl, quinoxalinyl, isoquinolinyl, 5, 6, 7, 8-tetrahydro-quinolin-3-yl or quinolinyl.

5. A compound according to claim 1, wherein R¹ is optionally substituted pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl, cinnolin-4-yl, pyridin-2-yl, 6,7-dihydro-5H-[1]pyridin-3-yl, benzothiazol-2-yl, indol-2-yl, pyrazin-2-yl, benzimidazol-2-yl, benzofuran-2-yl, benzo[b]thiophen-2-yl, naphthalen-2-yl, quinoxalin-2-yl, quinoxalin-6-yl, isoquinolin-1-yl, isoquinolin-3-yl, isoquinolin-4-yl, 5, 6, 7, 8-tetrahydro-quinolin-3-yl, quinolin-2-yl, quinolin-3-yl, quinolin-4-yl or quinolin-6-yl.

6. A compound according to claim 2, wherein R¹ is optionally substituted pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl, cinnolin-4-yl, pyridin-2-yl, 6,7-dihydro-5H-[1]pyridin-3-yl, benzothiazol-2-yl, indol-2-yl, pyrazin-2-yl, benzimidazol-2-yl, benzofuran-2-yl, benzo[b]thiophen-2-yl, naphthalen-2-yl, quinoxalin-2-yl, quinoxalin-6-yl, isoquinolin-1-yl, isoquinolin-3-yl, isoquinolin-4-yl, 5, 6, 7, 8-tetrahydro-quinolin-3-yl, quinolin-2-yl, quinolin-3-yl, quinolin-4-yl or quinolin-6-yl.

7. A compound according to claim 1, wherein R¹ is optionally substituted quinoxalin-2-yl, quinoxalin-6-yl, quinolin-2-yl, quinolin-3-yl, quinolin-4-yl or quinolin-6-yl.

8. A compound according to claim 2, wherein R¹ is optionally substituted quinoxalin-2-yl, quinoxalin-6-yl, quinolin-2-yl, quinolin-3-yl, quinolin-4-yl or quinolin-6-yl.

9. A compound according to claim 1, wherein R² is optionally substituted benzyl.

10. A compound according to claim 2, wherein R² is optionally substituted benzyl.

11. A compound according to claim 3, wherein R² is optionally substituted benzyl.

12. A compound according to claim 4, wherein R² is optionally substituted benzyl.

13. A compound according to claim 5, wherein R² is optionally substituted benzyl.

14. A compound according to claim 6, wherein R² is optionally substituted benzyl.

15. A compound according to claim 7, wherein R² is optionally substituted benzyl.

16. A compound according to claim 8, wherein R² is optionally substituted benzyl.

17. A compound according to claim 1, wherein R³ is optionally substituted (C₁-C₁₀)alkyl or (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(CH₂)_n.

18. A compound according to claim 2, wherein R³ is optionally substituted (C₁-C₁₀)alkyl or (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(CH₂)_n.

19. A compound according to claim 6, wherein R³ is optionally substituted (C₁-C₁₀)alkyl or (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(CH₂)_n.

20. A compound according to claim 6, wherein R³ is optionally substituted (C₁-C₁₀)alkyl or (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(CH₂)_n.

5018015-020400

8A 79

21. A compound according to claim 1, wherein R³ is optionally substituted n-butyl, t-butyl, isobutyl, n-pentyl, 2-methyl-pentyl, cyclopentyl, or cyclohexyl.
22. A compound according to claim 2, wherein R³ is optionally substituted n-butyl, t-butyl, isobutyl, n-pentyl, 2-methyl-pentyl, cyclopentyl, or cyclohexyl.
- 5 23. A compound according to claim 6, wherein R³ is optionally substituted n-butyl, t-butyl, isobutyl, n-pentyl, 2-methyl-pentyl, cyclopentyl, or cyclohexyl.
24. A compound according to claim 8, wherein R³ is optionally substituted n-butyl, t-butyl, isobutyl, n-pentyl, 2-methyl-pentyl, cyclopentyl, or cyclohexyl.
- 10 25. A compound according to claim 1, wherein R³ is substituted by fluoro or hydroxy.
26. A compound according to claim 2, wherein R³ is substituted by fluoro or hydroxy.
27. A compound according to claim 1, wherein R³ is 4,4-difluoro-cyclohexylmethyl, 2-fluoro-2-methyl-butyl, isobutyl, or 1-hydroxy-cyclohexyl.
- 15 28. A compound according to claim 2, wherein R³ is 4,4-difluoro-cyclohexylmethyl, 2-fluoro-2-methyl-butyl, isobutyl, or 1-hydroxy-cyclohexyl.
29. A compound according to claim 6, wherein R³ is 4,4-difluoro-cyclohexylmethyl, 2-fluoro-2-methyl-butyl, isobutyl, or 1-hydroxy-cyclohexyl.
30. A compound according to claim 8, wherein R³ is 4,4-difluoro-cyclohexylmethyl, 2-fluoro-2-methyl-butyl, isobutyl, or 1-hydroxy-cyclohexyl.
- 20 31. A compound according to claim 16, wherein R³ is 4,4-difluoro-cyclohexylmethyl, 2-fluoro-2-methyl-butyl, isobutyl, or 1-hydroxy-cyclohexyl.
32. A compound according to claim 1, wherein said compound is:
Quinoxaline-2-carboxylic acid [1(S)-(3-fluoro-benzyl)-2(S),7-dihydroxy-4(R)-(1H-imidazol-2-yl)-7-methyl-octyl]-amide;
25 Quinoxaline-2-carboxylic acid [1(S)-benzyl-2(S),7-dihydroxy-4(R)-(1H-imidazol-2-yl)-7-methyl-octyl]-amide;
Quinoxaline-2-carboxylic acid [7-fluoro-1(S)-(3-fluoro-benzyl)-2(S)-hydroxy-4(R)-(1H-imidazol-2-yl)-7-methyl-octyl]-amide;
30 Quinoxaline-2-carboxylic acid [1(S)-benzyl-7-fluoro-2(S)-hydroxy-4(R)-(1H-imidazol-2-yl)-7-methyl-octyl]-amide;
Quinoxaline-2-carboxylic acid [1(S)-(3-fluoro-benzyl)-2(S),7-dihydroxy-7-methyl-4(R)-sulfamoyl-octyl]-amide;
35 Quinoxaline-2-carboxylic acid (1(S)-benzyl-2(S),7-dihydroxy-7-methyl-4(R)-sulfamoyl-octyl)-amide;
Quinoxaline-2-carboxylic acid [7-fluoro-1(S)-(3-fluoro-benzyl)-2(S)-hydroxy-7-methyl-4(R)-sulfamoyl-octyl]-amide;

004020-65T08T09

Quinoxaline-2-carboxylic acid (1(S)-benzyl-7-fluoro-2(S)-hydroxy-7-methyl-4(R)-sulfamoyl-octyl)-amide;

Quinoxaline-2-carboxylic acid [1(S)-(3-fluoro-benzyl)-(2(S),7-dihydroxy-7-methyl-4(R)-methylsulfamoyl-octyl)-amide;

5 Quinoxaline-2-carboxylic acid (1(S)-benzyl-2(S)-7-dihydroxy-7-methyl-4(R)-methylsulfamoyl-octyl)-amide;

Quinoxaline-2-carboxylic acid [(S)-(3-fluoro-benzyl)-2(S),7-hydroxy-7-methyl-4(R)-methylsulfamoyl-octyl)-amide;

10 Quinoxaline-2-carboxylic acid [(S)-benzyl-7-fluoro-2(S)-hydroxy-7-methyl-4(R)-methylsulfamoyl-octyl)-amide;

Quinoxaline-2-carboxylic acid [4(R)-(4-chloro-1H-imidazol-2-yl)-1(S)-(3-fluoro-benzyl)-2(S),-7-fluoro-benzyl)-2(S)-hydroxy-7-methyl-octyl]-amide;

Quinoxaline-2-carboxylic acid [1(S)-benzyl-4(R)(4-chloro-1H-imidazol-2-yl)-2(S),-7-hydroxy-7-methyl-octyl]-amide;

15 Quinoxaline-2-carboxylic acid [4(R)-(4-chloro-1H-imidazol-2-yl)-7-fluoro-1(S)-(3-fluoro-benzyl)-2(S)-hydroxy-7-methyl-octyl]-amide;

Quinoxaline-2-carboxylic acid [1(S)-benzyl-4(R)(4-chloro-1H-imidazol-2-yl)-7-fluoro-2(S)-hydroxy-7-methyl-octyl]-amide;

20 Quinoxaline-2-carboxylic acid [1(S)-(3-fluoro-benzyl)-4(R)-(4-fluoro-1H-imidazol-2-yl)-2(S),7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide;

Quinoxaline-2-carboxylic acid [1(S)-benzyl-4(R)-(4-fluoro-1H-imidazol-2-yl)-2(S)-7-dihydroxy-7-methyl-octyl]amide;

Quinoxaline-2-carboxylic acid [7-fluoro-1(S)-(3-fluoro-benzyl)-4(R)-(4-fluoro-1H-imidazol-2-yl)-2(S)-hydroxy-7-methyl-octyl]-amide; and

25 Quinoxaline-2-carboxylic acid [1(S)-benzyl-7-fluoro-4(R)-(4-fluoro-1H-imidazol-2-yl)-2(S)-hydroxy-7-methyl-octyl]amide.

33. A pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases, acute and chronic inflammatory conditions, allergic conditions, infection associated with inflammation, viral, chronic bronchitis, xeno-transplantation, transplantation tissue rejection, atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity, and granulomatous in a mammal, comprising an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating or preventing such disorder or condition and a pharmaceutically acceptable carrier.

34. A pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition that can be treated or prevented by inhibiting MIP-1 α binding to the receptor CCR1 in a mammal, comprising an amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically

50180159.020400

81

acceptable salt thereof, effective in treating or preventing such disorder or condition and a pharmaceutically acceptable carrier.

35. A method for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases, acute and chronic inflammatory conditions, allergic conditions, infection associated with inflammation, viral, chronic bronchitis, xeno-transplantation, transplantation tissue rejection, atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity, and granulomatous in a mammal, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating or preventing such disorder or condition.

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

37. A pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases, acute and chronic inflammatory conditions, allergic conditions, infection associated with inflammation, viral, chronic bronchitis, xeno-transplantation, transplantation tissue rejection, atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity, and granulomatous in a mammal, comprising a CCR1 receptor antagonizing effective amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

38. A pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition that can be treated or prevented by antagonizing the CCR1 receptor in a mammal, comprising a CCR1. receptor antagonizing effective amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

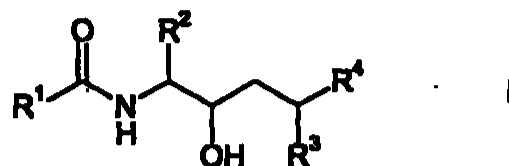
60180159.020400

82

NOVEL HETEROCYCLIC AMIDE DERIVATIVES

Abstract

A compound of the formula



- 5 or the pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R¹, R², R³ and R⁴ are as defined above useful to treat inflammation and other immune disorders.

60180159.020400

83
8/

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS AQUELLOS A QUIEN SE LES PRESENTE ESTE DOCUMENTO

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

14 de noviembre de 2000

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LO ANEXADO AQUI ES UNA COPIA
VERDADERA DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y
MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AQUELLOS PAPELES DE ESTA
SOLICITUD IDENTIFICADA ENSEGUIDA QUE CUMPLIÓ CON LOS
REQUISITOS PARA SER OTORGADA UNA FECHA DE PRESENTACIÓN BAJO
35 USC 111.

NUMERO DE SOLICITUD: ¹⁸⁰60/~~188~~159

FECHA DE RADICACION: 04 de febrero de 2000

Por autoridad de

El COMISIONADO DE PATENTES Y

MARCAS

Sello de la Oficina de
Patentes y Marcas de
los Estados Unidos
de América

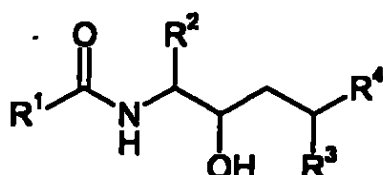
(Firmado N. Woodson)
N. Woodson
Oficial de
Certificación

84
16

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula

5



10

o sus sales farmacéuticamente aceptables; en que

R^1 es heteroarilo ($\text{C}_2\text{-C}_9$) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por hidrógeno, deuterio, halo, CN, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxilo, hidroxilo-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), HO-(C=O)-, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-O-(C=O)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-(C=O)-O-, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-(C=O)-O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-(O=C), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-(O=C)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), NO₂, amino, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-amino, [alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)]₂-amino, amino-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-amino-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), [alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)]₂-amino-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), H₂N-(C=O)-, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-NH-(C=O)-, [alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-HN(C=O)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), [alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)]₂-N-(C=O)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), H(O=C)-NH-, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-(C=O)-NH, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-(C=O)-[NH]-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-(C=O)-[N-alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)]-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-S-, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-(S=O)-, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-SO₂-, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-HN-SO₂-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), [alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)]₂-N-SO₂-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), CF₃SO₃-, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$), heterocicloalquilo ($\text{C}_2\text{-C}_9$) y heteroarilo ($\text{C}_2\text{-C}_9$);

R^2 es fenil-(CH₂)_m-, naftil-(CH₂)_m-, cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)-(CH₂)_m-, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o heteroaril ($\text{C}_2\text{-C}_9$)-(CH₂)_m-, donde m es un número entero de cero a cuatro; donde cada uno de dichos restos fenilo, naftilo, cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$) o heteroarilo ($\text{C}_2\text{-C}_9$) de dichos grupos fenil-(CH₂)_m-, naftil-(CH₂)_m-, cicloalquil-($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)-(CH₂)_m- o heteroaril ($\text{C}_2\text{-C}_9$)-(CH₂)_m- puede estar opcionalmente sustituido con uno o más

85
/

sustituyentes seleccionados independientemente entre hidrógeno, deuterio, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxí, hidroxí-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O),
 5 HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(O=C), alquil (C₁-C₆)-(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)-amino, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-amino-alquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O), alquil (C₁-C₆)-NH-
 10 (C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[NH]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[N-alquil (C₁-C₆)]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆),
 15 alquil (C₁-C₆)-HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, fenoxi, benciloxi, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₂-C₉);

R³ es hidrógeno, deuterio, alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquil (C₃-C₁₀)-(CH₂)_n-, heterocicloalquil (C₂-C₉)-(CH₂)_n-, heteroaril (C₂-C₉)-(CH₂)_n- o aril-(CH₂)_n-; donde n
 20 es un número entero de cero a seis;

donde dicho R³ cuando es un grupo alquilo (C₁-C₁₀) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, seleccionados independientemente entre hidrógeno, deuterio, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxí, hidroxí-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente
 25 sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O), HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(O=C), alquil (C₁-C₆)-(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)-amino, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, amino-alquilo (C₁-C₆),
 30 alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-amino-alquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[NH]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[N-alquil (C₁-C₆)]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-,

86
✓

alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₂-C₉); y donde cualquiera de los enlaces

5 carbono-carbono sencillos de dicho alquilo (C₁-C₁₀) puede estar opcionalmente sustituido por un doble enlace carbono-carbono;

donde el resto cicloalquilo (C₃-C₁₀) de dicho grupo R³ cuando es cicloalquil (C₃-C₁₀)-(CH₂)_n- puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por hidrógeno, deuterio, halo,

10 CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxí, hidroxí-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O), HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆),

15 alquil (C₁-C₆)-(O=C)-, alquil (C₁-C₆)-(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)-amino, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-amino-alquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-,

20 alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[NH]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[N-alquil (C₁-C₆)]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₂-C₉);

25

donde el resto heterocicloalquilo (C₂-C₉) de dicho grupo R³ cuando es heterocicloalquil (C₂-C₉)-(CH₂)_n- puede contener uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre, oxígeno, >S(=O), >SO₂ o >NR⁶, donde dicho resto heterocicloalquilo (C₂-C₉) de dicho grupo heterocicloalquil (C₂-C₉)-(CH₂)_n- puede estar opcionalmente sustituido en cualquiera de los átomos de carbono anulares capaces de formar un enlace adicional con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por hidrógeno, deuterio, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxí, hidroxí-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,

30

- alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-
alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-,
alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-
C₆)-(O=C)-, alquil (C₁-C₆)-(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)-amino,
5 [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆),
[alquil (C₁-C₆)]₂-amino-alquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-,
[alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-
alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-
C₆)-(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[NH]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[N-
10 alquil (C₁-C₆)]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-
C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-
C₆)-HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil
(C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo
(C₂-C₉);
15 donde el resto heteroarilo (C₂-C₉) de dicho grupo R³ cuando es heteroaril
(C₂-C₉)-(CH₂)_n- puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados
independientemente entre nitrógeno, azufre u oxígeno donde dicho resto heteroarilo
(C₂-C₉) de dicho grupo heteroaril (C₂-C₉)-(CH₂)_n- puede estar opcionalmente
sustituido en cualquiera de los átomos de carbono anulares capaces de formar un
20 enlace adicional con un sustituyente seleccionado del grupo formado por hidrógeno,
deuterio, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos
de flúor, hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con
uno o más átomos de flúor, alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-
O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil
25 (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo
(C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(O=C)-, alquil (C₁-C₆)-(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino,
alquil (C₁-C₆)-amino, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-
amino-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-amino-alquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil
(C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil
30 (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆),
H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[NH]-alquilo (C₁-C₆),
alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[N-alquil (C₁-C₆)]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-
C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo
(C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-SO₂-alquilo (C₁-

88

C₆), CF₃SO₃⁻, alquil (C₁-C₆)-SO₃⁻, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₂-C₉); y

- donde dicho resto arilo de dicho grupo R³ cuando es aril-(CH₂)_n- es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido, donde dichos fenilo y naftilo pueden estar
- 5 opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independiente-
mente del grupo formado por hidrógeno, deuterio, halo, CN, alquilo (C₁-C₆)
opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxil, hidroxil-alquilo (C₁-
C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi
(C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-
10 C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-
(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(O=C)-,
alquil (C₁-C₆)-(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)-amino, [alquil (C₁-
C₆)]₂-amino, amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-
C₆)]₂-amino-alquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-
15 C₆)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆),
[alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH-,
alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[NH]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[N-alquil (C₁-C₆)]-
alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂⁻, alquil
(C₁-C₆)-SO₂NH-, H₂N-SO₂⁻, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN-SO₂-alquilo
20 (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃⁻, alquil (C₁-C₆)-SO₃⁻,
fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₂-C₉);

- o R³ y el carbono al cual está unido forman un anillo carbocíclico de cinco
a siete miembros, en donde cualquiera de los átomos de carbono de dicho anillo
carbocíclico de cinco miembros puede estar opcionalmente sustituido con un
- 25 sustituyente seleccionado del grupo formado por hidrógeno, deuterio, halo, CN, alquilo
(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente uno
a tres átomos de flúor), hidroxil, hidroxil-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente
sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente uno a tres átomos de
flúor), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-
30 (C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-
O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil
(C₁-C₆)-(O=C)-, alquil (C₁-C₆)-(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)-
amino, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo
(C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-amino-alquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-

89

(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[NH]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[N-alquil (C₁-C₆)]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, 5 alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₂-C₉); donde uno de los dobles enlaces carbono-carbono de dicho anillo carbocíclico de cinco a siete miembros puede estar opcionalmente condensado

10 con un anillo de fenilo opcionalmente sustituido, donde dichos sustituyentes pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, deuterio, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente uno a tres átomos de flúor), hidroxí, hidroxí-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente uno a tres átomos de

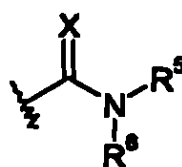
15 flúor), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(O=C)-, alquil (C₁-C₆)-(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)-amino, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo

20 (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-amino-alquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[NH]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[N-alquil (C₁-C₆)]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-,

25 alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₂-C₉); y

R⁴ es heteroarilo (C₂-C₉), heterocicloalquilo (C₂-C₉), R⁵R⁶N-sulfonilo o un

30 grupo de fórmula



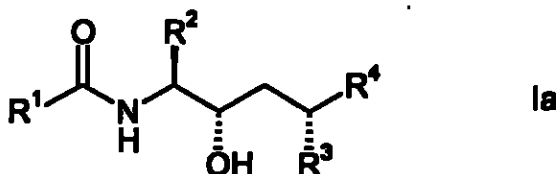
- en que R^5 es hidrógeno, deuterio, alquilo (C_1-C_6), hidroxí, alcoxi (C_1-C_6), hidroxí-alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(CH₂)_p-, heterocicloalquil (C_2-C_9)-(CH₂)_p-, heteroaril (C_2-C_9)-(CH₂)_p-, fenil-(CH₂)_p- o naftil-(CH₂)_p-, donde p es un número entero de cero a cuatro; donde dichos grupos heterocicloalquilo (C_2-C_9), heteroarilo (C_2-C_9), fenilo y naftilo de dichos heterocicloalquil (C_2-C_9)-(CH₂)_p-, heteroaril (C_2-C_9)-(CH₂)_p-, fenil-(CH₂)_p- o naftil-(CH₂)_p- pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquiera de los átomos anulares capaces de soportar un enlace adicional con un sustituyente seleccionado del grupo formado por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; hidroxí, hidroxí-alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(O=C)-, alquil (C_1-C_6)-(O=C)-alquilo (C_1-C_6), NO₂, amino, alquil (C_1-C_6)-amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, amino-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-amino-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂-amino-alquilo (C_1-C_6), H₂N-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-HN(C=O)-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[NH]-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[N-alquil (C_1-C_6)]-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-(S=O)-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-, alquil (C_1-C_6)-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-HN-SO₂-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂-N-SO₂-alquilo (C_1-C_6), CF₃SO₃-, alquil (C_1-C_6)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9) y heteroarilo (C_2-C_9);
- o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo (C_2-C_9) donde cualquiera de los átomos anulares de dicho grupo heterocicloalquilo (C_2-C_9) puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxí, hidroxí-alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(O=C)-, alquil (C_1-C_6)-(O=C)-alquilo (C_1-C_6), NO₂, amino, alquil (C_1-C_6)-amino, [alquil (C_1-

91
✗

- C_6)]₂-amino, amino-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-amino-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂-amino-alquilo (C_1-C_6), $H_2N-(C=O)-$, alquil (C_1-C_6)- $NH-(C=O)-$, [alquil (C_1-C_6)]₂- $N-(C=O)-$, $H_2N(C=O)-$ alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $HN(C=O)-$ alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂- $N-(C=O)-$ alquilo (C_1-C_6), $H(O=C)-NH-$, alquil (C_1-C_6)- $(C=O)-NH-$,
5 alquil (C_1-C_6)- $(C=O)-[NH]-$ alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $(C=O)-[N-$ alquil (C_1-C_6)]-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $S-$, alquil (C_1-C_6)- $(S=O)-$, alquil (C_1-C_6)- SO_2- , alquil (C_1-C_6)- SO_2NH- , H_2N-SO_2- , H_2N-SO_2- alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $HN-SO_2-$ alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂- $N-SO_2-$ alquilo (C_1-C_6), CF_3SO_3- , alquil (C_1-C_6)- SO_3- , fenilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9) y heteroarilo (C_2-C_9);
10 R^6 es hidrógeno, deuterio, alquilo (C_1-C_6) o amino;
 X es NR^7 ó S , donde R^7 se define como R^4 anteriormente; y
con la condición de que cuando R^4 es un grupo heterocíclico de cinco miembros, o bien R^2 o R^3 debe estar sustituido con un grupo funcional distinto de alquilo (C_1-C_6), hidroxí-alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $(C=O)-O-$, alquil
15 (C_1-C_6)- $(C=O=)-O-$ alquilo (C_1-C_6), amino, alquil (C_1-C_6)-amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, amino-alquilo (C_1-C_6), benzofurilo, indolilo, azacicloalquilo, azabícicloalquilo o benzopiperidinilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de fórmula I tiene la estereoquímica exacta representada en la fórmula

20



25

en que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se describen en la reivindicación 1.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinolinilo, piridinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, pirazinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, naftalenilo,
30 quinoxalinilo, isoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo o quinolinilo opcionalmente sustituidos.

4. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R^1 es pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinolinilo, piridinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, pirazinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, naftalenilo,

92
/

quinoxalinilo, isoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo o quinolinilo opcionalmente sustituidos.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, cinolin-4-ilo, piridin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridin-3-ilo, 5 benzotiazol-2-ilo, indol-2-ilo, pirazin-2-ilo, benzoimidazol-2-ilo, benzofuran-2-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, naftalen-2-ilo, quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-6-ilo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo o quinolin-6-ilo opcionalmente sustituidos.

6. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R¹ es 10 pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, cinolin-4-ilo, piridin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridin-3-ilo, benzotiazol-2-ilo, indol-2-ilo, pirazin-2-ilo, benzoimidazol-2-ilo, benzofuran-2-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, naftalen-2-ilo, quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-6-ilo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo o quinolin-6-ilo opcionalmente sustituidos.

15 7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-6-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo o quinolin-6-ilo opcionalmente sustituidos.

8. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R¹ es quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-6-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo o quinolin-6-ilo 20 opcionalmente sustituidos.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R² es bencilo opcionalmente sustituido.

10. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R² es bencilo opcionalmente sustituido.

25 11. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R² es bencilo opcionalmente sustituido.

12. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que R² es bencilo opcionalmente sustituido.

30 13. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que R² es bencilo opcionalmente sustituido.

14. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que R² es bencilo opcionalmente sustituido.

15. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que R² es bencilo opcionalmente sustituido.

93
~~10~~

16. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que R^2 es bencilo opcionalmente sustituido.
17. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^3 es alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquil (C_3-C_{10})-(CH₂)_n- opcionalmente sustituidos.
- 5 18. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R^3 es alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquil (C_3-C_{10})-(CH₂)_n- opcionalmente sustituidos.
19. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que R^3 es alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquil (C_3-C_{10})-(CH₂)_n- opcionalmente sustituidos.
20. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que R^3 es alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquil (C_3-C_{10})-(CH₂)_n- opcionalmente sustituidos.
- 10 21. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^3 es n-butilo, t-butilo, isobutilo, n-pentilo, 2-metil-pentilo, ciclopentilo o ciclohexilo opcionalmente sustituidos.
22. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R^3 es n-butilo, t-butilo, isobutilo, n-pentilo, 2-metil-pentilo, ciclopentilo o ciclohexilo opcionalmente sustituidos.
- 15 23. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que R^3 es n-butilo, t-butilo, isobutilo, n-pentilo, 2-metil-pentilo, ciclopentilo o ciclohexilo opcionalmente sustituidos.
- 20 24. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que R^3 es n-butilo, t-butilo, isobutilo, n-pentilo, 2-metil-pentilo, ciclopentilo o ciclohexilo opcionalmente sustituidos.
25. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^3 está sustituido con fluoro o hidroxí.
- 25 26. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R^3 está sustituido con fluoro o hidroxí.
27. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^3 es 4,4-difluoro-ciclohexilmetilo, 2-fluoro-2-metil-butilo, isobutilo o 1-hidroxí-ciclohexilo.
28. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R^3 es 4,4-difluoro-ciclohexilmetilo, 2-fluoro-2-metil-butilo, isobutilo o 1-hidroxí-ciclohexilo.
- 30 29. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que R^3 es 4,4-difluoro-ciclohexilmetilo, 2-fluoro-2-metil-butilo, isobutilo o 1-hidroxí-ciclohexilo.
30. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que R^3 es 4,4-difluoro-ciclohexilmetilo, 2-fluoro-2-metil-butilo, isobutilo o 1-hidroxí-ciclohexilo.

94
10

31. Un compuesto según la reivindicación 16, en el que R³ es 4,4-difluoro-ciclohexilmetilo, 2-fluoro-2-metil-butilo, isobutilo o 1-hidroxi-ciclohexilo.

32. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es:

- 5 [1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-4(R)-(1H-imidazol-2-il)-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;
- [1(S)-bencil-2(S),7-dihidroxi-4(R)-(1H-imidazol-2-il)-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;
- [7-fluoro-1(S)-3-(3-fluoro-bencil)-2(S)-hidroxi-4(R)-(1H-imidazol-2-il)-7-metil-
- 10 octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;
- [1(S)-bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-4(R)-(1H-imidazol-2-il)-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;
- [1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-4(R)-sulfamoil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;
- 15 [1(S)-bencil-2(S),7-dihidroxi-7-metil-4(R)-sulfamoil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;
- [7-fluoro-1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-sulfamoil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;
- [1(S)-bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-sulfamoil-octil]-amida de ácido
- 20 quinoxalin-2-carboxílico;
- [1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-4(R)-metilsulfamoil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;
- [1(S)-bencil-2(S),7-dihidroxi-7-metil-4(R)-metilsulfamoil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;
- 25 [(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S),7-hidroxi-7-metil-4(R)-metilsulfamoil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;
- [(S)-bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilsulfamoil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;
- [4(R)-(4-cloro-1H-imidazol-2-il)-1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S),7-fluoro-bencil)-2(S)-
- 30 hidroxi-dihidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;
- [1(S)-bencil-4(R)-(4-cloro-1H-imidazol-2-il)-2(S),7-hidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;
- [4(R)-(4-cloro-1H-imidazol-2-il)-7-fluoro-1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;

95
102

[1(S)-bencil-4(R)-(4-cloro-1H-imidazol-2-il)-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[1(S)-3-(fluoro-bencil)-4(R)-(4-fluoro-1H-imidazol-2-il)-2(S),7-hidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;

5 [1(S)-bencil-4(R)-(4-fluoro-1H-imidazol-2-il)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[7-fluoro-1(S)-(3-fluoro-bencil)-4(R)-(4-fluoro-1H-imidazol-2-il)-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico; y

10 [1(S)-bencil-7-fluoro-4(R)-(4-fluoro-1H-imidazol-2-il)-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico.

33. Una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o proceso seleccionado entre las enfermedades autoinmunitarias, los procesos inflamatorios agudos y crónicos, los procesos alérgicos, la infección asociada con inflamación, vírica, bronquitis crónica, xeno-trasplantes, rechazo de tejidos trasplanta-
15 dos, aterosclerosis, restenosis, infectividad por VIH, y enfermedades granulomatosas en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno o proceso y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

34. Una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno
20 o proceso que se puede tratar o prevenir inhibiendo la unión de MIP-1 α al receptor CCR1 en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno o proceso, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35. Un método para tratar o prevenir un trastorno o proceso selecciona-
25 do entre las enfermedades autoinmunitarias, los procesos inflamatorios agudos y crónicos, los procesos alérgicos, la infección asociada con inflamación, vírica, bronquitis crónica, xeno-trasplantes, rechazo de tejidos trasplantados, aterosclerosis, restenosis, infectividad por VIH, y enfermedades granulomatosas en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento o prevención,
30 una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno o proceso.

36. Un método para tratar o prevenir un trastorno o proceso que se puede tratar o prevenir antagonizando el receptor CCR1 en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento o prevención,

una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno o proceso.

37 Una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o proceso seleccionado entre las enfermedades autoinmunitarias, los procesos
5 inflamatorios agudos y crónicos, los procesos alérgicos, la infección asociada con inflamación, vírica, bronquitis crónica, xeno-trasplantes, rechazo de tejidos trasplanta- dos, aterosclerosis, restenosis, infectividad por VIH, y enfermedades granulomatosas en un mamífero, que comprende una cantidad eficaz para antagonizar el receptor CCR1 de un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente
10 aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

38. Una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o proceso que se puede tratar o prevenir antagonizando el receptor CCR1 en un mamífero, que comprende una cantidad eficaz para antagonizar el receptor CCR1 de un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del
15 mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

97
10561**NUEVOS DERIVADOS DE AMIDAS HETEROCÍCLICAS****Antecedentes de la invención**

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de ácido hexanoico, métodos de uso y composiciones farmacéuticas que los contienen.

Los compuestos de la invención son inhibidores potentes y selectivos de la unión de MIP-1 α a sus receptor CCR1 encontrado en células inflamatorias e inmunomoduladoras (preferiblemente leucocitos y linfocitos). El receptor CCR1
10 también se denomina a veces receptor CC-CKR1. Estos compuestos también inhiben la quimiotaxis inducida por MIP-1 α (y las quimioquinas relacionadas que según se ha demostrado interaccionan con CCR1 (p.ej., RANTES y MCP-3)) de células THP-1 y leucocitos humanos y son potencialmente útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades autoinmunitarias (tales como artritis reumatoide, diabetes de tipo I
15 (de manifestación reciente), enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis y vasculitis), procesos inflamatorios agudos y crónicos (tales como osteoartritis, el síndrome de disnea en el adulto, síndrome de disnea de la infancia, lesión por isquemia y reperfusión, y glomerulonefritis), procesos alérgicos (tales como asma y dermatitis atópicas),
20 infección asociada con inflamación (tal como la inflamación vírica (incluida gripe y hepatitis) y Guillian-Barre), bronquitis crónica, xeno-trasplantes, rechazo de tejido trasplantado (crónico y agudo), rechazo de órganos (crónico y agudo), aterosclerosis, restenosis, infectividad por VIH (uso de co-receptores) y enfermedades granulomatosas (entre ellas sarcoidosis, lepra y tuberculosis).

25 MIP-1 α y RANTES son péptidos quimiotácticos solubles (quimioquinas) que se producen por las células inflamatorias, en particular por los linfocitos CD8+, los leucocitos polimorfonucleares (PMN) y los macrófagos, J. Biol. Chem., **270** (30) 29671-29676 (1995). Estas quimioquinas actúan induciendo la migración y activación de las células inflamatorias e inmunomoduladoras fundamentales. Se han encontrado
30 niveles elevados de quimioquinas en el fluido sinovial de pacientes de artritis reumatoide, pacientes con rechazo crónico de tejido trasplantado y en las secreciones nasales de pacientes con rinitis alérgica tras la exposición a un alérgeno (Teran y col., J. Immunol., 1806-1812 (1996) y Kuna y col., J. Allergy Clin. Immunol. 321 (1994)). Los anticuerpos que interfieren con la interacción quimioquina/receptor al neutralizar

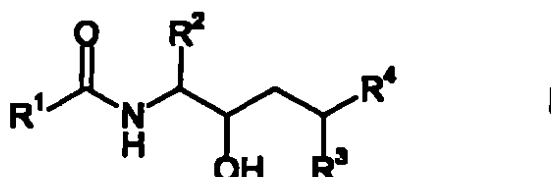
98
100

MIP-1 α o lisar los genes han proporcionado una evidencia directa del papel de MIP-1 α y RANTES en enfermedades al limitar el reclutamiento de monocitos y linfocitos CD8+ (Smith y col., *J. Immunol.*, **153**, 4704 (1994) y Cook y col., *Science*, **269**, 1583 (1995)). Estos datos juntos demuestran que los antagonistas de CCR1 serían
5 eficaces en el tratamiento de varias enfermedades básicamente inmunológicas. Los compuestos descritos allí son antagonistas potentes y selectivos de CCR1.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula

10



15

o sus sales farmacéuticamente aceptables; en que

R^1 es heteroarilo ($\text{C}_2\text{-C}_9$) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por hidrógeno, deuterio, halo, CN, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente sustituido con uno o más átomos
20 de flúor, hidroxilo, hidroxilo-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), HO-(C=O)-, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-O-(C=O)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-(C=O)-O-, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-(C=O)-O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-(O=C), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-(O=C)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), NO₂, amino,
25 alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-amino, [alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)]₂-amino, amino-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-amino-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), [alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)]₂-amino-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), H₂N-(C=O)-, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-NH-(C=O)-, [alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-HN(C=O)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), [alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)]₂-N-(C=O)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), H(O=C)-NH-, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-(C=O)-NH, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-(C=O)-[NH]-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$),
30 alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-(C=O)-[N-alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)]-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-S-, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-(S=O)-, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-SO₂-, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-HN-SO₂-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), [alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)]₂-N-SO₂-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), CF₃SO₃-, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$), heterocicloalquilo ($\text{C}_2\text{-C}_9$) y heteroarilo ($\text{C}_2\text{-C}_9$);

99
107

R² es fenil-(CH₂)_m-, naftil-(CH₂)_m-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-(CH₂)_m-, alquilo (C₁-C₈) o heteroaril (C₂-C₉)-(CH₂)_m-, donde m es un número entero de cero a cuatro; donde cada uno de dichos restos fenilo, naftilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀) o heteroarilo (C₂-C₉) de dichos grupos fenil-(CH₂)_m-, naftil-(CH₂)_m-, cicloalquil-(C₃-C₁₀)-(CH₂)_m- o heteroaril (C₂-C₉)-(CH₂)_m- puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidrógeno, deuterio, halo, CN, alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C₁-C₈)-alquilo (C₁-C₈), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₈)-O-(C=O), HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₈)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₈), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-(O=C), alquil (C₁-C₈)-(O=C)-alquilo (C₁-C₈), NO₂, amino, alquil (C₁-C₈)-amino, [alquil (C₁-C₈)]₂-amino, amino-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-amino-alquilo (C₁-C₈), [alquil (C₁-C₈)]₂-amino-alquilo (C₁-C₈), H₂N-(C=O), alquil (C₁-C₈)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₈)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₈), [alquil (C₁-C₈)]₂-N-(C=O)-alquilo (C₁-C₈), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₈)-(C=O)-NH, alquil (C₁-C₈)-(C=O)-[NH]-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-(C=O)-[N-alquil (C₁-C₈)]-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-S-, alquil (C₁-C₈)-(S=O)-, alquil (C₁-C₈)-SO₂-, alquil (C₁-C₈)-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-HN-SO₂-alquilo (C₁-C₈), [alquil (C₁-C₈)]₂-N-SO₂-alquilo (C₁-C₈), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₈)-SO₃-, fenilo, fenoxi, benciloxi, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₂-C₉);

R³ es hidrógeno, deuterio, alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquil (C₃-C₁₀)-(CH₂)_n-, heterocicloalquil (C₂-C₉)-(CH₂)_n-, heteroaril (C₂-C₉)-(CH₂)_n- o aril-(CH₂)_n-; donde n es un número entero de cero a seis;

donde dicho **R³** cuando es un grupo alquilo (C₁-C₁₀) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, seleccionados independientemente entre hidrógeno, deuterio, halo, CN, alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C₁-C₈)-alquilo (C₁-C₈), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₈)-O-(C=O), HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₈)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₈), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-(O=C), alquil (C₁-C₈)-(O=C)-alquilo (C₁-C₈), NO₂, amino, alquil (C₁-C₈)-amino, [alquil (C₁-C₈)]₂-amino, amino-alquilo (C₁-C₈),

100
107

alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-amino-alquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[NH]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[N-alquil (C₁-C₆)]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₂-C₉); y donde cualquiera de los enlaces

10 carbono-carbono sencillos de dicho alquilo (C₁-C₁₀) puede estar opcionalmente sustituido por un doble enlace carbono-carbono;

donde el resto cicloalquilo (C₃-C₁₀) de dicho grupo R³ cuando es cicloalquil (C₃-C₁₀)-(CH₂)_n- puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por hidrógeno, deuterio, halo,

15 CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxil, hidroxil-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O), HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆),

20 alquil (C₁-C₆)-(O=C)-, alquil (C₁-C₆)-(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)-amino, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-amino-alquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-,

25 alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[NH]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[N-alquil (C₁-C₆)]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉)

30 y heteroarilo (C₂-C₉);

donde el resto heterocicloalquilo (C₂-C₉) de dicho grupo R³ cuando es heterocicloalquil (C₂-C₉)-(CH₂)_n- puede contener uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre, oxígeno, >S(=O), >SO₂ o >NR⁶, donde dicho resto heterocicloalquilo (C₂-C₉) de dicho grupo heterocicloalquil (C₂-C₉)-

101
B77

- (CH₂)_n- puede estar opcionalmente sustituido en cualquiera de los átomos de carbono anulares capaces de formar un enlace adicional con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por hidrógeno, deuterio, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxi, hidroxi-alquilo
- 5 (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(O=C)-, alquil (C₁-C₆)-(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)-amino,
- 10 [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-amino-alquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[NH]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[N-
- 15 alquil (C₁-C₆)]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₂-C₉);
- 20 donde el resto heteroarilo (C₂-C₉) de dicho grupo R³ cuando es heteroaril (C₂-C₉)-(CH₂)_n- puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre u oxígeno donde dicho resto heteroarilo (C₂-C₉) de dicho grupo heteroaril (C₂-C₉)-(CH₂)_n- puede estar opcionalmente
- 25 sustituido en cualquiera de los átomos de carbono anulares capaces de formar un enlace adicional con un sustituyente seleccionado del grupo formado por hidrógeno, deuterio, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxi, hidroxi-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil
- 30 (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(O=C)-, alquil (C₁-C₆)-(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)-amino, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-amino-alquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil

102
7/11

(C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[NH]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[N-alquil (C₁-C₆)]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₂-C₉); y

donde dicho resto arilo de dicho grupo R³ cuando es aril-(CH₂)_n- es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido, donde dichos fenilo y naftilo pueden estar
 10 opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por hidrógeno, deuterio, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxil, hidroxil-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(O=C)-, alquil (C₁-C₆)-(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)-amino, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-amino-alquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[NH]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[N-alquil (C₁-C₆)]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₂-C₉);

o R³ y el carbono al cual está unido forman un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros, en donde cualquiera de los átomos de carbono de dicho anillo carbocíclico de cinco miembros puede estar opcionalmente sustituido con un
 30 sustituyente seleccionado del grupo formado por hidrógeno, deuterio, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente uno a tres átomos de flúor), hidroxil, hidroxil-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente uno a tres átomos de flúor), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-

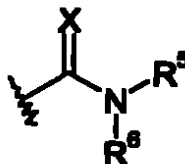
- (C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(O=C)-, alquil (C₁-C₆)-(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)-amino, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-amino-alquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[NH]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[N-alquil (C₁-C₆)]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₂-C₉); donde uno de los dobles enlaces carbono-carbono de dicho anillo carbocíclico de cinco a siete miembros puede estar opcionalmente condensado con un anillo de fenilo opcionalmente sustituido, donde dichos sustituyentes pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, deuterio, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente uno a tres átomos de flúor), hidroxí, hidroxí-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente uno a tres átomos de flúor), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(O=C)-, alquil (C₁-C₆)-(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)-amino, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-amino-alquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[NH]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[N-alquil (C₁-C₆)]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₂-C₉); y

R⁴ es heteroarilo (C₂-C₉), heterocicloalquilo (C₂-C₉), R⁵R⁶N-sulfonilo o un

104

grupo de fórmula

5



- en que R^5 es hidrógeno, deuterio, alquilo (C_1-C_8), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_8), hidroxialquilo (C_1-C_8), alcoxi (C_1-C_8)-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(CH₂)_p-, heterocicloalquil (C_2-C_9)-(CH₂)_p-, heteroaril (C_2-C_9)-(CH₂)_p-, fenil-(CH₂)_p- o naftil-(CH₂)_p-, donde p es un número entero de cero a cuatro; donde dichos grupos heterocicloalquilo (C_2-C_9), heteroarilo (C_2-C_9), fenilo y naftilo de dichos heterocicloalquil (C_2-C_9)-(CH₂)_p-, heteroaril (C_2-C_9)-(CH₂)_p-, fenil-(CH₂)_p- o naftil-(CH₂)_p- pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquiera de los átomos anulares capaces de soportar un enlace
- 15 adicional con un sustituyente seleccionado del grupo formado por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxilo, hidroxialquilo (C_1-C_8), alcoxi (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_8)-alquilo (C_1-C_8), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_8)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C_1-C_8), alquil (C_1-C_8)-O-(C=O)-alquilo (C_1-C_8), alquil (C_1-C_8)-(C=O)-O-, alquil (C_1-C_8)-(C=O)-O-alquilo (C_1-C_8), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C_1-C_8), alquil (C_1-C_8)-(O=C)-, alquil (C_1-C_8)-(O=C)-alquilo (C_1-C_8), NO₂, amino, alquil (C_1-C_8)-amino, [alquil (C_1-C_8)]₂-amino, amino-alquilo (C_1-C_8), alquil (C_1-C_8)-amino-alquilo (C_1-C_8), [alquil (C_1-C_8)]₂-amino-alquilo (C_1-C_8), H₂N-(C=O)-, alquil (C_1-C_8)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_8)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C_1-C_8), alquil (C_1-C_8)-HN(C=O)-alquilo (C_1-C_8), [alquil (C_1-C_8)]₂-N-(C=O)-alquilo (C_1-C_8), H(O=C)-NH-, alquil (C_1-C_8)-(C=O)-NH, alquil (C_1-C_8)-(C=O)-[NH]-alquilo (C_1-C_8), alquil (C_1-C_8)-(C=O)-[N-alquil (C_1-C_8)]-alquilo (C_1-C_8), alquil (C_1-C_8)-S-, alquil (C_1-C_8)-(S=O)-, alquil (C_1-C_8)-SO₂-, alquil (C_1-C_8)-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C_1-C_8), alquil (C_1-C_8)-HN-SO₂-alquilo (C_1-C_8), [alquil (C_1-C_8)]₂-N-SO₂-alquilo (C_1-C_8),
- 20 CF₃SO₃-, alquil (C_1-C_8)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9) y heteroarilo (C_2-C_9);

o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo (C_2-C_9) donde cualquiera de los átomos anulares de dicho grupo heterocicloalquilo (C_2-C_9) puede estar opcionalmente sustituido con un

105
115

sustituyente seleccionado del grupo formado por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxi, hidroxi-alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), $HO-(C=O)-$, alquil (C_1-C_6)- $O-(C=O)-$, $HO-(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $O-(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $(C=O)-O-$, alquil (C_1-C_6)- $(C=O)-O$ -alquilo (C_1-C_6), $H(O=C)-$, $H(O=C)$ -alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $(O=C)-$, alquil (C_1-C_6)- $(O=C)$ -alquilo (C_1-C_6), NO_2 , amino, alquil (C_1-C_6)-amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, amino-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-amino-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂-amino-alquilo (C_1-C_6), $H_2N-(C=O)-$, alquil (C_1-C_6)- $NH-(C=O)-$, [alquil (C_1-C_6)]₂- $N-(C=O)-$, $H_2N(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $HN(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂- $N-(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6), $H(O=C)-NH-$, alquil (C_1-C_6)- $(C=O)-NH$, alquil (C_1-C_6)- $(C=O)-[NH]$ -alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $(C=O)-[N]$ -alquil (C_1-C_6))-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $S-$, alquil (C_1-C_6)- $(S=O)-$, alquil (C_1-C_6)- SO_2- , alquil (C_1-C_6)- SO_2NH- , H_2N-SO_2- , H_2N-SO_2 -alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $HN-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂- $N-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), CF_3SO_3- , alquil (C_1-C_6)- SO_3- , fenilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9) y heteroarilo (C_2-C_9);

R^6 es hidrógeno, deuterio, alquilo (C_1-C_6) o amino;

X es NR^7 ó S , donde R^7 se define como R^4 anteriormente; y

con la condición de que cuando R^4 es un grupo heterocíclico de cinco miembros, o bien R^2 o R^3 debe estar sustituido con un grupo funcional distinto de alquilo (C_1-C_6), hidroxi-alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $(C=O)-O-$, alquil (C_1-C_6)- $(C=O)-O$ -alquilo (C_1-C_6), amino, alquil (C_1-C_6)-amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, amino-alquilo (C_1-C_6), benzofurilo, indolilo, azacicloalquilo, azabicycloalquilo o benzopiperidinilo.

La presente invención se refiere también a las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I. Los ácidos que se utilizan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos en forma de base anteriormente mencionados de esta invención son los que forman sales de adición de ácidos, no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como sales de hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

106
~~11~~

La invención también se refiere a las sales de adición de bases de fórmula I. Las bases químicas que se pueden utilizar como reactivos para preparar sales de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I que tienen naturaleza ácida son las que forman sales de bases no tóxicas con tales compuestos. Tales sales de bases no tóxicas incluyen, pero sin limitarse a ellas, las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (p.ej., potasio y sodio), y cationes de metales alcalino-térreos (p.ej., calcio y magnesio), sales de amonio o de adición de aminas solubles en agua tales como N-metil-glucamina-(meglumina), y las sales de alcohol-amonio y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de esta invención pueden contener dobles enlaces olefínicos. Cuando están presentes estos enlaces, los compuestos de la invención existen en configuración *cis* y *trans* y como mezclas de ellas.

Salvo indicación en contrario, los grupos alquilo y alquenilo referidos aquí, así como los restos alquilo de otros grupos referidos aquí (p.ej. alcoxi), pueden ser lineales o ramificados y también pueden ser cíclicos (p.ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo) o pueden ser lineales o ramificados y contener restos cíclicos. Salvo indicación en contrario, halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Cicloalquilo (C_3-C_{10}) cuando se utiliza aquí se refiere a grupos cicloalquilo que contienen cero a dos niveles de insaturación tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 1,3-ciclohexadieno, cicloheptilo, cicloheptenilo, biciclo[3.2.1]octano, norbornanilo, etc.

Heterocicloalquilo (C_2-C_9) cuando se utiliza aquí se refiere a pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, tetrahydropiranilo, piranilo, tiopiranilo, aziridinilo, oxiranilo, metilendioxiilo, cromanilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,2-tetrahydrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahydrotiazin-3-ilo, tetrahydrotiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahydrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahydrodiazin-1-ilo, tetrahydroazepinilo, piperazinilo, cromanilo, etc. Un experto en la técnica entenderá que la conexión de dichos anillos de heterocicloalquilo (C_2-C_9) se realiza a través de un carbono o de un heteroátomo de nitrógeno hibridado sp^3 .

Heteroarilo (C_2-C_9) cuando se utiliza aquí se refiere a furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-

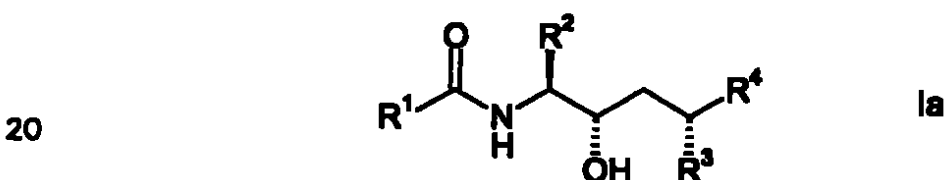
107

tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo, benzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizinilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazinilo; etc. Un experto en la técnica entenderá que la conexión de dichos anillos de heterocicloalquilo (C_2-C_9) se realiza a través de un átomo de carbono o de un heteroátomo de nitrógeno hibridado sp^3 .

10 Arilo cuando se utiliza aquí se refiere a fenilo o naftilo.

Los compuestos de esta invención incluyen todos los isómeros conformacionales (p.ej., isómeros *cis* y *trans*) y todos los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula I (p.ej., enantiómeros y diastereómeros) así como las mezclas racémicas, diastereoméricas y de otro tipo de tales isómeros.

15 Los compuestos preferidos de fórmula I incluyen los que tienen la estereoquímica representada en la fórmula



Ciertos compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en que R^1 es pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinolinilo, piridinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, pirazinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, naftalenilo, quinoxalinilo, isoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo o quinolinilo, más preferiblemente pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, cinolin-4-ilo, piridin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridin-3-ilo, benzotiazol-2-ilo, indol-2-ilo, pirazin-2-ilo, benzoimidazol-2-ilo, benzofuran-2-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, naftalen-2-ilo, quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-6-ilo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo o quinolin-6-ilo, lo más preferiblemente quinoxalin-6-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinoxalin-2-ilo, quinolin-4-ilo o quinolin-6-ilo, opcionalmente sustituidos.

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en que R^2 es

108
7/

fenilo, bencilo, naftilo, ciclohexilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, oxazolilo, furanilo o tiofenilo opcionalmente sustituidos; donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, -C(=O)-OH, alcoxi (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆)-(C=O)-, NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)-amino, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-, H₂N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[NH]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[N-alquil (C₁-C₆)]-alquilo (C₁-C₆), fenoxi o benciloxi.

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en que R³ es alquilo (C₁-C₁₀), bencilo, piranilo o cicloalquil (C₃-C₁₀)-(CH₂)_n-, opcionalmente sustituidos, donde cualquiera de los enlaces carbono-carbono sencillos de dicho alquilo (C₁-C₁₀) puede estar opcionalmente sustituido por un doble enlace carbono-carbono; más preferiblemente n-butilo, isobutilo, n-pentilo, 3-metil-butilo, 2-metil-pentilo, alilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo opcionalmente sustituidos, más preferiblemente donde el sustituyente es flúor, alquilo (C₁-C₆) o hidroxilo.

Ejemplos de compuestos preferidos específicos de la fórmula I son los siguientes:

[1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-4(R)-(1H-imidazol-2-il)-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[1(S)-bencil-2(S),7-dihidroxi-4(R)-(1H-imidazol-2-il)-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[7-fluoro-1(S)-3-(3-fluoro-bencil)-2(S)-hidroxi-4(R)-(1H-imidazol-2-il)-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[1(S)-bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-4(R)-(1H-imidazol-2-il)-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-4(R)-sulfamoil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[1(S)-bencil-2(S),7-dihidroxi-7-metil-4(R)-sulfamoil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[7-fluoro-1(S)-3-(3-fluoro-bencil)-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-sulfamoil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;

109
Z*

(1(S)-bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-sulfamoil-octil)-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[1(S)-(3-fluoro-bencil)-(2(S),7-dihidroxi-7-metil-4(R)-metilsulfamoil-octil)]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;

5 (1(S)-bencil-2(S),7-dihidroxi-7-metil-4(R)-metilsulfamoil-octil)-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S),7-hidroxi-7-metil-4(R)-metilsulfamoil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;

10 [(S)-bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilsulfamoil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[4(R)-(4-cloro-1H-imidazol-2-il)-1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S),7-fluoro-bencil)-2(S)-hidroxi-dihidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[1(S)-bencil-4(R)-(4-cloro-1H-imidazol-2-il)-2(S),7-hidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;

15 [4(R)-(4-cloro-1H-imidazol-2-il)-7-fluoro-1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[1(S)-bencil-4(R)-(4-cloro-1H-imidazol-2-il)-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;

20 [1(S)-3-(fluoro-bencil)-4(R)-(4-fluoro-1H-imidazol-2-il)-2(S),7-hidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[1(S)-bencil-4(R)-(4-fluoro-1H-imidazol-2-il)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[7-fluoro-1(S)-(3-fluoro-bencil)-4(R)-(4-fluoro-1H-imidazol-2-il)-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico; y

25 [1(S)-bencil-7-fluoro-4(R)-(4-fluoro-1H-imidazol-2-il)-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o proceso seleccionado entre las enfermedades autoinmunitarias (tales como artritis reumatoide, diabetes de tipo I (de manifestación reciente), enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis y vasculitis), procesos inflamatorios agudos y crónicos (tales como osteoartritis, el síndrome de disnea en el adulto, síndrome de disnea de la infancia, lesión por isquemia y reperusión, y glomerulonefritis), procesos alérgicos (tales como asma y dermatitis atópicas), infección asociada con inflamación

110
118

(tal como la inflamación vírica (incluida gripe y hepatitis) y Guillian-Barre), bronquitis crónica, xeno-trasplantes, rechazo de tejidos trasplantados, aterosclerosis, restenosis, infectividad por VIH (uso de co-receptores) y enfermedades granulomatosas (entre ellas sarcoidosis, lepra y tuberculosis), en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable eficaz en el tratamiento o la prevención de dicho trastorno o proceso y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o proceso que puede ser tratado o prevenido inhibiendo la unión de MIP-1 α al receptor CCR1 en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, eficaz en el tratamiento o la prevención de dicho trastorno o proceso y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de tales trastornos y procesos son los enumerados en el párrafo precedente.

La presente invención también se refiere a un método para tratar o prevenir un trastorno o proceso seleccionado entre enfermedades autoinmunitarias (tales como artritis reumatoide, diabetes de tipo I (de manifestación reciente), enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis y vasculitis), procesos inflamatorios agudos y crónicos (tales como osteoartritis, el síndrome de disnea en el adulto, síndrome de disnea de la infancia, lesión por isquemia y reperfusión, y glomerulonefritis), procesos alérgicos (tales como asma y dermatitis atópicas), infección asociada con inflamación (tal como la inflamación vírica (incluida gripe y hepatitis) y Guillian-Barre), bronquitis crónica, xeno-trasplantes, rechazo de tejidos trasplantados, aterosclerosis, restenosis, infectividad por VIH (uso de co-receptores) y enfermedades granulomatosas (entre ellas sarcoidosis, lepra y tuberculosis), en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento o prevención, una cantidad de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable que sea eficaz en el tratamiento o la prevención de dicho trastorno o proceso.

La presente invención también se refiere a un método para tratar o prevenir un trastorno o proceso que puede ser tratado o prevenido antagonizando el receptor CCR1 en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad de un

111
1701

compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que sea eficaz en el tratamiento o prevención de dicho trastorno o proceso.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o proceso seleccionado entre enfermedades autoinmunitarias (tales como artritis reumatoide, diabetes de tipo I (de manifestación reciente), enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis y vasculitis), procesos inflamatorios agudos y crónicos (tales como osteoartritis, el síndrome de disnea en el adulto, síndrome de disnea de la infancia, lesión por isquemia y reperfusión, y glomerulonefritis), procesos alérgicos (tales como asma y dermatitis atópicas), infección asociada con inflamación (tal como la inflamación vírica (incluida gripe y hepatitis) y Guillian-Barre), bronquitis crónica, xeno-trasplantes, rechazo de tejidos trasplantados, aterosclerosis, restenosis, infectividad por VIH (uso de co-receptores) y enfermedades granulomatosas (entre ellas sarcoidosis, lepra y tuberculosis), en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende una cantidad eficaz para antagonizar el receptor CCR1 de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

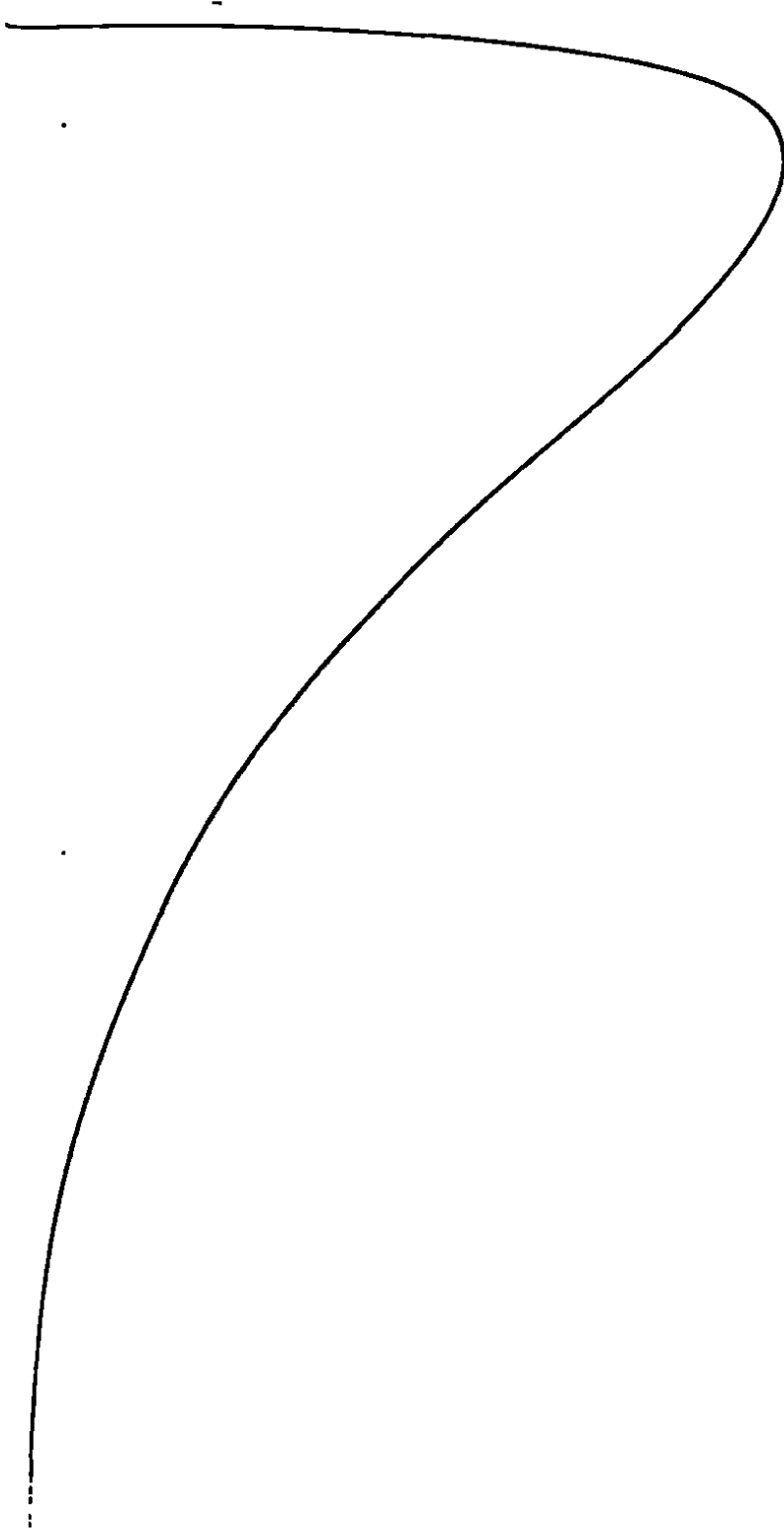
La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o proceso que puede ser tratado o prevenido antagonizando el receptor CCR1 en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende una cantidad eficaz para antagonizar el receptor CCR1 de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

La presente invención también se refiere a un método para tratar o prevenir un trastorno o proceso seleccionado entre enfermedades autoinmunitarias (tales como artritis reumatoide, diabetes de tipo I (de manifestación reciente), enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis y vasculitis), procesos inflamatorios agudos y crónicos (tales como osteoartritis, el síndrome de disnea en el adulto, síndrome de disnea de la infancia, lesión por isquemia y reperfusión, y glomerulonefritis), procesos alérgicos (tales como asma y dermatitis atópicas), infección asociada con inflamación (tal como la inflamación vírica (incluida gripe y hepatitis) y Guillian-Barre), bronquitis crónica, xeno-trasplantes, rechazo de tejidos trasplantados, aterosclerosis, restenosis, infectividad por VIH (uso de co-receptores) y enfermedades granulomatosas (entre ellas

112/126

- 16 -

sarcoidosis, lepra y tuberculosis), en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento o prevención, una cantidad eficaz para antagonizar el receptor de CCR1 de un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.



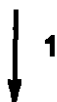
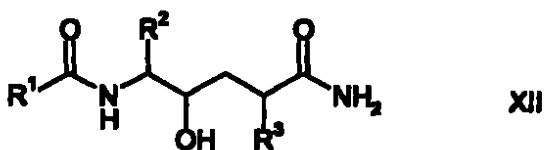
Descripción detallada de la invención

Los siguientes Esquemas de reacción ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención. Salvo indicación en contrario, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 en los Esquemas de reacción y en la discusión que sigue se definen como antes.

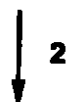
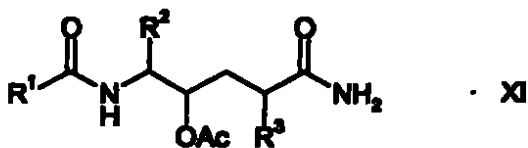
5

Esquema 1

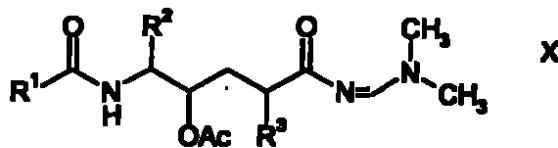
10



15



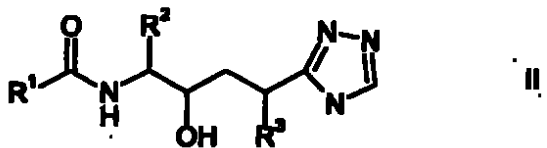
20



25



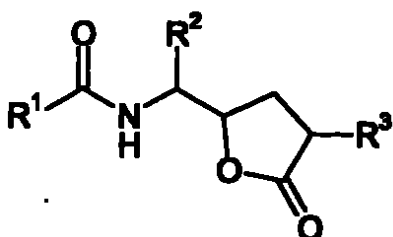
30



Esquema 2

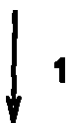
114
7/2/1

5

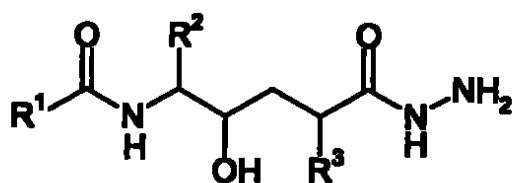


XIV

10



15

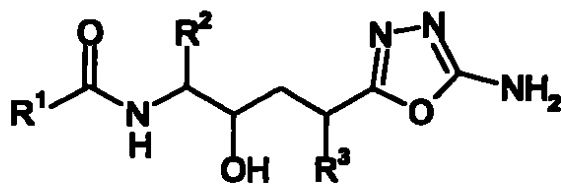


XIII

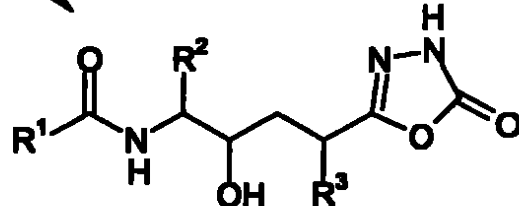
20

2

3



III



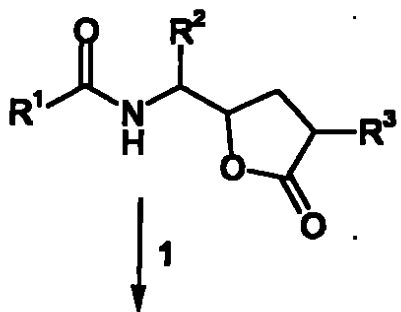
IV

25

Esquema 3

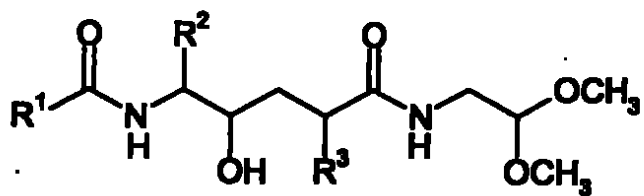
115
9/2/21

5



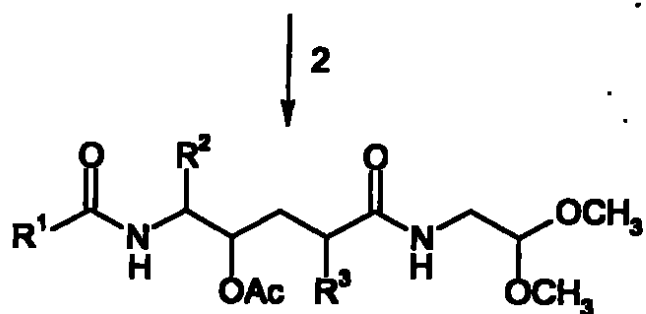
XVIII

10



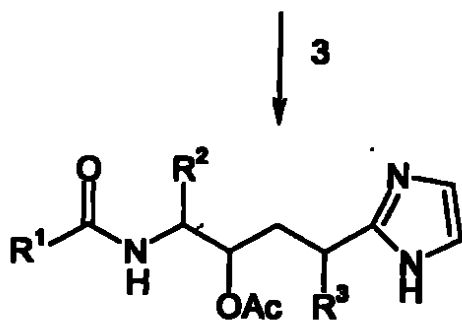
XVII

15



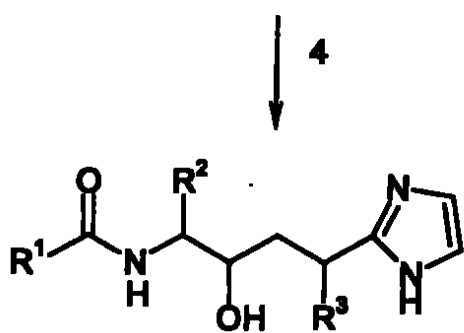
XVI

20



XV

25



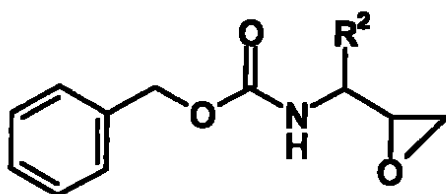
V

30

Esquema 4

116
127

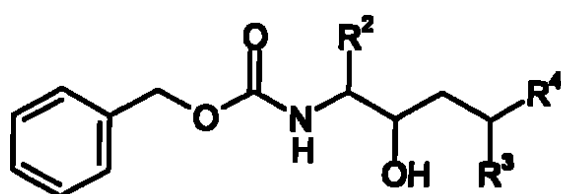
5



XXI

1

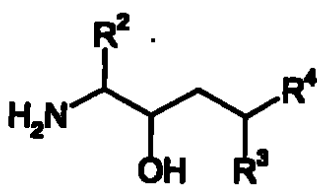
10



XX

2

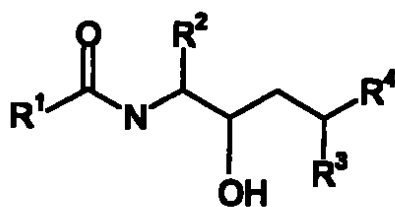
15



XIX

3

25

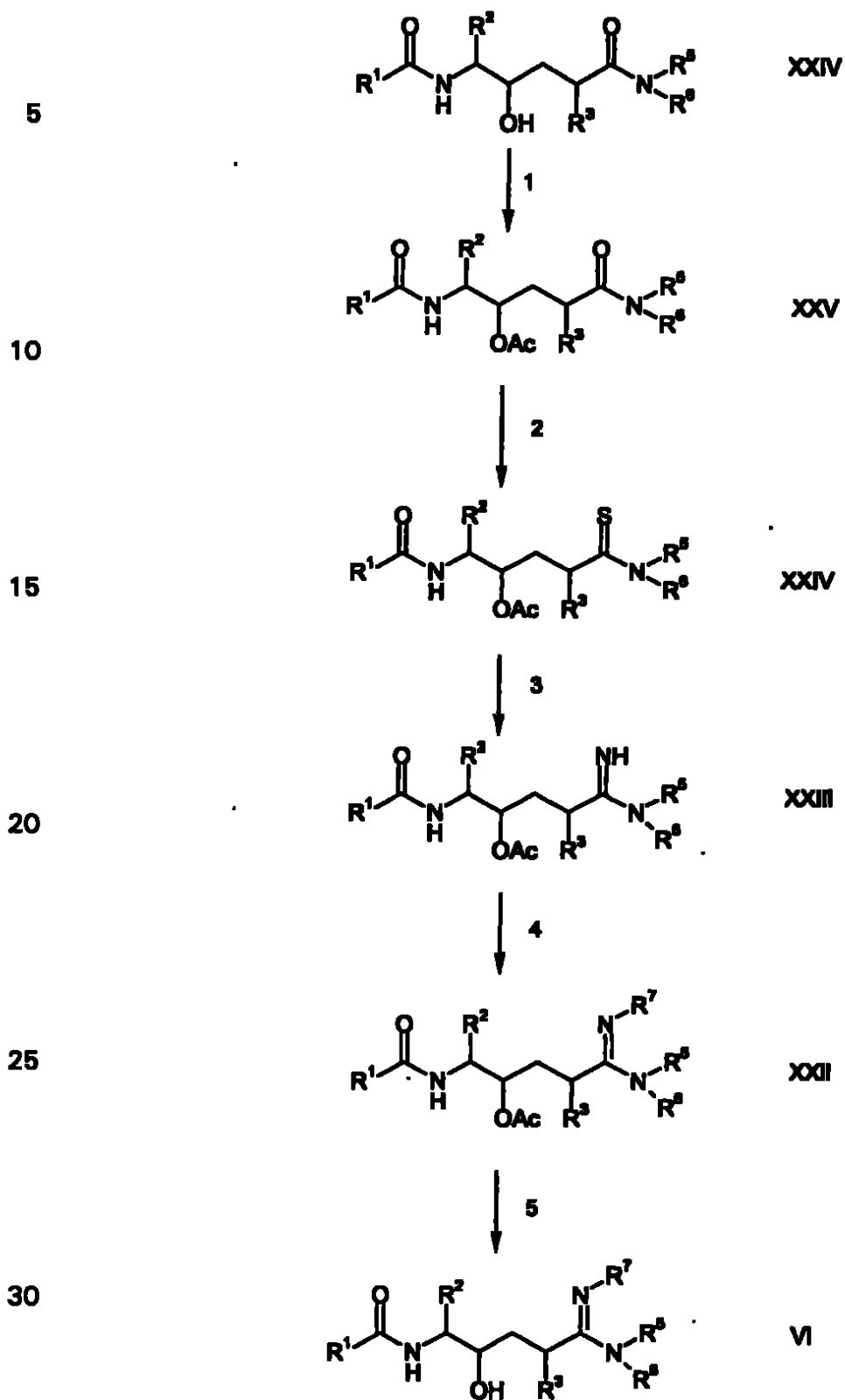


30

I

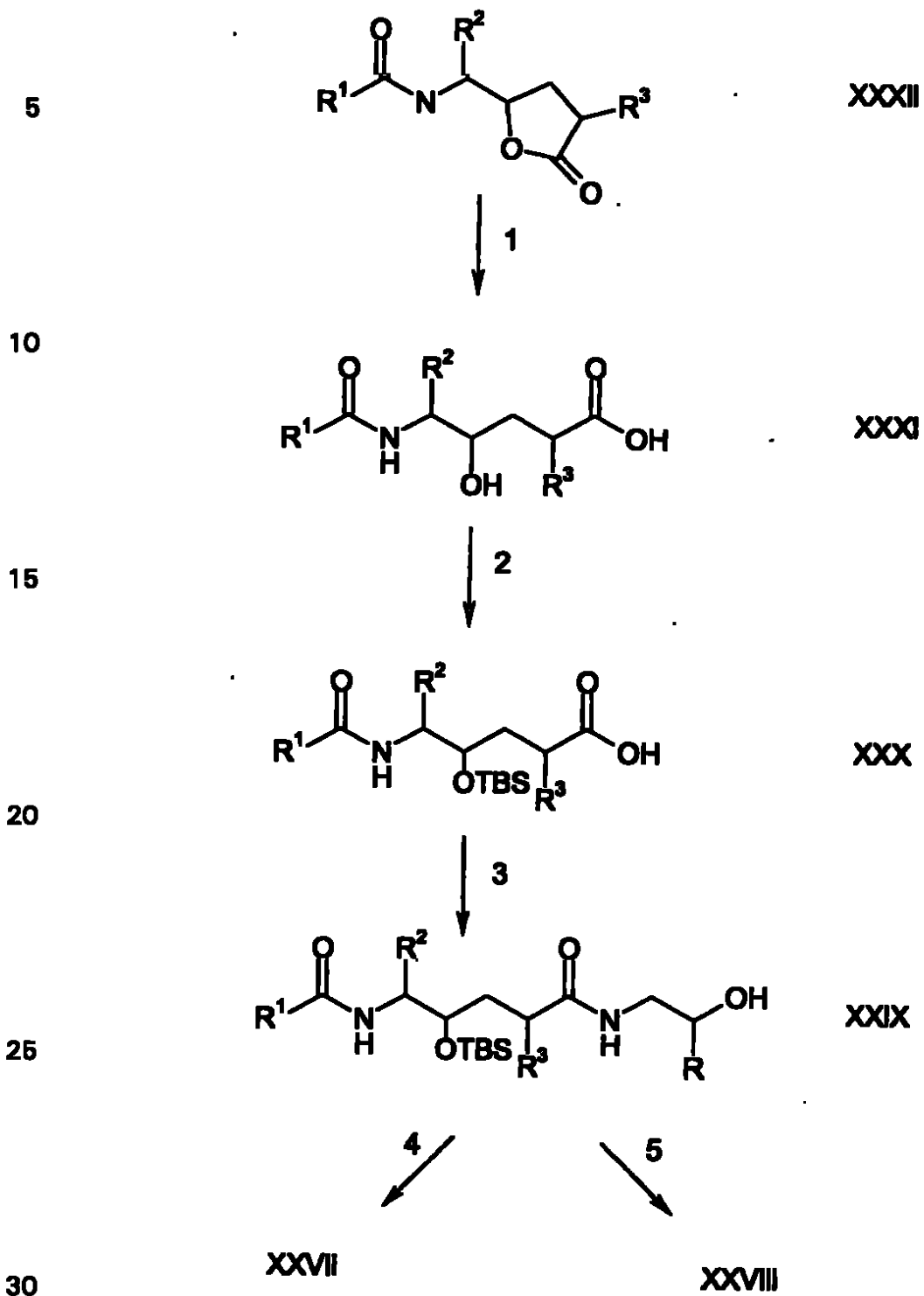
117
195

Esquema 5



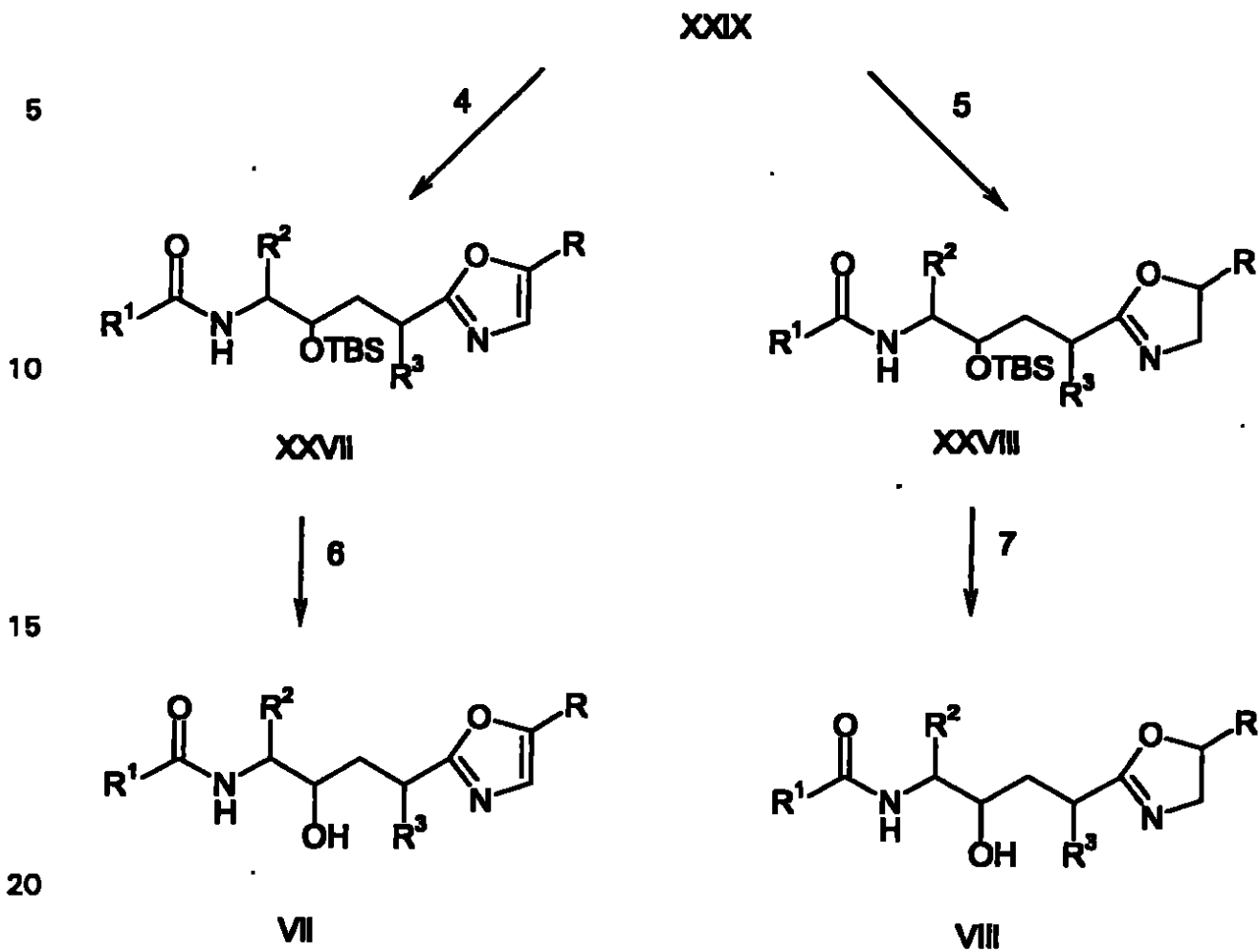
118

Esquema 6



119
127

Esquema 6 (continuación)



120
121

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar por métodos descritos en el documento WO 98/38167, que se incorpora íntegramente como referencia.

En la reacción 1 del Esquema 1, el compuesto alcohol de fórmula XII se convierte en el correspondiente compuesto acetato de fórmula XI por reacción de XII con anhídrido acético en presencia de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y piridina. La reacción 1 se agita a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente la temperatura ambiente, preferiblemente en torno a 0°C, durante un período de tiempo entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 3 horas, preferiblemente alrededor de 2 horas.

10 En la reacción 2 del Esquema 1, el compuesto de fórmula XI se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula X por reacción de XI con dimetil-acetal de N,N-dimetilformamida en presencia de un disolvente prótico polar, tal como metanol. La reacción se agita a una temperatura entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, preferiblemente en torno a 50°C, durante un período de tiempo de 15 aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas, preferiblemente alrededor de 1 hora.

En la reacción 3 del Esquema 1, el compuesto de fórmula X se convierte en el correspondiente compuesto de triazol de fórmula IX por reacción de X con hidrazina en presencia de ácido acético. La reacción se agita a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C, preferiblemente en torno a 50°C, durante un período de tiempo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas, preferiblemente alrededor de 1 hora.

En la reacción 4 del Esquema 1, el compuesto de fórmula IX se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula II por desprotección de IX con carbonato de potasio en presencia de metanol a temperatura ambiente durante una noche.

En la reacción 1 del Esquema 2, el compuesto lactona de fórmula XIV se convierte en el correspondiente compuesto hidrazida de fórmula XIII por reacción de XIV con hidrazina en un disolvente prótico polar, tal como metanol. La reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche.

30 En la reacción 2 del Esquema 2, el compuesto hidrazina de fórmula XIII se convierte en el correspondiente compuesto 1,2,4-oxadiazol de fórmula III por reacción de XIII con bromuro de cianógeno en presencia de dioxano y agua. La reacción se calienta a reflujo durante un período de tiempo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas, preferiblemente alrededor de 1 hora.

121
~~124~~

En la reacción 3 del Esquema 2, el compuesto hidrazida de fórmula XIII se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula IV por reacción de XIII con CDI en presencia de una base, tal como trietilamina, y un disolvente aprótico polar, tal como tetrahidrofurano. La reacción se agita a temperatura ambiente durante un
5 período de tiempo de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 20 horas, preferiblemente durante una noche.

En la reacción 1 del Esquema 3, el compuesto lactona de fórmula XVIII se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula XVII por reacción de XVIII con dimetil-acetal de aminoacetaldehído en presencia de dioxano. La reacción se agita
10 durante una noche a una temperatura de aproximadamente 30°C a aproximadamente 70°C, preferiblemente alrededor de 50°C.

En la reacción 2 del Esquema 3, el compuesto alcohólico de fórmula XVII se convierte en el correspondiente compuesto acetato de fórmula XVI de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la reacción 1 del Esquema 1.

En la reacción 3 del Esquema 3, el compuesto de fórmula XVI se convierte en el correspondiente compuesto imidazol de fórmula XV por reacción de XVI con acetato de amonio en presencia de ácido acético. La reacción se agita a una
15 temperatura de aproximadamente 105°C a aproximadamente 125°C, preferiblemente en torno a 115°C, durante un período de tiempo de aproximadamente 3 horas a
20 aproximadamente 5 horas, preferiblemente alrededor de 4 horas.

En la reacción 4 del Esquema 3, el compuesto de fórmula XV se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula V de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la reacción 4 del Esquema 1.

En la reacción 1 del Esquema 4, el compuesto epóxido de fórmula XXI se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula XX por reacción de XXI con
25 un compuesto de fórmula CHR^3R^4 , en presencia de una base, tal como n-butil-litio, y un disolvente aprótico polar, tal como tetrahidrofurano. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 0°C, preferible-
mente en torno a -78°C, durante un período de tiempo de aproximadamente 1 hora
30 a aproximadamente 4 horas, preferiblemente alrededor de 2 horas.

En la reacción 2 del Esquema 4, el compuesto de fórmula XX se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula XIX por separación del grupo protector carbobenciloxi a través de hidrogenación de XX en presencia de paladio sobre carbono y un disolvente prótico polar, tal como etanol. La reacción se lleva a cabo a una

122
27

temperatura de aproximadamente 0°C a la temperatura ambiente, preferiblemente a la temperatura ambiente, durante un período de tiempo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, preferiblemente alrededor de 15 horas.

En la reacción 3 del Esquema 4, el compuesto de fórmula XIX se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula I por reacción de XIX con un compuesto de fórmula R¹-CO-Cl, en presencia de una base, tal como trietilamina, y un disolvente aprótico polar, tal como cloruro de metileno. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 40°C, preferiblemente en torno a 0°C, durante un período de tiempo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, preferiblemente alrededor de 2 horas.

En la reacción 1 del Esquema 5, el compuesto de fórmula XXVI se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula XXV de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la reacción 1 del Esquema 1.

En la reacción 2 del Esquema 5, el compuesto amida de fórmula XXV se convierte en el compuesto tioacetamida de fórmula XXIV por reacción de XXV con reactivo de Lawesson, [2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro], en presencia de un disolvente aprótico polar tal como tetrahidrofurano. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C, preferiblemente en torno a 25°C, durante un período de tiempo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, preferiblemente alrededor de 5 horas.

En la reacción 3 del Esquema 5, el compuesto tioacetamida de fórmula XXIV se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula XXIII primero por tratamiento de XXIV con yoduro de metilo, seguido por reacción del compuesto así formado con amoníaco en alcohol metílico. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C, preferiblemente en torno a 25°C, durante un período de tiempo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, preferiblemente alrededor de 15 horas.

En la reacción 4 del Esquema 5, el compuesto de fórmula XXIII se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula XXII por reacción de XXII con (a) cloruro de R⁸-sulfonilo cuando R⁷ es R⁸S(O)₂; (b) bromuro de cianógeno cuando R⁷ es ciano; (c) L-N=C=O cuando R⁷ es una amida y L es un grupo saliente; o (d) un compuesto cloruro de acilo de fórmula R⁸-CO-Cl, cuando R⁷ es R⁸C(O).

En la reacción 5 del Esquema 5, el compuesto de fórmula XXII se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula VI de acuerdo con el procedimiento

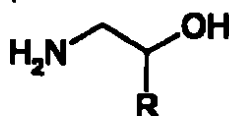


descrito anteriormente en la reacción 1 del Esquema 1.

En la reacción 1 del Esquema 6, la lactona de fórmula XXXII se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula XXXI por reacción de XXXII con una base, tal como hidróxido de litio, en presencia de una mezcla de agua y un disolvente aprótico polar, tal como tetrahidrofurano. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C, preferiblemente en torno a 25°C, durante un período de tiempo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, preferiblemente alrededor de 2 horas.

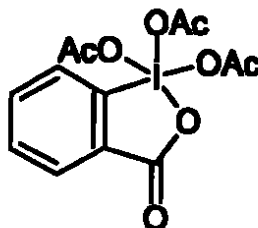
En la reacción 2 del Esquema 6, el compuesto de fórmula XXXI se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula XXX por reacción de XXXI con cloruro de terc-butildimetilsililo en presencia de imidazol y un disolvente aprótico polar, tal como dimetilformamida. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C, preferiblemente en torno a 25°C, durante un período de tiempo de aproximadamente 1 día a aproximadamente 7 días, preferiblemente alrededor de 1 día.

En la reacción 3 del Esquema 6, el compuesto de fórmula XXX se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula XXIX por reacción de XXX con un compuesto de fórmula



en presencia de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y un disolvente aprótico polar, tal como cloruro de metileno. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C, preferiblemente en torno a 25°C, durante un período de tiempo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, preferiblemente alrededor de 25 horas.

En la reacción 4 del Esquema 6, el compuesto de fórmula XXIX se convierte en el correspondiente compuesto oxazol de fórmula XXVII primero por oxidación de XXIX con el reactivo de oxidación peryodano de Dess-Martin de fórmula



5

seguida por tratamiento del compuesto así formado con trifenilfosfina, trietilamina, hexacloroetano y un disolvente aprótico polar, tal como cloruro de metileno. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 40°C, preferiblemente en torno a 25°C, durante un período de tiempo de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 24 horas, preferiblemente alrededor de 15 horas.

En la reacción 5 del Esquema 6, el compuesto de fórmula XXIX se convierte en el correspondiente compuesto oxazolina de fórmula XXVIII por tratamiento de XXIX con trifenilfosfina, hexacloroetano, trietilamina y un disolvente aprótico polar, tal como cloruro de metileno. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 40°C, preferiblemente en torno a 25°C, durante un período de tiempo de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 24 horas, preferiblemente alrededor de 15 horas.

En la reacción 6 del Esquema 6, el compuesto de fórmula XXVII se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula VII por tratamiento de XXVII con fluoruro de terc-butil-amonio. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 40°C, preferiblemente en torno a 25°C, durante un período de tiempo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, preferiblemente alrededor de 2 horas.

En la reacción 7 del Esquema 6, el compuesto de fórmula XXVIII se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula VIII de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la reacción 6 del Esquema 6.

Salvo indicación en contrario, la presión de cada una de las reacciones anteriores no es crítica. Generalmente, las reacciones se efectuarán a una presión de aproximadamente una a aproximadamente tres atmósferas, preferiblemente a presión atmosférica (aproximadamente una atmósfera).

Los compuestos de fórmula I que son que tienen naturaleza básica son capaces de formar una amplia gama de diferentes sales con diversos ácidos orgánicos

125
/

e inorgánicos. Aunque tales sales deben ser farmacéuticamente aceptables para su administración a animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente un compuesto de fórmula I a partir de la mezcla de reacción como una sal farmacéuticamente inaceptable y después simplemente convertir este último en el compuesto en forma de base libre por tratamiento con un reactivo alcalino, y subsiguientemente convertir la base libre en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos en forma de base de esta invención se preparan fácilmente por tratamiento del compuesto de base con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido en un medio disolvente acuoso o un disolvente orgánico adecuado tal como metanol o etanol. Tras la evaporación cuidadosa del disolvente, se obtiene la sal sólida deseada.

Los ácidos que se utilizan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos en forma de base de esta invención son los que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales de hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, lactato, citrato o citrato ácido, tartrato o bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

Los compuestos de fórmula I que también tienen naturaleza ácida, son capaces de formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de tales sales incluyen las sales de metales alcalinos o alcalino-térreos y en particular las sales de sodio y potasio. Todas estas sales se preparan por técnicas convencionales. Las bases químicas que se utilizan como reactivos para preparar las sales de bases farmacéuticamente aceptables de esta invención son las que forman sales de bases no tóxicas con los compuestos ácidos de fórmula I descritos aquí. Estas sales de bases no tóxicas incluyen las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, etc. Estas sales se pueden preparar fácilmente por tratamiento de los correspondientes compuestos ácidos con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados, y posterior evaporación de la solución resultante a sequedad, preferiblemente a presión reducida. Alternativamente, también se pueden preparar mezclando soluciones alcohólicas inferiores de los compuestos ácidos y del alcóxido de metal alcalino deseado, y evaporando después la solución resultante a

126

131

sequedad de la misma manera que antes. En cualquier caso, preferiblemente se emplean cantidades estequiométricas de los reactivos con el fin de garantizar que la reacción llega a completarse y se obtienen los máximos rendimientos del producto.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables (llamados aquí también colectivamente "los compuestos activos") son potentes antagonistas de los receptores CCR1. Los compuestos activos son útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades autoinmunitarias (tales como artritis reumatoide, diabetes de tipo I (de manifestación reciente), enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis y vasculitis), procesos inflamatorios agudos y crónicos (tales como osteoartritis, el síndrome de disnea en el adulto, síndrome de disnea de la infancia, lesión por isquemia y reperfusión, y glomerulonefritis), procesos alérgicos (tales como asma y dermatitis atópicas), infección asociada con inflamación (tal como la inflamación vírica (incluida gripe y hepatitis) y Guillian-Barre), bronquitis crónica, xeno-trasplantes, rechazo de tejidos trasplantados, aterosclerosis, restenosis, infectividad por VIH (uso de co-receptores) y enfermedades granulomatosas (entre ellas sarcoidosis, lepra y tuberculosis).

La actividad de los compuestos de la invención se puede estimar de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos de métodos reconocidos para determinar la migración inducida por CCR1 pueden encontrarse en Coligan, J. E., Kruisbeek, A.M., Margulies, D.H., Shevach, E.M., Strober, W. compiladores: Current Protocols In immunology, 6.12.1-6-12.3. (John Wiley and Sons, NY, 1991). Un ejemplo específico de cómo determinar la actividad de un compuesto para inhibir la migración se describe detalladamente a continuación.

Ensayo de quimiotaxis

La capacidad de los compuestos para inhibir la quimiotaxis a varias quimioquinas puede evaluarse utilizando cámaras Boyden clásicas de 48 ó 96 pocillos con un filtro de policarbonato de 5 micras. Todos los reactivos y células se pueden preparar en medio de cultivo de tejidos RPMI clásico (BioWhittaker Inc.) complementado con 1 mg/ml de albúmina de suero bovina. En pocas palabras, MIP-1 α (Peprtech, Inc., P.O. Box 275, Rocky Hill NJ) u otros agonistas de ensayo, se pusieron en las cámaras inferiores de la cámara Boyden. Después se aplicó un filtro de policarbonato y se ajustó la cámara superior. La cantidad de agonista elegido es la determinada para

127
✓

dar la cantidad máxima de quimiotaxis en este sistema (p.ej., 1 nM para MIP-1 α deberá ser adecuada).

Después se pueden añadir células THP-1 (ATCC TIB-202), monocitos humanos primarios, o linfocitos primarios, aislados por técnicas clásicas, a las
5 cámaras superiores por triplicado junto con diversas concentraciones del compuesto de ensayo. Las diluciones del compuesto se pueden preparar siguiendo técnicas serológicas clásicas y se mezclan con células antes de añadirlas a la cámara.

Después de un período adecuado de incubación a 37 grados centígrados (p.ej. 3,5 horas para células THP-1, 90 minutos para monocitos primarios), se saca
10 la cámara, se aspiran las células de la cámara superior, se limpia la parte superior del filtro y se puede determinar el número de células que migran, de acuerdo con el siguiente método.

Para las células THP-1, la cámara (una variedad de 96 pocillos fabricada por Neuroprobe) se puede centrifugar para empujar las células fuera de la cámara inferior
15 y el número de células puede cuantificarse frente a una curva patrón por un cambio de color del colorante diacetato de fluoroceína.

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

El número de células que migran en presencia del compuesto se divide por
20 el número de células que migran en los pocillos testigo (sin el compuesto). El cociente es el porcentaje de inhibición para el compuesto que después puede representarse gráficamente utilizando técnicas clásicas de representación gráfica frente a la concentración del compuesto utilizada. Después se determina el punto de inhibición
25 para el 50% utilizando un análisis de ajuste lineal para todas las concentraciones ensayadas. El ajuste lineal para todos los puntos de los datos debe tener un coeficiente de correlación (R^2) > 90% para ser considerado un ensayo válido.

Todos los compuestos de la invención que se ensayaron tenían un valor de CI_{50} menor que 25 μ M en el ensayo de quimiotaxis.

Las composiciones de la presente invención se pueden formular de manera
30 convencional utilizando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Así, los compuestos activos de la invención pueden formularse para administración oral, bucal, intranasal, parenteral (p.ej., intravenosa, intramuscular o subcutánea) o administración rectal o en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación. Los

compuestos activos de la invención también se pueden formular para administración sostenida.

- Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tener forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales
- 5 con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (p.ej., almidón de maíz pregelatinizado, polivinil-pirrolidona o hidroxipropil-metilcelulosa); cargas (p.ej., lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (p.ej., estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (p.ej., almidón de patata o sal sódica de glicolato de almidón); o agentes humectantes (p.ej., lauril-sulfato de sodio).
- 10 Los comprimidos se pueden revestir por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tener forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para reconstituirlo con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos
- 15 farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (p.ej., jarabe de sorbitol, metil-celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (p.ej., lecitina o acacia); vehículos no acuosos (p.ej., aceite de almendra, ésteres oleosos o alcohol etílico); y conservantes (p.ej., los p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o el ácido sórbico).
- 20 Para administración bucal, la composición puede tener forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.

- Los compuestos activos de la invención se pueden formular por administración parenteral por inyección, incluido el uso de técnicas convencionales de cateterización o infusión. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en
- 25 una forma de dosificación unitaria, por ejemplo en ampollas o en envases con dosis múltiples, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tener formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en
- 30 forma de polvo para reconstituirlo con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Los compuestos activos de la invención también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, p.ej., conteniendo bases convencionales de supositorio tales como manteca de cacao u

129
131

otros glicéridos.

Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se aplican convenientemente en forma de una solución o suspensión desde un envase de pulverización por bomba que es apretado o bombeado por el paciente o como una presentación de pulverización por aerosol en un envase presurizado o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, p.ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para descargar una cantidad medida. El envase presurizado o el nebulizador pueden contener una solución o suspensión del compuesto activo. Las cápsulas y los cartuchos (preparados, por ejemplo, a partir de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse de manera que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base adecuada en polvo tal como lactosa o almidón.

Una dosis propuesta de los compuestos activos de la invención para administración oral, parenteral o bucal a un ser humano adulto medio para el tratamiento de los procesos mencionados anteriormente (p.ej., artritis reumatoide) es 0,1 a 1.000 mg del ingrediente activo por dosis unitaria que podría administrarse, por ejemplo, 1 a 4 veces al día.

Las formulaciones de aerosol para tratamiento de los procesos referidos anteriormente (p.ej., artritis reumatoide) en el ser humano adulto medio se preparan preferiblemente de modo que cada dosis medida o pulsación del aerosol contenga 20 µg a 1.000 µg del compuesto de la invención. La dosis diaria total con un aerosol estará dentro del intervalo de 0,1 mg a 1.000 mg. La administración puede hacerse varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, dando por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

Los agentes activos pueden formularse para aplicación sostenida de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos de tales formulaciones pueden encontrarse en las Patentes de los Estados Unidos 3.538.214, 4.060.598, 4.173.626, 3.119.742 y 3.492.397.

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar en terapia de combinación con otros agentes terapéuticos tales como agentes inmunosupresores de células T tales como la ciclosporina A y el FK-506, con agentes de reposición de esteroides tales como Cellcept®, o con agentes anti-inflamatorios clásicos (p.ej.,

130
178

inhibidores de ciclooxigenasa/lipoxigenasa) tales como tenidap, aspirina, acetaminofeno, naproxeno y piroxicam.

Los Ejemplos siguientes ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención. Los puntos de fusión están sin corregir. Los datos de NMR se dan en partes por millón (δ) y están referidos a la señal patrón del deuterio en el disolvente de la muestra (deuterocloroformo salvo indicación específica en contrario). Los reactivos comerciales se utilizaron sin más purificación. THF significa tetrahidrofurano. DMF significa N,N-dimetilformamida. La cromatografía fue cromatografía en columna realizada utilizando gel de sílice de 32-63 mm y ejecutada bajo presión de nitrógeno (cromatografía instantánea). Los espectros de masas de baja resolución (LRMS) se realizaron o bien en un instrumento Hewlett-Packard 5989[®], utilizando ionización química (amónio), o empleando una plataforma de ionización química a presión atmosférica (APCI, del inglés Atmospheric Pressure Chemical Ionization) Fisons (o Micro Mass) que emplea una mezcla 50/50 de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico como agente ionizante. La temperatura de laboratorio o ambiental se refiere a 20-25°C. Todas las reacciones no acuosas se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno por resultar más conveniente y para maximizar los rendimientos. La concentración a presión reducida significa que se utilizó un evaporador rotatorio. Los nombres para los compuestos de la invención fueron creados por la versión para PC Autonom 2.0 de Beilstein Informationssysteme GmbH (ISBN 3-89536-976-4).

EJEMPLO 1

[1-(3-Fluoro-bencil)-2,7-dihidroxi-4-(1H-imidazol-2-il)-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico

A una solución de éster 3-(5-{2-(3-fluoro-fenil)-1-[(quinoxalin-2-carbonil)-amino]-etil}-2-oxo-tetrahidrofuran-3-il)-1,1-dimetil-propílico de ácido trifluoro-acético (212 mg, 0,378 mmol) en metanol (4 ml) se añadió dimetil-acetal de aminoacetaldehído (0,375 ml, 344 mM) y se agitó durante 14 días. La reacción se concentró para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (197 mg, 91%).

131
134

Éster 3-(2,2-dimetoxi-etilcarbamoil)-1-{2-(3-fluoro-fenil)-1-[(quinoxalin-2-carbonil)-amino]-etil}-6-hidroxi-6-metil-heptílico de ácido acético

A una solución de [4-(2,2-dimetoxi-etilcarbamoil)-1-(3-fluoro-bencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico (192 mg, 0,336 mmol) en piridina (0,6 ml) se añadió dimetilaminopiridina (DMAP) (10 mg, 0,082 mmol) y anhídrido acético (0,093 ml, 0,984 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 horas y luego se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con ácido clorhídrico 1 M. la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como una espuma blanca (198 mg, 96%).

10

Éster 1-{2-(3-fluoro-fenil)-1-[(quinoxalin-2-carbonil)-amino]-etil}-6-hidroxi-3-(1H-imidazol-2-il)-6-metil-heptílico de ácido acético

A una solución de éster 3-(2,2-dimetoxi-etilcarbamoil)-1-{2-(3-fluoro-fenil)-1-[(quinoxalin-2-carbonil)-amino]-etil}-6-hidroxi-6-metil-heptílico de ácido acético (150 mg, 0,245 mmol) en ácido acético (2 ml) se añadió acetato de amonio (1,5 g, 19,5 mmol). La mezcla resultante se calentó a 115°C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Luego la solución se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del título (22,5 mg, 17%).

20

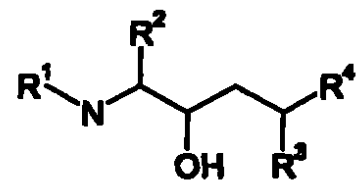
[1-(3-Fluoro-bencil)-2,7-dihidroxi-4-(1H-imidazol-2-il)-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico

A una solución de éster 1-{2-(3-fluoro-fenil)-1-[(quinoxalin-2-carbonil)-amino]-etil}-6-hidroxi-3-(1H-imidazol-2-il)-6-metil-heptílico de ácido acético (32 mg, 0,058 mmol) en metanol (1 ml) se añadió carbonato de potasio (100 mg, 0,724 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 horas y luego se concentró. El producto bruto se disolvió en una mezcla de cloruro de metileno y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del título (32 mg, >100%).

30

Los compuestos del título para los Ejemplos 2-15 se prepararon por un método análogo al descrito en el Ejemplo 1.

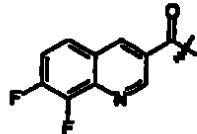
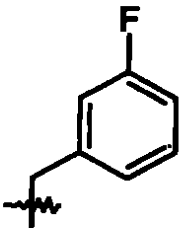
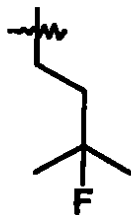
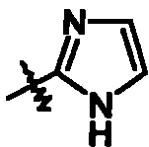
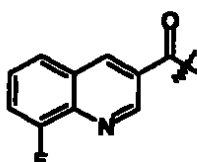
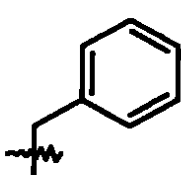
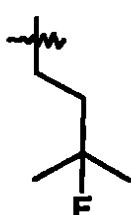
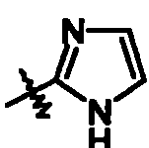
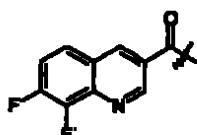
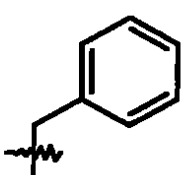
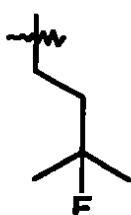
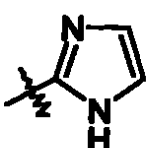
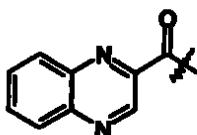
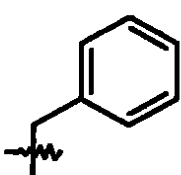
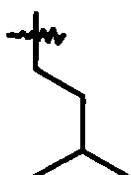
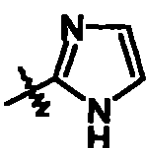
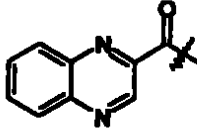
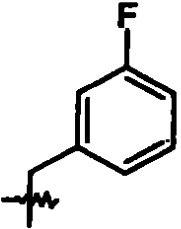
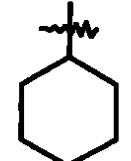
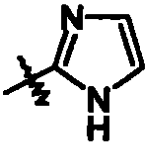
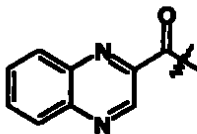
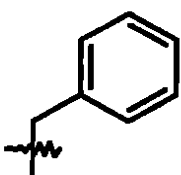
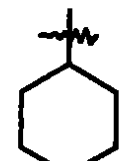
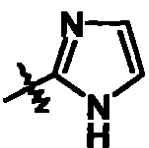
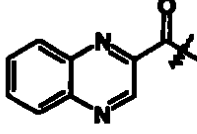
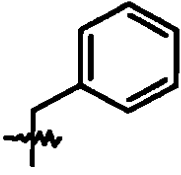
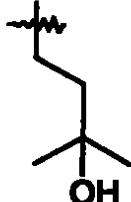
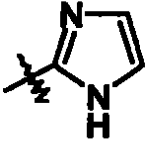
132
101



5

EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
2				
3				
4				
5				
6				

10

EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				

5

134
7/4/1

EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
14				
15				

5

EJEMPLO 16

[1-Bencil-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-4-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico

Éster 3-carbamoil-6-fluoro-6-metil-1-{2-fenil-1-[(quinoxalin-2-carbonil)-amino]-etil}-heptílico de ácido acético

10

A una solución de (1-bencil-4-carbamoil-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-octil)-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico (1,01 g, 2,14 mmol) en piridina (4 ml) se añadió dimetilaminopiridina (DMAP) (65 mg, 0,533 mmol) y anhídrido acético (0,400 ml, 4,23 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 horas, luego se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con ácido clorhídrico 1 M. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como una espuma blanca (1,16 g, > 100%).

15

Éster 3-(dimetilaminometil)-carbamoil-6-fluoro-6-metil-1-{2-fenil-1-[(quinoxalin-2-carbonil)-amino]-etil}-heptílico de ácido acético

20

Una solución de éster 3-carbamoil-6-fluoro-6-metil-1-{2-fenil-1-[(quinoxalin-2-carbonil)-amino]-etil}-heptílico de ácido acético (522 mg, 1,03 mmol) en dimetil-acetal de N,N-dimetilformamida (2 ml) se calentó a 50°C durante dos horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con cloruro de metileno y agua. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como una espuma blanca (580 mg,

25

135
7/7

100%).

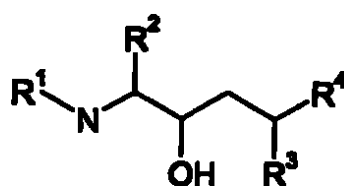
Éster 6-fluoro-6-metil-1-{2-fenil-1-[(quinoxalin-2-carbonil)-amino]-etil}-3-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-heptílico de ácido acético

- 5 A una solución de éster 3-(dimetilaminometilen-carbamoil)-6-fluoro-6-metil-1-{2-fenil-1-[(quinoxalin-2-carbonil)-amino]-etil}-heptílico de ácido acético (580 mg, 1,03 mmol) en ácido acético (2,5 ml) se añadió hidrazina (35% en peso en agua, 0,040 ml). La solución resultante se calentó a 50°C durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se neutralizó con bicarbonato de sodio
- 10 acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como una espuma blanca (580 mg, >100%).

[1-Bencil-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-4-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico

- 15 A una solución de éster 6-fluoro-6-metil-1-{2-fenil-1-[(quinoxalin-2-carbonil)-amino]-etil}-3-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-heptílico de ácido acético (575 mg, 1,08 mmol) en metanol (10 ml) se añadió carbonato de potasio (276 mg, 2,00 mmol), se agitó durante 5 horas y se concentró. El producto bruto se disolvió en acetato de etilo y
- 20 agua. Luego la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del título (459 mg, 87%).

- Los compuestos del título para los Ejemplos 17-18 se prepararon por un
- 25 método análogo al descrito en el Ejemplo 16.



30

136
11/1

EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
17				
18				

5

EJEMPLO 19

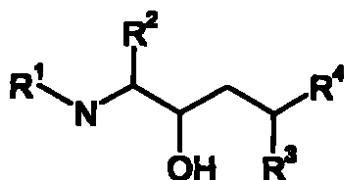
[1-Bencil-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico

10 **[1-Bencil-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico**

A una solución de etilendiamina (0,040 ml, 0,598 mmol) en tolueno (2 ml) a -10°C se añadió trimetil-aluminio (2,0 M en hexano, 0,300 ml, 0,600 mmol) y se agitó durante 15 minutos. Luego se añadió una solución de {1-[4-(3-fluoro-3-metil-
15 butil)-5-oxo-tetrahidro-furan-2-il]-2-fenil-etil}-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico (250 mg, 0,556 mmol) en tolueno (3 ml) y la reacción se calentó a temperatura ambiente, y seguidamente se calentó a reflujo durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se paró cuidadosamente con agua (1 ml). La solución se diluyó con cloruro de metileno y metanol y luego se filtró, lavando el filtrado con
20 metanol. La materia orgánica se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (74 mg, 17%).

Los compuestos del título para los Ejemplos 20-21 se prepararon por un método análogo al descrito en el Ejemplo 19.

25



5

EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
20				
21				

10

EJEMPLO 22

[4-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1-bencil-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico

15 **1-Bencil-7-fluoro-4-hidrazinocarbonil-2-hidroxi-7-metil-octil)-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico**

A una solución de {1-[4-(3-fluoro-3-metil-butil)-5-oxo-tetrahidro-furan-2-il]-2-fenil-etil}-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico (220 mg, 0,489 mmol) en metanol (5 ml) se añadió hidrazina en exceso (0,500 ml) y se agitó durante 18 horas. La
20 reacción se concentró para dar el compuesto del título (222 mg, 94%).

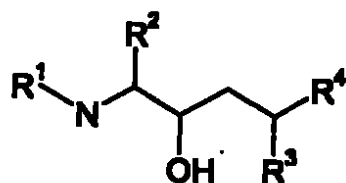
[4-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1-bencil-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico

A una solución de 1-bencil-7-fluoro-4-hidrazinocarbonil-2-hidroxi-7-metil-octil)-
25 amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico (110 mg, 0,228 mmol) en dioxano (0,5 ml) y agua (0,5 ml) se añadieron bromuro de cianógeno (31 mg, 0,296 mmol) e hidrógenocarbonato de potasio (31 mg, 0,310 mmol). La reacción se calentó a reflujo

138
1461

durante 1 hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. El dioxano/agua se separó por adición de benceno (5 ml) y concentrando (2x). El sólido remanente se disolvió en acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las materias orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La recristalización del producto bruto utilizando una mezcla de acetato de etilo, hexano y metanol dio el compuesto del título (64 mg, 55%).

Los compuestos del título para los Ejemplos 23-33 se prepararon por un método análogo al descrito en el Ejemplo 22.



EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
23				
24				
25				

139
178

EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
26				
27				
28				
29				
30				
31				

5

140/171

EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
32				
33				

5

EJEMPLO 34

[1-Bencil-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]-oxodiazol-2-il)-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico

[1-Bencil-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]-oxodiazol-2-il)-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico

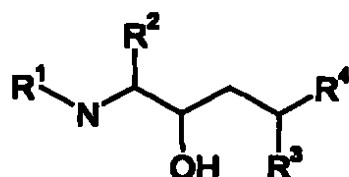
10

A una solución de (1-bencil-7-fluoro-4-hidrazinocarbonil-2-hidroxi-7-metil-octil)-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico (62 mg, 0,129 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y trietilamina (0,018, 0,129 mmol) a 0°C se añadió carbonildiimidazol (23 mg, 0,142 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante un total de 20 horas antes de diluir con acetato de etilo (10 ml) y hexano (2 ml). La mezcla se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, bicarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del título (54 mg, 82%).

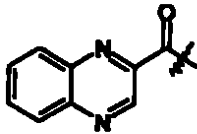
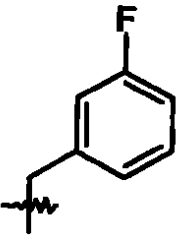
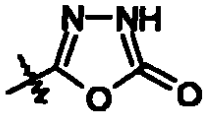
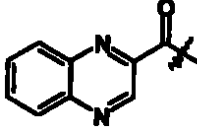
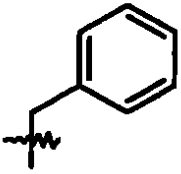
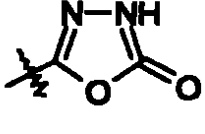
20

Los compuestos del título para los Ejemplos 35-36 se prepararon por un método análogo al descrito en el Ejemplo 34.

25



12/11

EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
35				
36				

5

EJEMPLO 37

**[1-Bencil-4-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-octil]-amida
de ácido quinoxalin-2-carboxílico**

**10 Ácido 2-(3-fluoro-3-metil-butil)-4-hidroxi-6-fenil-5-[(quinoxalin-2-carbonil)-amino]-
hexanoico**

A una solución de {1-[4-(3-fluoro-3-metil-butil)-5-oxo-tetrahidro-furan-2-il]-2-fenil-etil}-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico (4 g, 8,90 mmol) en tetrahidrofurano se añadió hidróxido de litio (1 M en agua, 28 ml) y se agitó durante 2 horas. Luego
15 la reacción se concentró y se volvió a concentrar después de añadir benceno (2x) para dar el compuesto del título (4,2 g, 100%).

Ácido 4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-2-(3-fluoro-3-metil-butil)-6-fenil-5-[(quinoxalin-2-carbonil)-amino]-hexanoico

20 A una solución de ácido 2-(3-fluoro-3-metil-butil)-4-hidroxi-6-fenil-5-[(quinoxalin-2-carbonil)-amino]-hexanoico (1,63 g, 3,49 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se añadieron cloruro de terc-butildimetilsililo (3,2 g, 20,9 mmol) e imidazol (2,9 g, 41,9 mmol). La reacción se agitó durante 4 días y después se paró con metanol y se agitó otras 0,5 horas. La solución se diluyó con éter y agua. La capa
25 orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del título (784 mg, 39%).

1428

[1-Bencil-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-7-fluoro-4-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico

A una solución de ácido 4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-2-(3-fluoro-3-metil-butyl)-6-fenil-5-[(quinoxalin-2-carbonil)-amino]-hexanoico (515 mg, 0,885 mmol) en
5 cloruro de metileno (9 ml) se añadieron etanolamina (0,080 ml, 1,33 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (215 mg, 1,59 mmol), hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (288 mg, 1,50 mmol) y trietilamina (0,247 ml, 1,77 mmol). La solución resultante se agitó durante 17 horas, luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua seguida por cloruro de sodio acuoso saturado. Luego la capa orgánica se
10 secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del título (343 mg, 62%).

[1-Bencil-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-4-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-7-fluoro-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico

15 A una solución de [1-bencil-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-7-fluoro-4-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-8-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico (100 mg, 0,160 mmol) en cloruro de metileno (1,5 ml) se añadieron trifenilfosfina (63 mg, 0,240 mmol), hexacloroetano (57 mg, 0,240 mmol) y trietilamina (0,045 ml, 0,320 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas y luego se cromatografió directamente
20 sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (72,5 mg, 75%).

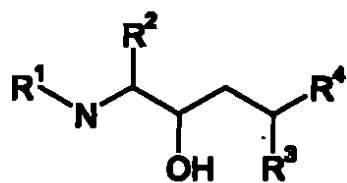
[1-Bencil-4-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico

A una solución de [1-bencil-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-4-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-7-fluoro-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico (41 mg, 0,068 mmol) en tetrahidrofurano (0,70 ml) se añadió (trimetilsilil)-difluoruro de tris(dimetilamino)azufre (56 mg, 0,203 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora y después se paró con metanol y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del título (27,8 mg, 84%).

30

Los compuestos del título para los Ejemplos 38-49 se prepararon por un método análogo al descrito en el Ejemplo 37.

143



5

EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
38				
39				
40				
41				
42				

10

144 ~~8/1~~

EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
43				
44				
45				
46				
5 47				
48				
49				

145 ~~52~~

EJEMPLO 50

**(1-Bencil-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-4-oxazol-2-il-octil)-amida
de ácido quinoxalin-2-carboxílico**

**5 [1-Bencil-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-(7-fluoro-7-metil-4-(2-oxo-etilcarbamoil)-octil)-
amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico**

A una solución de [1-bencil-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-7-fluoro-4-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico (250 mg, 0,400 mmol) en cloruro de metileno se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-
10 benzoyodoxol-3(1H)-ona [peróxido de Dess-Martin] (340 mg, 0,800 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas y luego se diluyó con éter y se paró con una mezcla 1:1 de tiosulfato de sodio/bicarbonato de sodio acuosos saturados. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una mezcla 1:1 de soluciones acuosas saturadas de
15 tiosulfato de sodio/bicarbonato de sodio, agua y cloruro de sodio saturado. Luego la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del título (233 mg, 94%).

**20 [1-Bencil-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-7-fluoro-7-metil-4-oxazol-2-il-octil]-amida de
ácido quinoxalin-2-carboxílico**

A una solución de [1-bencil-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-(7-fluoro-7-metil-4-(2-oxo-etilcarbamoil)-octil)-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico (230 mg, 0,369 mmol) en cloruro de metileno (3,5 ml) se añadieron trifenilfosfina (145 mg, 0,554 mmol), hexacloroetano (131 mg, 0,554 mmol) y trietilamina (0,103 ml, 0,739 mmol).
25 La reacción se agitó durante 16 horas y luego se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del título (137 mg, 62%).

**[1-Bencil-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-4-oxazol-2-il-octil)-amida de ácido quinoxalin-2-
carboxílico**

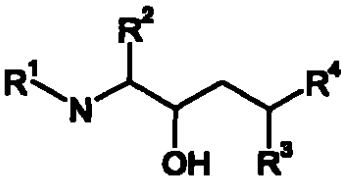
30 A una solución de [1-bencil-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-7-fluoro-7-metil-4-oxazol-2-il-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico (133 mg, 0,220 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió (trimetilsilil)-difluoruro de tris(dimetilamino)azufre (180 mg, 0,660 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora y después se paró con metanol y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del

146
~~146~~

título (73 mg, 68%).

Los compuestos del título para los Ejemplos 51-61 se prepararon por un método análogo al descrito en el Ejemplo 50.

5



10

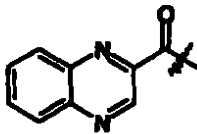
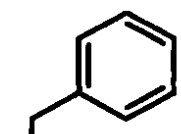
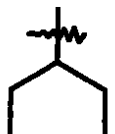
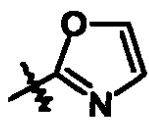
EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
51				
52				
53				
54				

15

147

EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
55				
56				
57				
58				
59				
60				

5

EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
61				

EJEMPLO 62

5

(4-Bencenosulfonil-1-bencil-2-hidroxi-7-metil-octil)-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico

Éster bencilico de ácido (4-bencenosulfonil-1-bencil-2-hidroxi-7-metil-octil)-carbámico

A una solución de 3,0 equivalentes de (4-metil-pentano-1-sulfonil)-benceno (previamente preparado por Gaoni, *J. Org. Chem.* 1982, 47, 2564) en tetrahidrofurano enfriado a -78°C, se añadieron 3,0 equivalentes de n-butil-litio y se agitó durante 30 min. Luego se añadió gota a gota un equivalente de éster bencilico de ácido (1-oxiranil-2-fenil-etil)-carbámico (previamente preparado por Kaldor y col., *J. Med. Chem.*, 1997, pág. 3979) en THF y la reacción se agitó durante 1,5 h. Luego la reacción se paró con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se calentó a temperatura ambiente. Después del tratamiento y la extracción con agua, seguidos de la concentración y la cromatografía sobre gel de sílice, se obtuvo el compuesto del título.

2-Amino-5-bencenosulfonil-8-metil-1-fenil-nonan-3-ol

A una solución de éster bencilico de ácido (4-bencenosulfonil-1-bencil-2-hidroxi-7-metil-octil)-carbámico en etanol se añadió hidróxido de paladio al 10% en moles sobre carbono. La mezcla se agitó después en un aparato Parr a una presión de hidrógeno de aproximadamente 3,5 kg/cm² durante aproximadamente 18 h. El catalizador se separó por filtración y la solución se concentró para dar el compuesto del título.

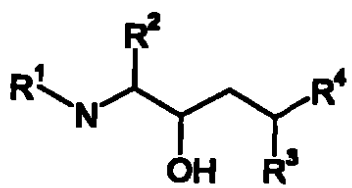
(4-Bencenosulfonil-1-bencil-2-hidroxi-7-metil-octil)-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico

A una solución de un equivalente de 2-amino-5-bencenosulfonil-8-metil-1-fenil-nonan-3-ol en cloruro de metileno se añadieron 1,05 equivalentes de cada uno

de ácido 2-quinoxalin-carboxílico, N-metil-morfolina y hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después del tratamiento y la extracción con agua habituales, seguidos por concentración y cromatografía sobre gel de sílice, se obtuvo el compuesto del título.

Los compuestos del título para los Ejemplos 63-72 se prepararon por un método análogo al descrito en el Ejemplo 62.

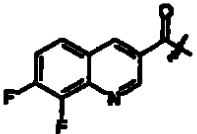
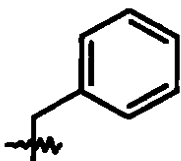
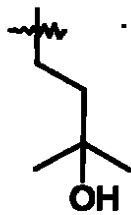
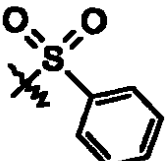
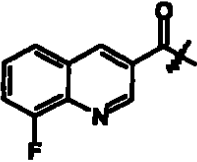
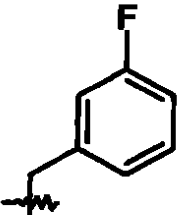
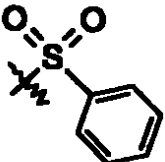
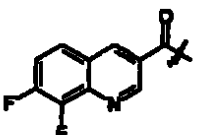
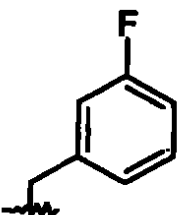
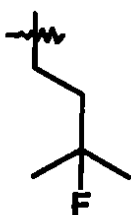
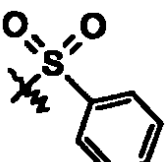
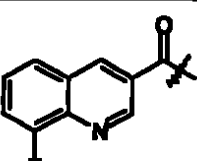
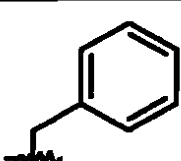
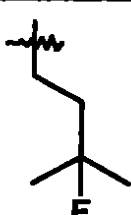
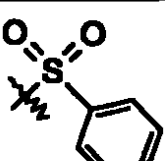
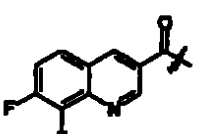
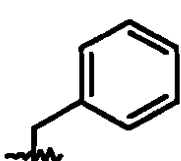
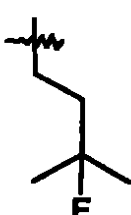
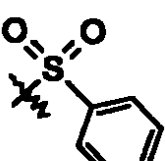
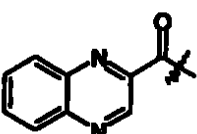
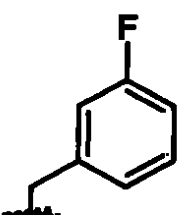
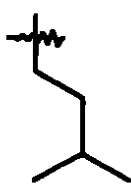
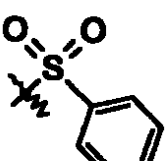
10



15

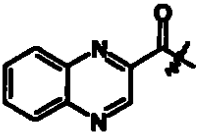
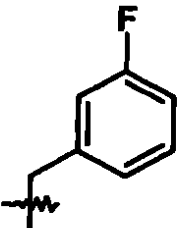
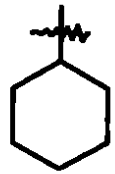
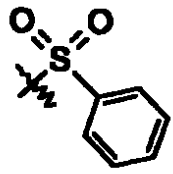
EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
63				
64				
65				

60/8

EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
66				
67				
68				
69				
70				
71				

5

157 754

EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
72				

EJEMPLO 73

5 **(1-Bencil-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-4-tiocarbamoil-octil)-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico**

Éster 6-fluoro-6-metil-1-{2-fenil-1-[(quinoxalin-2-carbonil)-amino]-etil}-3-tiocarbamoil-heptílico de ácido acético

10 A una solución de 1,0 equivalentes de éster 3-carbamoil-6-fluoro-6-metil-1-{2-fenil-1-[(quinoxalin-2-carbonil)-amino]-etil}-heptílico de ácido acético en tetrahidrofurano enfriado a 0°C se añaden 0,5 equivalentes de reactivo de Lawesson gota a gota. La suspensión amarilla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 5 h. La mezcla de reacción se concentra a sequedad, luego

15 se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

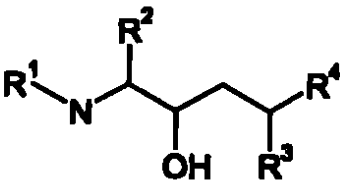
(1-Bencil-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-4-tiocarbamoil-octil)-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico

A una solución de 1,0 equivalentes de éster 6-fluoro-6-metil-1-{2-fenil-1-[(quinoxalin-2-carbonil)-amino]-etil}-3-tiocarbamoil-heptílico de ácido acético en metanol se añaden 2,0 equivalentes de carbonato de potasio, se agita durante aproximadamente 5 horas y se concentra. El producto bruto se disuelve en acetato de etilo y agua. Luego la capa orgánica se lava con cloruro de sodio acuoso saturado, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. La cromatografía sobre gel de

20 sílice dio el compuesto del título.

25

Los compuestos del título para los Ejemplos 74-76 se prepararon por un método análogo al descrito en el Ejemplo 73.



5

EJEMPLO	R¹	R²	R³	R⁴
74				
75				
76				

10

EJEMPLO 77

**(1-Bencil-4-carbamimidol-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-octil)-amida
de ácido quinoxalin-2-carboxílico**

15

**Éster 3-carbamimidol-6-fluoro-6-metil-1-(2-fenil-1-[(quinoxalin-2-carbonil)-amino]-etil)-
heptílico de ácido acético**

20

A una solución de éster 6-fluoro-6-metil-1-{2-fenil-1-[(quinoxalin-2-carbonil)-amino]-etil}-3-tiocarbamoil-heptílico de ácido acético en acetona se añade yoduro de metilo en exceso. Después, la reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente 2 h, luego se enfría y se concentra. El producto bruto se recoge en una solución saturada de amoníaco en metanol y se agita durante aproximadamente 15 horas. La

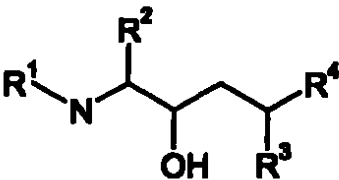
153
16

mezcla de reacción se concentra a sequedad y luego se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

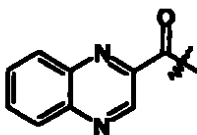
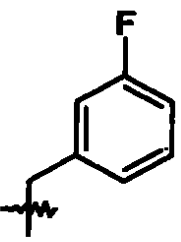
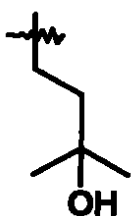
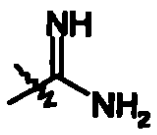
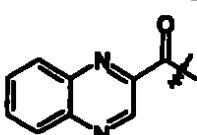
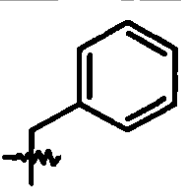
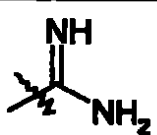
1-Benzil-4-carbamimidoyl-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-octil)-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico

- 5 A una solución de 1,0 equivalente de éster 3-carbamimidoyl-6-fluoro-6-metil-1-{2-fenil-1-[(quinoxalin-2-carbonil)-amino]-etil}-heptílico de ácido acético en metanol se añaden 2,0 equivalentes de carbonato de potasio, se agita durante aproximadamente 5 horas y se concentra. El producto bruto se disuelve en acetato de etilo y agua.
- 10 Luego la capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. La cromatografía sobre gel de sílice da el compuesto del título.

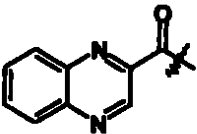
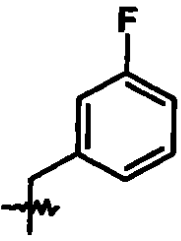
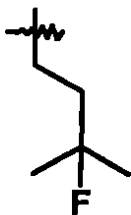
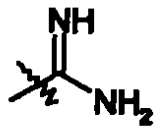
- Los compuestos del título para los Ejemplos 78-80 se prepararon por un
- 15 método análogo al descrito en el Ejemplo 77.



20

EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
78				
79				

154

EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
80				

EJEMPLO 81

5 [4-(Acetilimino-amino-metil)-1-bencil-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico

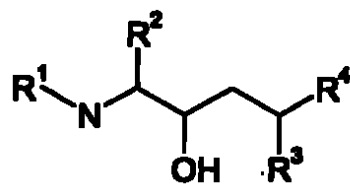
[4-(Acetilimino-amino-metil)-1-bencil-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico

10 A una solución de 1,0 equivalente de 1-(bencil-4-carbamimidoil-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-octil)-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico en cloruro de metileno se añaden 1,0 equivalentes de trietilamina seguidos de 1,0 equivalentes de cloruro de acetilo. La reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 horas. Después del tratamiento y la extracción con agua habituales, seguidos por

15 concentración y cromatografía sobre gel de sílice, se obtiene el compuesto del título.

Los compuestos del título para los Ejemplos 82-86 se prepararon por un método análogo al descrito en el Ejemplo 81.

155
~~16~~



5

EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
82				
83				
84				
85				
86				

10

156
164

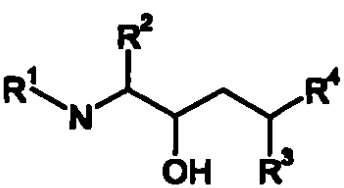
EJEMPLO 87

[4-(Amino-metanosulfonilimino-metil)-1-bencil-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico

5 [4-(Amino-metanosulfonilimino-metil)-1-bencil-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico

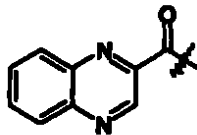
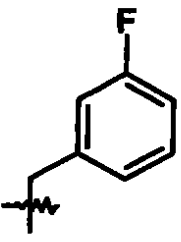
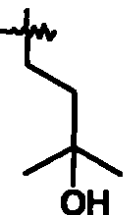
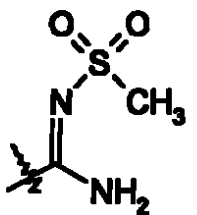
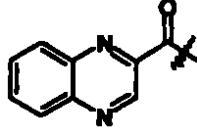
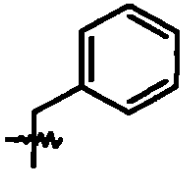
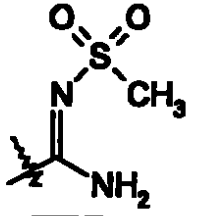
A una solución de 1,0 equivalente de 1-(bencil-4-carbamimidoil-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-octil)-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico en cloruro de metileno se añaden 1,0 equivalentes de trietilamina seguidos por 1,0 equivalentes de cloruro de metanosulfonilo. La reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 horas. Después del tratamiento y la extracción con agua habituales, seguidos por concentración y cromatografía sobre gel de sílice, se obtiene el compuesto del título.

15 Los compuestos del título para los Ejemplos 88-94 se prepararon por un método análogo al descrito en el Ejemplo 87.

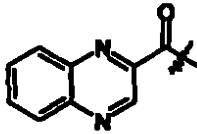
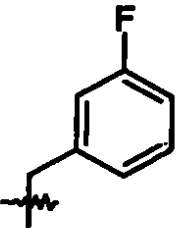
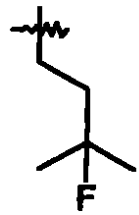
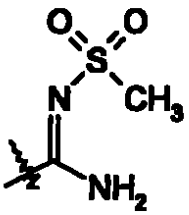
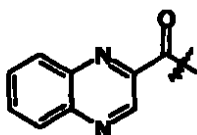
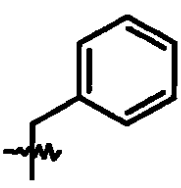
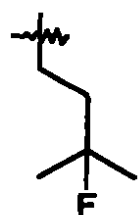
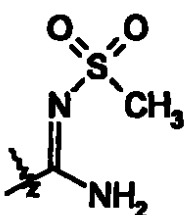
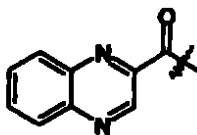
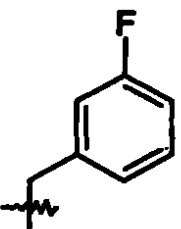
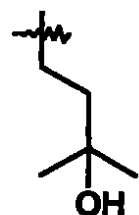
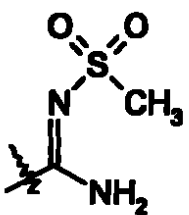
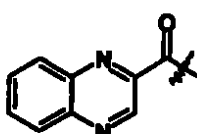
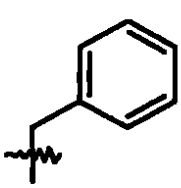
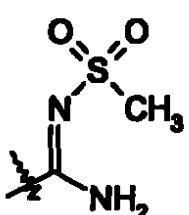
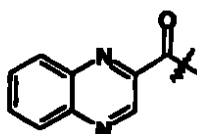
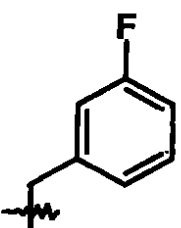
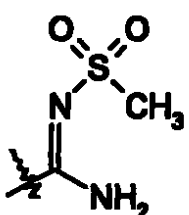


20

25

EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
88				
89				

157

EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
90				
91				
92				
93				
94				

EJEMPLO 95

[4-(Cianoimino-amino-metil)-1-bencil-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico

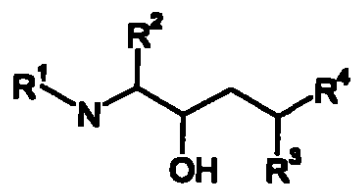
[4-(Cianoimino-amino-metil)-1-bencil-7-fluoro-2-hidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico

A una solución de 1,0 equivalente de (1-bencil-4-carbamimidoil-7-fluoro-2-

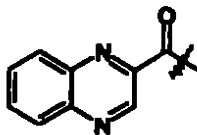
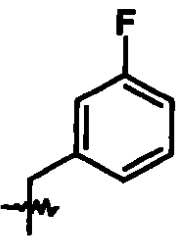
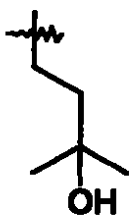
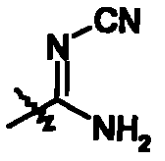
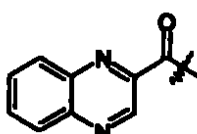
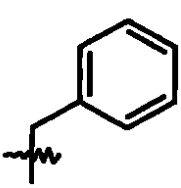
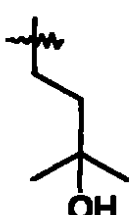
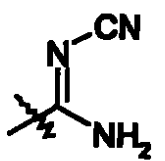
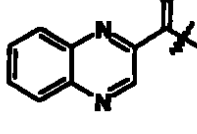
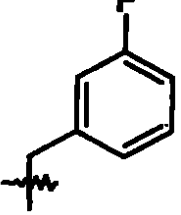
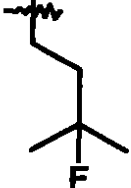
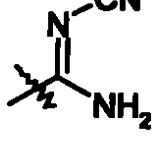
hidroxi-7-metil-octil)-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico en cloruro de metileno se añaden 1,0 equivalentes de bromuro de cianógeno. La reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas. Después del tratamiento y la extracción con agua habituales, seguidos por concentración y cromatografía sobre gel de sílice, se obtiene el compuesto del título.

Los compuestos del título para los Ejemplos 96-98 se prepararon por un método análogo al descrito en el Ejemplo 95.

10



15

EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
96				
97				
98				

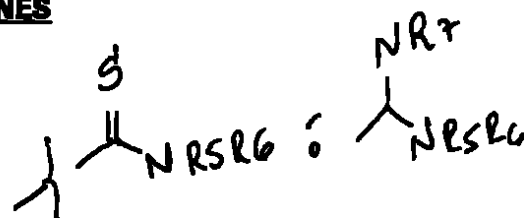
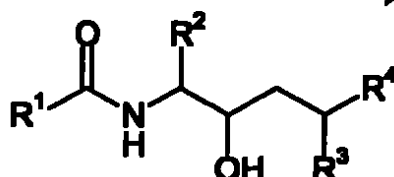
20

159

REIVINDICACIONES

(1.)

Un compuesto de fórmula



o sus sales farmacéuticamente aceptables; en que

R^1 es heteroarilo ($\text{C}_2\text{-C}_9$) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por hidrógeno, deuterio, halo, CN, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxil, hidroxil-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_8$) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_8$)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), HO-(C=O)- , alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)- O-(C=O)- , $\text{HO-(C=O)-alquilo (C}_1\text{-C}_8$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)- $\text{O-(C=O)-alquilo (C}_1\text{-C}_8$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)- (C=O)-O- , alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)- $\text{(C=O)-O-alquilo (C}_1\text{-C}_8$), H(O=C)- , $\text{H(O=C)-alquilo (C}_1\text{-C}_8$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)- (O=C)- , alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)- $\text{(O=C)-alquilo (C}_1\text{-C}_8$), NO_2 , amino, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)-amino, [alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)]₂-amino, amino-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)-amino-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), [alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)]₂-amino-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), $\text{H}_2\text{N-(C=O)-}$, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)- NH-(C=O)- , [alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)]₂- N-(C=O)- , $\text{H}_2\text{N(C=O)-alquilo (C}_1\text{-C}_8$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)- $\text{HN(C=O)-alquilo (C}_1\text{-C}_8$), [alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)]₂- $\text{N-(C=O)-alquilo (C}_1\text{-C}_8$), H(O=C)-NH- , alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)- (C=O)-NH- , alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)- $\text{(C=O)-[NH]-alquilo (C}_1\text{-C}_8$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)- $\text{(C=O)-[N-alquilo (C}_1\text{-C}_8$)]-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)- S- , alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)- (S=O)- , alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)- $\text{SO}_2\text{-}$, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)- $\text{SO}_2\text{NH-}$, $\text{H}_2\text{N-SO}_2\text{-}$, $\text{H}_2\text{N-SO}_2\text{-alquilo (C}_1\text{-C}_8$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)- $\text{HN-SO}_2\text{-alquilo (C}_1\text{-C}_8$), [alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)]₂- $\text{N-SO}_2\text{-alquilo (C}_1\text{-C}_8$), $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{-}$, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)- $\text{SO}_3\text{-}$, fenilo, cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$), heterocicloalquilo ($\text{C}_2\text{-C}_9$) y heteroarilo ($\text{C}_2\text{-C}_9$);

R^2 es fenil- $(\text{CH}_2)_m\text{-}$, naftil- $(\text{CH}_2)_m\text{-}$, cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)- $(\text{CH}_2)_m\text{-}$, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) o heteroaril ($\text{C}_2\text{-C}_9$)- $(\text{CH}_2)_m\text{-}$, donde m es un número entero de cero a cuatro; donde cada uno de dichos restos fenilo, naftilo, cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$) o heteroarilo ($\text{C}_2\text{-C}_9$) de dichos grupos fenil- $(\text{CH}_2)_m\text{-}$, naftil- $(\text{CH}_2)_m\text{-}$, cicloalquil- $(\text{C}_3\text{-C}_{10})\text{-(CH}_2)_m\text{-}$ o heteroaril ($\text{C}_2\text{-C}_9$)- $(\text{CH}_2)_m\text{-}$ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más

160/7

sustituyentes seleccionados independientemente entre hidrógeno, deuterio, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxil, hidroxil-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O),

5 HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(O=C), alquil (C₁-C₆)-(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)-amino, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-amino-alquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O), alquil (C₁-C₆)-NH-

10 (C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[NH]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[N-alquil (C₁-C₆)]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆),

15 alquil (C₁-C₆)-HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, fenoxil, benciloxil, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroaril (C₂-C₉);

R³ es hidrógeno, deuterio, alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquil (C₃-C₁₀)-(CH₂)_n-, heterocicloalquil (C₂-C₉)-(CH₂)_n-, heteroaril (C₂-C₉)-(CH₂)_n- o aril-(CH₂)_n-; donde **n**

20 es un número entero de cero a seis;

donde dicho **R³** cuando es un grupo alquilo (C₁-C₁₀) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, seleccionados independientemente entre hidrógeno, deuterio, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxil, hidroxil-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente

25 sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O), HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(O=C), alquil (C₁-C₆)-(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)-amino, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, amino-alquilo (C₁-C₆),

30 alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-amino-alquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[NH]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[N-alquil (C₁-C₆)]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-,

161/22

alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₂-C₉); y donde cualquiera de los enlaces

5 carbono-carbono sencillos de dicho alquilo (C₁-C₁₀) puede estar opcionalmente sustituido por un doble enlace carbono-carbono;

donde el resto cicloalquilo (C₃-C₁₀) de dicho grupo R³ cuando es cicloalquil (C₃-C₁₀)-(CH₂)_n- puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por hidrógeno, deuterio, halo,

10 CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxil, hidroxil-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O), HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆),

15 alquil (C₁-C₆)-(O=C)-, alquil (C₁-C₆)-(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)-amino, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-amino-alquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-,

20 alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[NH]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[N-alquil (C₁-C₆)]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₂-C₉);

25

donde el resto heterocicloalquilo (C₂-C₉) de dicho grupo R³ cuando es heterocicloalquil (C₂-C₉)-(CH₂)_n- puede contener uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre, oxígeno, >S(=O), >SO₂ o >NR⁶, donde dicho resto heterocicloalquilo (C₂-C₉) de dicho grupo heterocicloalquil (C₂-C₉)-(CH₂)_n- puede estar opcionalmente sustituido en cualquiera de los átomos de carbono anulares capaces de formar un enlace adicional con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por hidrógeno, deuterio, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxil, hidroxil-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,

30

162
21

- alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-
alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-,
alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-
C₆)-(O=C)-, alquil (C₁-C₆)-(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)-amino,
5 [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆),
[alquil (C₁-C₆)]₂-amino-alquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-,
[alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-
alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-
C₆)-(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[NH]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[N-
10 alquil (C₁-C₆)]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-
C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-
C₆)-HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil
(C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo
(C₂-C₉);
15 donde el resto heteroarilo (C₂-C₉) de dicho grupo R³ cuando es heteroaril
(C₂-C₉)-(CH₂)_n- puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados
independientemente entre nitrógeno, azufre u oxígeno donde dicho resto heteroarilo
(C₂-C₉) de dicho grupo heteroaril (C₂-C₉)-(CH₂)_n- puede estar opcionalmente
sustituido en cualquiera de los átomos de carbono anulares capaces de formar un
20 enlace adicional con un sustituyente seleccionado del grupo formado por hidrógeno,
deuterio, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos
de flúor, hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con
uno o más átomos de flúor, alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-
O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil
25 (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo
(C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(O=C)-, alquil (C₁-C₆)-(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino,
alquil (C₁-C₆)-amino, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-
amino-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-amino-alquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil
(C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil
30 (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆),
H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[NH]-alquilo (C₁-C₆),
alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[N-alquil (C₁-C₆)]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-
C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo
(C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-SO₂-alquilo (C₁-

163

C₆), CF₃SO₃⁻, alquil (C₁-C₆)-SO₃⁻, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₂-C₉); y

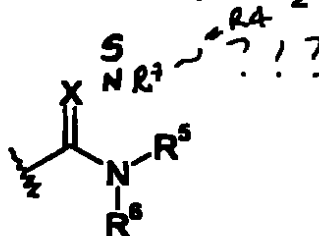
- donde dicho resto arilo de dicho grupo R³ cuando es aril-(CH₂)_n- es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido, donde dichos fenilo y naftilo pueden estar
- 5 opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independiente-
mente del grupo formado por hidrógeno, deuterio, halo, CN, alquilo (C₁-C₆)
opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxi, hidroxi-alquilo (C₁-
C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi
(C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-
10 C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-
(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(O=C)-,
alquil (C₁-C₆)-(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)-amino, [alquil (C₁-
C₆)]₂-amino, amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-
C₆)]₂-amino-alquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-
15 C₆)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆),
[alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH-,
alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[NH]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[N-alquil (C₁-C₆)]-
alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂⁻, alquil
(C₁-C₆)-SO₂NH-, H₂N-SO₂⁻, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN-SO₂-alquilo
20 (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃⁻, alquil (C₁-C₆)-SO₃⁻,
fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₂-C₉);

- o R³ y el carbono al cual está unido forman un anillo carbocíclico de cinco
a siete miembros, en donde cualquiera de los átomos de carbono de dicho anillo
carbocíclico de cinco miembros puede estar opcionalmente sustituido con un
- 25 sustituyente seleccionado del grupo formado por hidrógeno, deuterio, halo, CN, alquilo
(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente uno
a tres átomos de flúor), hidroxi, hidroxi-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente
sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente uno a tres átomos de
flúor), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-
30 (C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-
O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil
(C₁-C₆)-(O=C)-, alquil (C₁-C₆)-(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)-
amino, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo
(C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-amino-alquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-

164
7

- (C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[NH]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[N-alquil (C₁-C₆)]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-,
- 5 alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₂-C₉); donde uno de los dobles enlaces carbono-carbono de dicho anillo carbocíclico de cinco a siete miembros puede estar opcionalmente condensado
- 10 con un anillo de fenilo opcionalmente sustituido, donde dichos sustituyentes pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, deuterio, halo, CN, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente uno a tres átomos de flúor), hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (preferiblemente uno a tres átomos de flúor), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(O=C)-, alquil (C₁-C₆)-(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)-amino, [alquil (C₁-C₆)]₂-amino, amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo
- 20 (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-amino-alquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[NH]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[N-alquil (C₁-C₆)]-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-,
- 25 alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂-N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₂-C₉); y

- R^4 es heteroarilo (C₂-C₉), heterocicloalquilo (C₂-C₉), R^5R^6 N-sulfonilo o un
- 30 grupo de fórmula



165
19A

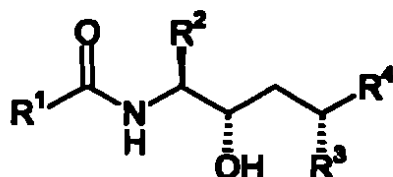
- en que R^5 es hidrógeno, deuterio, alquilo (C_1-C_6), hidroxil, alcoxi (C_1-C_6), hidroxil-alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(CH₂)_p-, heterocicloalquil (C_2-C_9)-(CH₂)_p-, heteroaril (C_2-C_9)-(CH₂)_p-, fenil-(CH₂)_p- o naftil-(CH₂)_p-, donde p es un número entero de cero a cuatro; donde dichos grupos heterocicloalquilo (C_2-C_9), heteroarilo (C_2-C_9), fenilo y naftilo de dichos heterocicloalquil (C_2-C_9)-(CH₂)_p-, heteroaril (C_2-C_9)-(CH₂)_p-, fenil-(CH₂)_p- o naftil-(CH₂)_p- pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquiera de los átomos anulares capaces de soportar un enlace adicional con un sustituyente seleccionado del grupo formado por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxil, hidroxil-alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(O=C)-, alquil (C_1-C_6)-(O=C)-alquilo (C_1-C_6), NO₂, amino, alquil (C_1-C_6)-amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, amino-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-amino-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂-amino-alquilo (C_1-C_6), H₂N-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-HN(C=O)-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂-N-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[NH]-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-[N-alquil (C_1-C_6)]-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-(S=O)-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-, alquil (C_1-C_6)-SO₂NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-HN-SO₂-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂-N-SO₂-alquilo (C_1-C_6), CF₃SO₃-, alquil (C_1-C_6)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9) y heteroarilo (C_2-C_9);
- o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo (C_2-C_9) donde cualquiera de los átomos anulares de dicho grupo heterocicloalquilo (C_2-C_9) puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxil, hidroxil-alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(O=C)-, alquil (C_1-C_6)-(O=C)-alquilo (C_1-C_6), NO₂, amino, alquil (C_1-C_6)-amino, [alquil (C_1-

166
/

- C_6H_5)]₂-amino, amino-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-amino-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂-amino-alquilo (C_1-C_6), $H_2N-(C=O)-$, alquil (C_1-C_6)- $NH-(C=O)-$, [alquil (C_1-C_6)]₂- $N-(C=O)-$, $H_2N(C=O)-$ alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $NH(C=O)-$ alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂- $N-(C=O)-$ alquilo (C_1-C_6), $H(O=C)-NH-$, alquil (C_1-C_6)- $(C=O)-NH-$,
5 alquil (C_1-C_6)- $(C=O)-[NH]-$ alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $(C=O)-[N-$ alquil (C_1-C_6)]-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $S-$, alquil (C_1-C_6)- $(S=O)-$, alquil (C_1-C_6)- SO_2- , alquil (C_1-C_6)- SO_2NH- , H_2N-SO_2- , H_2N-SO_2- alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $NH-SO_2-$ alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂- $N-SO_2-$ alquilo (C_1-C_6), CF_3SO_3- , alquil (C_1-C_6)- SO_3- , fenilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9) y heteroarilo (C_2-C_9);
10 R^6 es hidrógeno, deuterio, alquilo (C_1-C_6) o amino;
 X es NR^7 ó S , donde R^7 se define como R^4 anteriormente; y
con la condición de que cuando R^4 es un grupo heterocíclico de cinco miembros, o bien R^2 o R^3 debe estar sustituido con un grupo funcional distinto de alquilo (C_1-C_6), hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $(C=O)-O-$, alquil (C_1-C_6)- $(C=O)-O-$ alquilo (C_1-C_6), amino, alquil (C_1-C_6)-amino, [alquil (C_1-C_6)]₂-amino, amino-alquilo (C_1-C_6), benzofurilo, indolilo, azacicloalquilo, azabicycloalquilo o benzopiperidinilo.
15

(2). Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de fórmula I tiene la estereoquímica exacta representada en la fórmula

20



ver reiv 2, 01
folio 216

25

en que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se describen en la reivindicación 1.

- (3). Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinolinilo, piridinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, pirazinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, naftalenilo,
30 quinoxalinilo, isoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo o quinolinilo opcionalmente sustituidos.

(4). Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R^1 es pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinolinilo, piridinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, pirazinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, naftalenilo,

167
11/

quinoxalinilo, isoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo o quinolinilo opcionalmente sustituidos.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, cinolin-4-ilo, piridin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridin-3-ilo, 5 benzotiazol-2-ilo, indol-2-ilo, pirazin-2-ilo, benzoimidazol-2-ilo, benzofuran-2-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, naftalen-2-ilo, quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-6-ilo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo o quinolin-6-ilo opcionalmente sustituidos.

6. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R^1 es 10 pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, cinolin-4-ilo, piridin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridin-3-ilo, benzotiazol-2-ilo, indol-2-ilo, pirazin-2-ilo, benzoimidazol-2-ilo, benzofuran-2-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, naftalen-2-ilo, quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-6-ilo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo o quinolin-6-ilo opcionalmente sustituidos.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es quinoxalin- 15 2-ilo, quinoxalin-6-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo o quinolin-6-ilo opcionalmente sustituidos.

8. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R^1 es quinoxalin- 20 2-ilo, quinoxalin-6-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo o quinolin-6-ilo opcionalmente sustituidos.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^2 es bencilo opcionalmente sustituido.

10. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R^2 es bencilo opcionalmente sustituido.

11. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R^2 es bencilo 25 opcionalmente sustituido.

12. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que R^2 es bencilo opcionalmente sustituido.

13. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que R^2 es bencilo 30 opcionalmente sustituido.

14. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que R^2 es bencilo opcionalmente sustituido.

15. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que R^2 es bencilo opcionalmente sustituido.

168
7/7

16. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que R^2 es bencilo opcionalmente sustituido.
17. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^3 es alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquil (C_3-C_{10})-(CH₂)_n- opcionalmente sustituidos.
- 5 18. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R^3 es alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquil (C_3-C_{10})-(CH₂)_n- opcionalmente sustituidos.
19. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que R^3 es alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquil (C_3-C_{10})-(CH₂)_n- opcionalmente sustituidos.
20. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que R^3 es alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquil (C_3-C_{10})-(CH₂)_n- opcionalmente sustituidos.
- 10 21. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^3 es n-butilo, t-butilo, isobutilo, n-pentilo, 2-metil-pentilo, ciclopentilo o ciclohexilo opcionalmente sustituidos.
22. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R^3 es n-butilo, t-butilo, isobutilo, n-pentilo, 2-metil-pentilo, ciclopentilo o ciclohexilo opcionalmente sustituidos.
- 15 23. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que R^3 es n-butilo, t-butilo, isobutilo, n-pentilo, 2-metil-pentilo, ciclopentilo o ciclohexilo opcionalmente sustituidos.
- 20 24. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que R^3 es n-butilo, t-butilo, isobutilo, n-pentilo, 2-metil-pentilo, ciclopentilo o ciclohexilo opcionalmente sustituidos.
- 25 25. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^3 está sustituido con fluoro o hidroxí.
26. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R^3 está sustituido con fluoro o hidroxí.
27. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^3 es 4,4-difluoro-ciclohexilmetilo, 2-fluoro-2-metil-butilo, isobutilo o 1-hidroxi-ciclohexilo.
28. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R^3 es 4,4-difluoro-ciclohexilmetilo, 2-fluoro-2-metil-butilo, isobutilo o 1-hidroxi-ciclohexilo.
- 30 29. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que R^3 es 4,4-difluoro-ciclohexilmetilo, 2-fluoro-2-metil-butilo, isobutilo o 1-hidroxi-ciclohexilo.
30. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que R^3 es 4,4-difluoro-ciclohexilmetilo, 2-fluoro-2-metil-butilo, isobutilo o 1-hidroxi-ciclohexilo.

169
20
X

31. Un compuesto según la reivindicación 16, en el que R³ es 4,4-difluoro-ciclohexilmetilo, 2-fluoro-2-metil-butilo, isobutilo o 1-hidroxi-ciclohexilo.

32. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es:

- 5 [1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-4(R)-(1H-imidazol-2-il)-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;
- [1(S)-bencil-2(S),7-dihidroxi-4(R)-(1H-imidazol-2-il)-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;
- [7-fluoro-1(S)-3-(3-fluoro-bencil)-2(S)-hidroxi-4(R)-(1H-imidazol-2-il)-7-metil-
- 10 octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;
- [1(S)-bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-4(R)-(1H-imidazol-2-il)-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;
- [1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-4(R)-sulfamoil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;
- 15 (1(S)-bencil-2(S),7-dihidroxi-7-metil-4(R)-sulfamoil-octil)-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;
- [7-fluoro-1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-sulfamoil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;
- (1(S)-bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-sulfamoil-octil)-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;
- 20 [1(S)-(3-fluoro-bencil)-(2(S),7-dihidroxi-7-metil-4(R)-metilsulfamoil-octil)-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;
- (1(S)-bencil-2(S),7-dihidroxi-7-metil-4(R)-metilsulfamoil-octil)-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;
- 25 [(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S),7-hidroxi-7-metil-4(R)-metilsulfamoil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;
- [(S)-bencil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilsulfamoil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;
- [4(R)-(4-cloro-1H-imidazol-2-il)-1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S),7-fluoro-bencil)-2(S)-
- 30 hidroxi-dihidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;
- [1(S)-bencil-4(R)-(4-cloro-1H-imidazol-2-il)-2(S),7-hidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;
- [4(R)-(4-cloro-1H-imidazol-2-il)-7-fluoro-1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;

170
221

[1(S)-bencil-4(R)-(4-cloro-1H-imidazol-2-il)-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-
amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[1(S)-3-(fluoro-bencil)-4(R)-(4-fluoro-1H-imidazol-2-il)-2(S),7-hidroxi-7-metil-
octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;

5 [1(S)-bencil-4(R)-(4-fluoro-1H-imidazol-2-il)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil]-
amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[7-fluoro-1(S)-(3-fluoro-bencil)-4(R)-(4-fluoro-1H-imidazol-2-il)-2(S)-hidroxi-7-
metil-octil]-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico; y

10 [1(S)-bencil-7-fluoro-4(R)-(4-fluoro-1H-imidazol-2-il)-2(S)-hidroxi-7-metil-octil]-
amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico.

221

33. Una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno
o proceso seleccionado entre las enfermedades autoinmunitarias, los procesos
inflamatorios agudos y crónicos, los procesos alérgicos, la infección asociada con
inflamación, vírica, bronquitis crónica, xeno-trasplantes, rechazo de tejidos trasplanta-
15 dos, aterosclerosis, restenosis, infectividad por VIH, y enfermedades granulomatosas
en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto según la reivindica-
ción 1 que es eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno o proceso y un vehículo
farmacéuticamente aceptable.

34. Una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno
20 o proceso que se puede tratar o prevenir inhibiendo la unión de MIP-1 α al receptor
CCR1 en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto según la
reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz para tratar
o prevenir dicho trastorno o proceso, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35. Un método para tratar o prevenir un trastorno o proceso selecciona-
25 do entre las enfermedades autoinmunitarias, los procesos inflamatorios agudos y
crónicos, los procesos alérgicos, la infección asociada con inflamación, vírica,
bronquitis crónica, xeno-trasplantes, rechazo de tejidos trasplantados, aterosclerosis,
restenosis, infectividad por VIH, y enfermedades granulomatosas en un mamífero, que
comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento o prevención,
30 una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo, que es eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno o proceso.

36. Un método para tratar o prevenir un trastorno o proceso que se
puede tratar o prevenir antagonizando el receptor CCR1 en un mamífero, que
comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento o prevención,

171
180

una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno o proceso.

37 Una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o proceso seleccionado entre las enfermedades autoinmunitarias, los procesos
5 inflamatorios agudos y crónicos, los procesos alérgicos, la infección asociada con inflamación, vírica, bronquitis crónica, xeno-trasplantes, rechazo de tejidos trasplanta- dos, aterosclerosis, restenosis, infectividad por VIH, y enfermedades granulomatosas en un mamífero, que comprende una cantidad eficaz para antagonizar el receptor CCR1 de un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente
10 aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

38. Una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o proceso que se puede tratar o prevenir antagonizando el receptor CCR1 en un mamífero, que comprende una cantidad eficaz para antagonizar el receptor CCR1 de un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del
15 mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

172
181

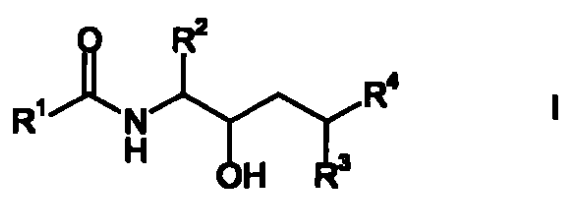
NUEVOS DERIVADOS DE AMIDAS HETEROCÍCLICAS

RESUMEN

5

Un compuesto de fórmula

10



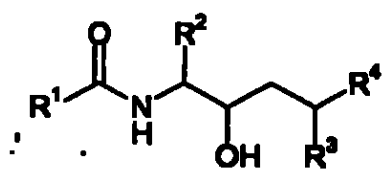
o sus sales farmacéuticamente aceptables; en que R¹, R², R³ y R⁴ son como se han
definido anteriormente, útil para tratar la inflamación y otros trastornos inmunológicos.

1-32 cp105

33-34 ³⁷³⁸ cp1.5

35-36 mtdo freta/

173 / 18



Se retiran folios del
185 - 192 correspondiente
al extracto de
publicación
Angelly 06-01c/02

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente 1 []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud 1 []
- Descripción de la invención 105 []
- Dibujos de ser estos pertinentes 183 []
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas 4 y 6 []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica del esquema de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Fecha Radicación : 01/07/2006 Folios: 192
Fecha (G.D): 2006-02-22 16:53:32
Trámite : C32 PATENTES D I REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: ESSE DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-40 Piso 5 y 10
Consultador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia



194
175

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
CARLOS R. OLARTE
Apoderado sustituto

REFERENCIA:	Radicación No.	01-7880
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1293
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 28-k, Dec 486/2000).
- Debe indicarse tanto el nombre como el domicilio del inventor (Art. 27-e, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha

26 ABR. 2001

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia