PETITORIO

1/282

02 083307 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02083307 00000000 Folios: 282
Fecha (AMD): 2002-09-17 16:57:12
Tramite : 811-PCT-PATENT. 379 FASE NACI :A11, PRESENTAC ación
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE :

[X]	Patente de Invención	[ ]	Patente de Modelo de Utilidad
[ ]	Capítulo I.	[X]	Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC.

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

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: New York, Estados Unidos de América.

Teléfono: Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C. [ ] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual

Número

③ REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Avda 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 634-1500 Fax: 376-2211

E-Mail: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C. [X] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual

Número 79.782.747 Bta TP 74.295

④ INVENTOR (ES) (72)

Nombre: Laura Cook Blumberg; Matthew Frank Brown, Molly Ann McGlynn, Christopher Stanley Poss; Ronald Paul Gladue.

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

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/IB01/00375 Fecha Marzo 14, 2001

Publicación Internacional No. WO 01/72728 Fecha Octubre 4, 2001

⑥ Título (54) NUEVOS DERIVADOS DE PIPERAZINA.

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 205/185 ; A61K31/496

⑧ Prioridad

SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Marzo 31, 2000	60/193,789

⑨ Comprobante de pago No. 51,159; 38,959 **Fecha** 05-08-02; 07-06-02

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

(10) **ANEXOS**

x2

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [X] Poderes, si fuere el caso
- [X] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- [ ] Arte final 12 x 12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- [X] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [ ] Otros

(11) **FIGURA CARATERISTICA**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 de Btá T.P. 74.295

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

43

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 02 - 51,159
FECHA : AGOSTO 5 DE 2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02003387 00000000 Folios: 002
Fecha (AMD): 2002-09-17 16:57:12
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	DEVOLUCION TASA			475	05/08/2002	300,000.00

C O N C E P T O

CANT.	REMTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	00005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99	OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	300,000.00
			TOTAL : $	300,000.00

SON: TRESCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

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

54

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 36,959
FECHA : JUNIO 7 DE 2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02003387 00000000 Folios: 002
Fecha (AMD): 2002-09-17 16:57:12
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORG[redacted]IB GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9226066	07/06/2002	28,841,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	00005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	78,000.00
		TOTAL : $	78,000.00

SON: SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

7
5

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

PODER DE PFIZER PRODUCTS INC.

CONSULADO DE COLOMBIA EN LONDRES

Fechado el 22 enero, 2001 certifica que Kenneth Greenwood, ejerce funciones de notario de Egham, Surrey Inglaterra, cuya firma fue reconocida por J.M.A. Mason, de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de Gran Bretaña; Que J. Trevor Lumb es el asesor de patentes de Pfizer Products Inc. sociedad establecida en Nueva York, NY, Estados Unidos. Firma del cónsul: Jairo Berrio.

CERTIFICACION NOTARIAL

El 8 de enero del 2001 el Notario Público da fe:

1.compareció J. Trevor Lumb, domiciliado en Estados Unidos, quien suscribió el anterior documento. 2. Conozco al otorgante y tiene capacidad para el otorgamiento 3. ha suscrito el documento en su carácter de Asistente General Asesor de Patentes de Pfizer Inc, con sede en Nueva York, NY, 4. la compañia está legalmente constituida, con existencia legal actual y que el acto para el cual se otorgó el poder está dentro del objeto social. 5. El otorgante tiene la representación que ostenta y es legítima. 6. Baso las certificaciones 3, 4 y 5 en estos documentos.

Sello:

Certificado, verificado y autenticado en la localidad de Egham en Surrey el 8 enero, 2001, Kenneth Greenwood - Notario Público - Horne Engall & Freedam- sello notarial en alto relieve.

Al reverso:

Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

No. D653464 - Fecha: 8 enero, 2001

Este documento lleva la firma/sello de K. Greenwood, ejerciendo funciones de Notario Público, firmado por J.M.A. Mason.

Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad. Sello redondo: Londres.

COMO NOTARIO ONCE (G) DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA ES IGUAL AL DOCUMENTO QUE SE ME PRESENTO A LA VISTA

BOGOTA D.C., COLOMBIA
ARMANDO SANCHEZ PARRA
NOTARIO ONCE (11) E.

Marlen Neira

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

PODER DE REPRESENTACIÓN

Poder de representación otorgado por **PFIZER PRODUCTS INC.**.compañía domiciliada en Eastern Point Road, Connecticut, Estados Unidos, a **CARLOS R. OLARTE.**

Dado y firmado en Nueva York, el 2 de enero de 2001 por:

J. Trevor Lumb

Vicepresidente

Sello en español:

Ministerio de Relaciones Exteriores No.407608_ certifica las funciones del J. Berrio a la fecha. Bogotá, febrero 2, 2001. Firma el Jefe de Legalizaciones.

--

Traducción certificada, con copia en archivo para confrontación, fechada el 6- 2-2001.

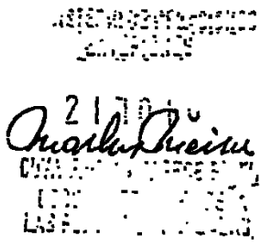
Marlen Neira C

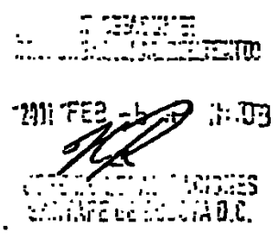
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1

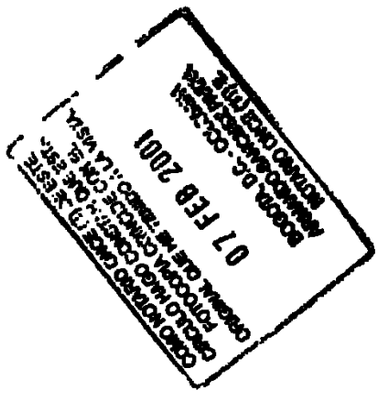
COMO NOTARIO ONCE (E.) DEL CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE PRESENTÓ A LA VISTA

07 FEB 2001

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ARMANDO SANCHEZ PARRA
NOTARIO ONCE (11) E.






07 FEB 2001

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR 18-19 GREAT TITCHFIELD STREET LONDON W1W 8HZ
TELEPHONE: 020 7637 9893 TELEFAX: 020 7637 8804
E-MAIL:CONSULCO@CONSULCO.DEMON.CO.UK

9
7

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este despacho,

CERTIFICA:

Que el Señor **KENNETH GREENWOOD**, quien autenticó el documento precedente, ejercía en la fecha las funciones de Notario Público de Egham, Surrey, Inglaterra, y que su firma fue debidamente reconocida por **J. M. A. MASON**, Funcionario del Departamento de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de la Gran Bretaña, cuya firma se encuentra registrada en este Consulado General.

Que **PFIZER PRODUCTS INC.** es una Sociedad debidamente constituída, organizada y existente en New York, N.Y., Estados Unidos de América, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de esè país.

Que el Señor **J. TREVOR LUMB**, en su calidad de Vicepresidente de la mencionada Sociedad, otorga el Poder precedente y su firma ha sido autenticada por el Notario **KENNETH GREENWOOD.**

El Cónsul General no asume responsabilidad por el mencionado documento.

Dado en Londres, Reino Unido de la Gran Bretaña, a los veintidos (22) días del mes de enero del año dos mil uno (2001).

Certificación No. 01/0182
Derechos: US$106.00, CANCELADOS.

JAIRO E. BERRIO VILLARREAL
Cónsul General

COMO NOTARIO ONCE (E) DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
07
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ARSANDO SANCHEZ PARRA
NOTARIO ONCE (11) E.

COMO NOTARIO ONCE (11) DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

07 FEB 2001

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ARMANDO SANCHEZ PARRA
NOTARIO ONCE (11) E

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

407608

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 FEB -2 P 3:11

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO: 285-1499
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

16

8

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of January

19 2001 , the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That J. Trevor Lumb

[redacted]gal age and domiciled in U.S.A.

set his hand on the foregoing document.

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

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant General Patent Counsel

of the juridical person

Pfizer Inc

4. [redacted] the juridical person

Pfizer Inc

having its home office in

New York, NY.

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

5. That the grantor has in fact he 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:

Certified Verified And Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This Day Of

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN
Notary Public

CERTIFICACION NOTARIAL

A los dias del mes de

de 19 ,el suscrito Notario

DA FE

1. Que

mayor y domiciliado en

suscribio 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

de la persona jurídica

4. Que la persona jurídica

con sede en

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 tiene efectivamente 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 efectuarse me exhibieron y que menciono específicamente, dando razón de sus fechas y de su origen o procedencia:

CONSTITUYE COPIA FIEL DE ESTE DOCUMENTO QUE CONSTA DE [redacted] FOLIOS QUE SE COTEJO CON EL POTOCOPIA QUE COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
07 FEB 2001
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ARMANDO SANCHEZ PARRA
NOTARIO ONCE (11) E

El Notario Público

11
9

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No. **D653464**

Date **8 January, 2001**

This document bears
the signature / seal of **K Greenwood**

Acting in the capacity of **Notary Public**

Signed by: **J. M. A. Mason**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE
LONDON

COMO NOTARIO ONCE (E) DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
07 [illegible] 2001
BOGOTA D.C. - COLOMBIA
FERNANDO SANCHEZ PARRA
NOTARIO ONCE (11) E.

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

RAISBECK, LAÑA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3748
TELEFONO: 285-1466
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

12
10

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

PFIZER PRODUCTS, INC.

located in
Eastern Point Road
Connecticut, United States of America

declares that it hereby grants to

CARLOS R. OLARTE

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

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 patents, 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, United States of America.

On the 2nd day of January 2001

J. Trevor Lumb

~~10X~~ J. Trevor Lumb
Vice President

PODER

La abajo firmada.

PFIZER PRODUCTS INC.

domiciliada en
Eastern Point Road
Connecticut, Estados Unidos de América

declara por el presente otorgar a

CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de :

Solicitudes de Patentes de Invención, cambios de nombre, cesiones, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de nombre

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 patentes 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

A los días del mes de 19

DESPACHO NOTARIO ONCE (11) DE BOGOTA D.C.
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE LA PRESENTE COPIA ES IGUAL A LA VISTA
FOTOCOPIA QUE TUVE A LA VISTA
ORIGINAL QUE HE DEVUELTO AL INTERESADO
07 FEB 2001
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
MARIANO SANCHEZ PARRA
NOTARIO ONCE (11) E.

4203

TRASPASO

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER PRODUCTS INC.**, sociedad constituida en virtud de las leyes del **Estado de Connecticut, Estados Unidos de América**, cuya dirección postal completa es **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER PRODUCTS INC.**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **DERIVADOS NOVEDOSOS DE PIPERAZINA**, cuanto hace a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC.**, de conformidad con este traspaso.

En fe de lo cual, hemos firmado el presente.

(Fdo.) Laura cook Blumberg	13 Agosto 2002
Lugar, fecha y firma – Laura Cook BLUMBERG	Groton, Connecticut, EUA
(Fdo.) Matthew Frank Brown	13 Agosto 2002
Lugar, fecha y firma – Matthew Frank Brown	Groton, Connecticut, EUA
(Fdo.) Molly Ann McGlynn	20 Agosto 2002
Lugar, fecha y firma – Molly Ann MCGLYNN	Groton, Connecticut, EUA
(Fdo.) Christopher Stanley Poss	13 Agosto 2002
Lugar, fecha y firma – Christopher Stanley POSS	Groton, Connecticut, EUA
(Fdo.) Ronald Paul Gladue	13 Agosto 2002
Lugar, fecha y firma – Ronald Paul GLADUE	Groton, Connecticut, EUA

15
12

Certificado, verificado y autenticado
en la ciudad de Egham en Surrey

A los 28 días del mes de Agosto de 2002

(Fdo.) Kenneth Greenwood

KENNETH GREENWOOD
NOTARIO PÚBLICO
HORNE ENGALL AND FREEMAN

(Adherido, sello notarial)

APOSTILLE

Convención de la (Haye de Octubre 1961)

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

   Este documento público

2. ha sido firmado por K. Greenwood

3. actuando en calidad de Notario Público

4. lleva el sello/estampilla de el antedicho Notario Público

   Certificado

5. en Londres 6. el 29 de Agosto de 2002

7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para asuntos Exteriores y de la Commonwealth

8. Número **G013971**

9. Sello/Estampilla

   (Sello de la Oficina de
   Asuntos Exteriores y
   De la Commonwealth)

10. Firma

    (Fdo.) S.O'Donoghue

    Por el Secretario de Estado

PC10770AIXN

CO-1

13

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **NOVEL PIPERAZINE DERIVATIVES** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

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

Place, date and signature - Laura Cook BLUMBERG — 13 August 2002, Groton, Connecticut, USA

Place, date and signature - Matthew Frank BROWN — 13 August 2002, Groton, Connecticut, USA

Place, date and signature - Molly Ann MCGLYNN — 20 August 2002, Groton, Connecticut, USA

Place, date and signature - Christopher Stanley POSS — 13 August 2002, Groton, Connecticut, USA

Place, date and signature - Ronald Paul GLADUE — 13 August 2002, Groton, Connecticut, USA

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 28th Day Of August 2002

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN

[redacted]

9237

14

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by — K Greenwood
   a été signé par

3. Acting in the capacity of — Notary Public
   agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of — The Said Notary Public
   est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 29 August 2002

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
   par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G013971**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: S. O'Donoghue

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE
LONDON

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

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

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
4 October 2001 (04.10.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/72728 A2

(51) International Patent Classification[7]: C07D 295/185, A61K 31/495, A61P 29/00

(21) International Application Number: PCT/IB01/00375

(22) International Filing Date: 14 March 2001 (14.03.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/193,789 31 March 2000 (31.03.2000) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: BLUMBERG, Laura, Cook [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). BROWN, Matthew, Frank [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). MCGLYNN, Molly, Ann [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). POSS, Christopher, Stanley [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). GLADUE, Ronald, Paul [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; Pfizer Inc., 235 East 41nd Street, New York, NY 10017 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

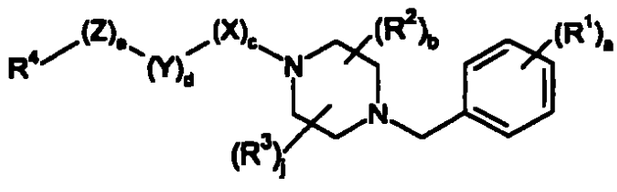
(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

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

WO 01/72728 A2

(54) Title: NOVEL PIPERAZINE DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: A compound of formula (I) or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein a, b, c, d, e, j, R^1, R^2, R^3, and R^4 are as defined above useful to treat inflammation and other immune disorders.

NOVEL PIPERAZINE DERIVATIVES

Background of the Invention

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

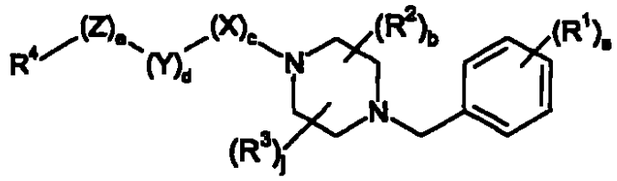
The compounds of the invention are potent and selective inhibitors of chemokine binding to its receptor CCR1 found on inflammatory and immunomodulatory cells (preferably leukocytes and lymphocytes). The CCR1 receptor is also sometimes referred to as the CC-CKR1 receptor. These compounds also inhibit MIP-1α (and the related chemokines shown to interact with CCR1 (e.g., RANTES and MCP-3)) induced chemotaxis of THP-1 cells and human leukocytes and are potentially useful for the treatment or prevention of autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, type I diabetes (recent onset), lupus, 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 (chronic and acute), organ transplant rejection (chronic and acute), atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity (co-receptor usage), and granulomatous diseases (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis) and sequelae associated with certain cancers such as multiple myeloma. Compounds in this series may also limit the production of cytokines at inflammatory sites, including but not limited to TNF and IL-1, as a consequence of decreasing cell infiltration, providing benefit for diseases linked to TNF and IL-1, including congestive heart failure, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith, emphysema; HIV-1, HIV-2, HIV-3; cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (*Herpes zoster* and *Herpes simplex*). They may also provide benefit for the sequelae associated with infection where such infection induces production of detrimental inflammatory cytokines such as TNF e.g, fungal meningitis, joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, psoriatic arthritis, hepatic failure, bacterial meningitis, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, lyme disease, septic shock, cancer, trauma, and malaria.

MIP-1α and RANTES are soluble chemotactic peptides (chemokines) which are produced by inflammatory cells, in particular CD8+ lymphocytes, polymorphonuclear leukocytes (PMNs) and macrophages, J.Biol. Chem., 270 (30) 29671-29675 (1995). These chemokines act by inducing the migration and activation of key inflammatory and immunomodulatory cells. Elevated levels of chemokines have been found in the synovial fluid of rheumatoid arthritis patients, chronic and acute rejecting tissue from transplant patients and

in the nasal secretions of allergic rhinitis patients following allergen exposure (Teran , et al., J. Immunol., 1806-1812 (1996), and Kuna et al., J. Allergy Clin. Immunol. 321 (1994)). Antibodies which interfere with the chemokine/receptor interaction by neutralizing MIP1α or gene disruption have provided direct evidence for the role of MIP-1α and RANTES in disease by limiting the recruitment of monocytes and CD8+ lymphocytes (Smith et al., J. Immunol, 153, 4704 (1994) and Cook et al., Science, 269, 1583 (1995)). Together this data demonstrates that CCR1 receptor antagonists would be an effective treatment of several immune based diseases. The compounds described within are potent and selective antagonists of the CCR1 receptor.

Summary of the Invention

The present invention also relates to a compound of the formula



I

or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

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

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

c is 0 or 1;

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

e is 0 or 1;

j is 1, 2, 3, or 4;

X is C(O), C(S) or CH_2;

Y is CH_2, or if e is 0, Y is CHR^8 wherein R^8 is hydrogen, (C_6-C_{10})aryl or NR^9R^{10};

Z is oxygen, NR^9 or $CR^{11}R^{12}$;

each R^1 is independently selected from hydrogen, hydroxy, hydroxysulfonyl, halo, (C_1-C_6)alkyl, mercapto, mercapto(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylthio, (C_1-C_6)alkylsulfinyl, (C_1-C_6)alkylsufonyl, (C_1-C_6)alkylthio(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfinyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, halo(C_1-C_6)alkyl, trifluoromethyl, formyl, formyl(C_1-C_6)alkyl, nitro, nitroso, cyano, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy, halo(C_1-C_6)alkoxy, trifluoromethoxy, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkylamino, (C_3-C_7)cycloalkylamino(C_1-C_6)alkyl, $((C_3-C_7)$cycloalkyl$)((C_1-C_6)$alkyl$)$amino, $((C_3-C_7)$cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl$)$amino(C_1-C_6)alkyl, cyano(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_7)alkenyl, (C_2-C_7)alkynyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylthio(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryloxy(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, amino,

(C_1-C_8)alkylamino, $((C_1-C_8)alkyl)_2$amino, (C_6-C_{10})arylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylamino, amino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, $((C_1-C_8)alkyl)_2$amino(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylcarbonylamino, $((C_1-C_8)alkylcarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)$amino, (C_1-C_8)alkylcarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, $((C_1-C_8)alkylcarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)$amino$(C_1-C_8)$alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl$)(C_1-C_8)$alkylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbnony$)((C_1-C_8)alkyl)$amino(C_1-C_8)alkyl,

, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkoxycarbonyl, (C_1-C_8)alkylcarbonyl, (C_1-C_8)alkylcarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylcarbonyl, (C_6-C_{10})arylcarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylcarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkycarbonyl(C_1-C_8)alkyl, carboxy(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkylcarbonyloxy(C_1-C_8)alkyl, aminocarbonyl, (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, $((C_1-C_8)alkyl)_2$aminocarbonyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, $((C_1-C_8)alkyl)_2$aminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, amidino, guanidino, ureido, (C_1-C_8)alkylureido, $((C_1-C_8)alkyl)_2$ureido, ureido(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkyl, $((C_1-C_8)alkyl)_2$ureido(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heterocycloalkyl, (C_2-C_8)heteroaryl, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_8)alkyl and (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_8)alkyl;

each R^2 and R^3 are independently selected from oxo, halo, (C_1-C_8)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_8)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, halo(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_2-C_8)alkenyl, H-C(O)-, H-C(O)-(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_2-C_8)alkenyl, hydroxy(C_2-C_8)alkynyl, hydroxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_8)alkyl, thio(C_1-C_8)alkyl, cyano(C_1-C_8)alkyl, halo(C_1-C_8)alkylcarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryloxy(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylthio(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylsulfinyl(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylsulfonyl(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_1-C_8)alkylthio(C_1-C_8)alkyl, amino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, $((C_1-C_8)alkyl)_2$amino(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylcarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, azido(C_1-C_8)alkyl, aminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, $((C_1-C_8)alkyl)_2$aminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryloxy(C_1-C_8)alkylcarbonyloxy(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkylcarbonyloxy(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkylcarbonyloxy(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylcarbonyl,

(C_1-C_6)alkylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl, carboxy, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_5-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_5-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl, aminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$aminocarbonyl, (C_5-C_{10})arylaminocarbonyl, (C_5-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, carboxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_5-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_5-C_{10})arylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_5-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_5-C_{10})arylsulfonyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkyl or $R^{14}R^{15}N(C_1-C_6)$alkyl wherein R^{14} and R^{15} are each independently (C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6)alkylcarbonyl;

R^4 is $(R^5)_f(R^6)_g(C_5-C_{10})$aryl, $(R^5)_f(R^6)_g(C_3-C_{10})$cycloalkyl, $(R^5)_f(R^7)_h(C_2-C_9)$heteroaryl, or $(R^5)_f(R^7)_h(C_2-C_9)$heterocycloalkyl,

wherein f is 1, 2, 3 or 4;

g and h are each independently 0, 1, 2 or 3;

R^5 is one to three groups independently selected from (C_2-C_9)heterocycloalkylcarbonyl, (C_2-C_9)heteroarylcarbonyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, ureido(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$ureido(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, halo(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminosulfonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, hydroxy(C_1-C_6)alkylureido, amino(C_1-C_6)alkylureido, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylureido, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$amino(C_1-C_6)alkylureido, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylureido, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylureido, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylureido, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylureido, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylureido, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylureido, acetylamino(C_1-C_6)alkylureido, (acetyl)$((C_1-C_6)$alkyl$)$amino(C_1-C_6)alkylureido, halo(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, acetylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (acetyl)$((C_1-C_6)$alkyl$)$amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$cyanoguanidino$(C_1-$

C_6)alkylsulfonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, aminosulfonylamino, (C_1-C_6)alkylaminosulfonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminosulfonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_2-C_6)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_2-C_6)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, cyanoguanidino, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$cyanoguanidino, (C_2-C_6)heterocycloalkylcyanoguanidino, (C_2-C_6)heteroarylcyanoguanidino, (C_2-C_6)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, (C_2-C_6)heteroaryl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, amino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylamino, (C_2-C_6)heteroaryl(C_1-C_6)alkylamino, acetylamino(C_1-C_6)alkylamino, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, cyano(C_1-C_6)alkylaminoalkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, acetylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ureido(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyloxy(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, cyano(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-

C_8)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, ureido(C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkyl, halo(C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, amino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$amino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, acetylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, (acetyl)((C_1-C_8)alkyl)amino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, ureido(C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, aminosulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylaminosulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminosulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(cyanoguanidino)amino, (C_2-C_8)heteroaryl(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkyl, amino(C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$amino(C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkyl, aminosulfonyl, (C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminosulfonyl, (C_2-C_8)heterocycloalkylsulfonyl, amino(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$amino(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_8)heteroarylaminosulfonyl, hydroxy(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, ureido(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_8)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_8)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, aminocarbonyl(C_1-

C_8)alkylaminosulfonyl, cyanoguanidino(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_9)heterocycloalkylaminosulfonyl, R^6 is one to three groups independently selected from hydrogen, hydroxy, hydroxysulfonyl, halo, (C_1-C_8)alkyl, mercapto, mercapto(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylthio, (C_1-C_8)alkylsulfinyl, (C_1-C_8)alkylsulfonyl, (C_6-C_{10})arylsulfonyl, (C_1-C_8)alkylthio(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylsulfinyl(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylsulfonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, hydroxy(C_1-C_8)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, halo(C_1-C_8)alkyl, trifluoro(C_1-C_8)alkyl, formyl, formyl(C_1-C_8)alkyl, nitro, nitroso, cyano, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkoxy, halo(C_1-C_8)alkoxy, trifluoro(C_1-C_8)alkoxy, amino(C_1-C_8)alkoxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyl(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_3-C_{10})cycloalkyl(C_1-C_8)alkyl, (C_3-C_{10})cycloalkylamino, (C_3-C_{10})cycloalkylamino(C_1-C_8)alkyl, cyano(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_2-C_8)alkenyl, hydroxy(C_1-C_8)alkyl, (hydroxy)(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkylamino)(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_1-C_8)alkylthio(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_2-C_8)alkenyl, hydroxy(C_2-C_8)alkenyl, hydroxy(C_2-C_8)alkynyl, (C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkyl, aryloxy(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkyl, amino, (C_1-C_8)alkylamino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$amino, (C_6-C_{10})arylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylamino, amino(C_1-C_8)alkylamino, (C_2-C_8)heterocycloalkylamino, (C_2-C_9)heteroarylamino, (C_3-C_{10})cycloalkyl(C_1-C_8)alkyl)amino, (C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino, (C_2-C_8)alkenylcarbonylamino, (C_3-C_{10})cycloalkylcarbonylamino, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino, (C_2-C_8)heterocycloalkylcarbonylamino, halo(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_8)alkylcarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)amino, ((C_1-C_8)alkoxycarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)amino, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino, amino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$amino(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylcarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkylcarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)amino(C_1-C_8)alkyl, C_3-C_{10})cycloalkyl(C_1-C_8)alkyl)amino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkoxycarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)amino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkylsulfonyl)((C_1-C_8)alkyl)amino(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, ((C_6-C_{10})arylsulfonyl)((C_1-C_8)alkyl)amino(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heterocycloalkylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heteroarylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkoxycarbonyl, (C_1-C_8)alkylcarbonyl, (C_6-C_{10})arylcarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylcarbonyl, hydroxy(C_1-C_8)alkoxycarbonyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkylcarbonyloxy(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminocarbonyloxy(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylcarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylcarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylcarbonyl(C_1-C_8)alkyl, aminocarbonyl, (C_1-

C_8)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminocarbonyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, (aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_8)alkylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, (amino(C_1-C_8)alkyl)aminocarbonyl, (hydroxy(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, amidino, hydroxyamidino, guanidino, ureido, (C_1-C_8)alkylureido, (C_6-C_{10})arylureido, ((C_6-C_{10})aryl)$_2$ureido, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylureido, halo(C_1-C_8)alkylureido, ((C_1-C_8)alkyl)((C_6-C_{10})aryl)ureido, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$ureido, halo(C_1-C_8)alkylcarbonylureido, ureido(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylureido(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl)$_2$ureido(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkyl, halo(C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkyl, (halo(C_1-C_8)alkyl)((C_1-C_8)alkyl)ureido(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkyl)ureido(C_1-C_8)alkyl, glycinamido, (C_1-C_8)alkylglycinamido, aminocarbonylglycinamido, (C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkylcarbonylglycinamido, (aminocarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)glycinamido, ((C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkylcarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)glycinamido, ((C_1-C_8)alkoxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylcarbonyl)glycinamido, (C_6-C_{10})arylcarbonylglycinamido, ((C_6-C_{10})arylcarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)glycinamido, ((C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl)glycinamido, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)glycinamido, (C_6-C_{10})arylaminocarbonylglycinamido, ((C_6-C_{10})arylaminocarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)glycinamido, glycinamido(C_1-C_8)alkyl, alaninamido, (C_1-C_8)alkylalaninamido, alaninamido(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heteroaryl, (C_2-C_8)heterocycloalkyl, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_8)alkyl and (C_2-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_8)alkyl;

R^7 is one to three groups independently selected from hydrogen, hydroxy, halo, (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylsulfonyl, (C_6-C_{10})arylsulfonyl, (C_1-C_8)alkoxy, hydroxy(C_1-C_8)alkoxy, halo(C_1-C_8)alkyl, formyl, nitro, cyano, halo(C_1-C_8)alkoxy, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkyl, amino, (C_1-C_8)alkylamino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$amino, (C_6-C_{10})arylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylamino, (C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino, (C_2-C_8)alkenylcarbonylamino, cycloalkylcarbonylamino, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino, halo(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_8)alkylcarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)amino, ((C_1-C_8)alkoxycarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)amino, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino, amino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$amino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylcarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkylcarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)amino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkoxycarbonyl, (C_1-C_8)alkylcarbonyl, (C_6-C_{10})arylcarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-

C_8)alkylcarbonyl, aminocarbonyl, (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminocarbonyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, guanidino, ureido, (C_1-C_8)alkylureido, ureido(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkyl, and glycinamido;

R^9 and R^{10} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylcarbonyl, (C_1-C_8)alkylcarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylcarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylcarbonyl(C_1-C_8)alkyl, aminocarbonyl, (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminocarbonyl and (C_1-C_8)alkoxycarbonyl; and

R^{11} and R^{12} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, hydroxy(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkyl, amino, (C_1-C_8)alkylamino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$amino, (C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_3-C_8)cycloalkylcarbonylamino, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, ((C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylcarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)amino, (C_1-C_8)alkylcarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkylcarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkylcarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_9)heteroarylcarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, aminocarbonylamino, (C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino, halo(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminocarbonylamino, aminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, halo(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, amino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$amino(C_1-C_8)alkyl, carboxy(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl and (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl.

Preferred compounds of formula I include those wherein R^1 is hydrogen, halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C_1-C_8)alkyl, hydroxy or (C_1-C_8)alkylcarbonyloxy.

Other preferred compounds of formula I include those wherein R^2 and R^3 are each independently selected from (C_1-C_8)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, amino(C_1-C_8)alkyl, amino(C_3-C_8)cycloalkyl, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylamino(C_3-C_8)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, ureido(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkyureido(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_8)alkyl or (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_8)alkyl.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is C(O); d is 1; Y is CH_2; e is 1; and Z is oxygen.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is C(O); d is 2; Y is ethylene; and e is 0.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is C(O); d is 1; Y is CH_2; e is 1; and Z is NR^9 wherein R^9 is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is CH_2; d is 1; Y is CH_2; e is 1; and Z is oxygen.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is CH_2; d is 2; Y is ethylene; and e is 0.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is CH_2; d is 1; Y is CH_2; e is 1; and Z is NR^9 wherein R^9 is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is C(O); d is 1; Y is CHR^8 wherein R^8 is NR^9R^{10}; R^9 and R^{10} are each independently hydrogen, (C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6)alkylcarbonyl; e is 1; and Z is oxygen.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is C(O); d is 1; Y is CHR^8 wherein R^8 is NR^9R^{10}; R^9 and R^{10} are each independently hydrogen, (C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6)alkylcarbonyl; e is 1; and Z is $CR^{11}R^{12}$ wherein R^{11} and R^{12} are hydrogen.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is C(O); d is 1; Y is CHR^8 wherein R^8 is NR^9R^{10}; R^9 and R^{10} are each independently hydrogen, (C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6)alkylcarbonyl; e is 1; and Z is NR^9 wherein R^9 is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is CH_2; d is 1; Y is CHR^8 wherein R^8 is NR^9R^{10}; R^9 and R^{10} are each independently hydrogen, (C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6)alkylcarbonyl; e is 1; and Z is oxygen.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is CH_2; d is 1; Y is CHR^8 wherein R^8 is NR^9R^{10}; R^9 and R^{10} are each independently hydrogen, (C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6)alkylcarbonyl; e is 1; and Z is $CR^{11}R^{12}$ wherein R^{11} and R^{12} are hydrogen.

Other preferred compounds of formula I include those wherein c is 1; X is CH_2; d is 1; Y is CHR^8 wherein R^8 is NR^9R^{10}; R^9 and R^{10} are each independently hydrogen, (C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6)alkylcarbonyl; e is 1; and Z is NR^9 wherein R^9 is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl.

Other preferred compounds of formula I include those wherein R^4 is $(R^5)_f(R^5)_g(C_6-C_{10})$aryl or $(R^5)_f(R^7)_h(C_2-C_9)$heteroaryl wherein f, g and h are independently 1 or 2.

Other preferred compounds of formula I include those wherein R^5 is (C_2-C_9)heterocycloalkylcarbonyl, (C_2-C_9)heteroarylcarbonyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, ureido(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$ureido(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl or (C_1-C_6)alkylaminosulfonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl.

Other preferred compounds of formula I include those wherein R^5 is (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino,

(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, or aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino.

Other preferred compounds of formula I include those wherein R^5 is amino(C_1-C_6)alkylureido, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylureido, $((C_1-C_6)alkyl)_2$amino(C_1-C_6)alkylureido, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylureido, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylureido, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylureido, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylureido, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylureido, $((C_1-C_6)alkyl)_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylureido, acetylamino(C_1-C_6)alkylureido, (acetyl)$((C_1-C_6)$alkyl)amino(C_1-C_6)alkylureido.

Other preferred compounds of formula I include those wherein R^5 is amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, acetylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (acetyl)$((C_1-C_6)$alkyl)amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, aminosulfonylamino, (C_1-C_6)alkylaminosulfonylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$aminosulfonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino or (C_2-C_9)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino.

Other preferred compounds of formula I include those wherein R^5 is cyanoguanidino, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$cyanoguanidino, (C_2-C_9)heterocycloalkylcyanoguanidino, (C_2-C_9)heteroarylcyanoguanidino, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, amino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$amino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino or $((C_1-C_6)alkyl)_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino.

Other preferred compounds of formula I include those wherein R^5 is aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylamino, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylamino, acetylamino(C_1-C_6)alkylamino or (acetyl)$((C_1-C_6)$alkyl)amino(C_1-C_6)alkylamino.

Other preferred compounds of formula I include those wherein R^5 is cyano(C_1-C_6)alkylaminoalkyl or aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl.

Other preferred compounds of formula I include those wherein R^5 is acetylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ureido(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl or aminocarbonyloxy(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl.

Other preferred compounds of formula I include those wherein R^5 is acetylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl or cyano(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl.

Other preferred compounds of formula I include those wherein R^5 is amino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl amino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6) alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl amino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonyl amino(C_1-C_6)alkylaminocarboinylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ureido(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl or cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl.

Other preferred compounds of formula I include those wherein R^5 is amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, acetylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-

C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, aminosulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylaminosulfonylamino(C_1-C_8)alkyl or ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminosulfonylamino(C_1-C_8)alkyl.

Other preferred compounds of formula I include those wherein R^5 is cyanoguanidino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heteroaryl(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkyl, amino(C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$amino(C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkyl or ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkyl.

Other preferred compounds of formula I include those wherein R^5 is (C_2-C_8)heterocycloalkylsulfonyl, amino(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$amino(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_8)heteroarylaminosulfonyl, ureido(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_8)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_8)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, cyanoguanidino(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_8)heterocycloalkylaminosulfonyl, Other preferred compounds of formula I include those wherein R^5 is halo(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, hydroxy(C_1-C_8)alkylureido, halo(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, halo(C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, aminosulfonyl, (C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminosulfonyl, hydroxy(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, and (C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkylaminosulfonyl.

Other preferred compounds of formula I include those wherein R^6 and R^7 are each independently halo, halo(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, hydroxy, aminocarbonyl, cyano, ureido, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino or glycinamino.

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 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.

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

Unless otherwise indicated, the alkyl, alkenyl and alkynyl 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.

(C_3-C_{10})Cycloalkyl when used herein refers to cycloalkyl groups containing zero to two levels of unsaturation such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, 1,3-cyclohexadiene, cycloheptyl, cycloheptenyl, bicyclo[3.2.1]octane, norbornanyl etc.

(C_2-C_9)Heterocycloalkyl when used herein refers to pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, thiopyranyl, aziridinyl, oxiranyl, methylenedioxyl, chromenyl, barbituryl, isoxazolidinyl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidinyl, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, piperidinyl, thiomorpholinyl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazinyl, morpholinyl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, tetrahydroazepinyl, piperazinyl, chromanyl, etc.

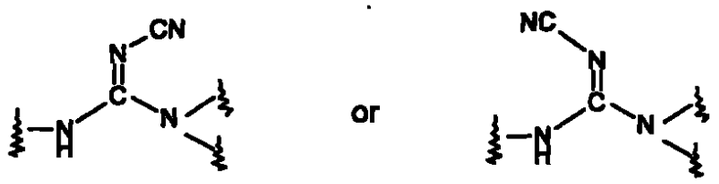
(C_2-C_8)Heteroaryl when used herein refers to furyl, thienyl, thiazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, 1,3,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,5-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, 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, thianaphthenyl, isothianaphthenyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, indolyl, indolizinyl, indazolyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, benzoxazinyl; etc.

Aryl when used herein refers to phenyl or naphthyl.

The term "ureido", as used herein, refers to an "amino-carbonyl-amino" moiety.

The term "acetyl", as used herein, refers to an "alkyl-carbonyl" moiety wherein alkyl is defined as above.

The term "cyanoguanidino", as used herein, refers to a functional group having the following formula



The term "(C_2-C_8)heterocycloalkyl(C=N-CN)amino", as used herein refers to a functional group having the following formula

wherein "HET" refers to a (C_2-C_8)heterocycloalkyl or (C_2-C_8)heteroaryl group and the nitrogen of said group is the place of attachment.

The term "mercapto", as used herein, refers to a "HS-" moiety.

The compounds of this invention include all conformational isomers (e.g., cis and trans isomers) and all optical isomers of compounds of the formula I (e.g., enantiomers and diastereomers), as well as racemic, diastereomeric and other mixtures of such isomers.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, recent onset type I diabetes, lupus, inflammatory bowel disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, vasculitis, acute and chronic inflammatory conditions, osteoarthritis, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress

Syndrome of infancy, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, allergic conditions, asthma, atopic dermatitis, infection associated with inflammation, viral inflammation, influenza, hepatitis, Guillian-Barre, chronic bronchitis, xeno-transplantation, chronic and acute transplantation tissue rejection, chronic and acute organ transplant rejection, atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity, granulomatous diseases, sarcoidosis, leprosy and tuberculosis and sequelae associated with certain cancers such as multiple myeloma. Compounds in this series may also limit the production of cytokines at inflammatory sites, including but not limited to TNF and IL-1, as a consequence of decreasing cell infiltration, providing benefit for diseases linked to TNF and IL-1, including congestive heart failure, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith, emphysema; HIV-1, HIV-2, HIV-3; cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (*Herpes zoster* and *Herpes simplex*). They may also provide benefit for the sequelae associated with infection where such infection induces production of detrimental inflammatory cytokines such as TNF e.g, fungal meningitis, joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, psoriatic arthritis, hepatic failure, bacterial meningitis, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, lyme disease, septic shock, cancer, trauma, and malaria in a mammal, preferably a human, comprising an amount of a compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof effective in treating or preventing such disorder or condition and a pharmaceutically acceptable carrier.

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

The present invention also relates to a method for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, recent onset type I diabetes, lupus, inflammatory bowel disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, vasculitis, acute and chronic inflammatory conditions, osteoarthritis, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, allergic conditions, asthma, atopic dermatitis, infection associated with inflammation, viral inflammation, influenza, hepatitis, Guillian-Barre, chronic bronchitis, xeno-transplantation, chronic and acute transplantation tissue rejection, chronic and acute organ transplant rejection, atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity, granulomatous diseases, sarcoidosis, leprosy and tuberculosis and sequelae associated with certain cancers such as multiple myeloma. Compounds in this series may also limit the production of cytokines at inflammatory sites, including but not limited to TNF and IL-1, as a consequence of decreasing cell infiltration, providing benefit for diseases linked

to TNF and IL-1, including congestive heart failure, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith, emphysema; HIV-1, HIV-2, HIV-3; cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (*Herpes zoster* and *Herpes simplex*). They may also provide benefit for the sequelae associated with infection where such infection induces production of detrimental inflammatory cytokines such as TNF e.g, fungal meningitis, joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, psoriatic arthritis, hepatic failure, bacterial meningitis, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, lyme disease, septic shock, cancer, trauma, and malaria in a mammal, preferably a human, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating or preventing such disorder or condition.

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

The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, recent onset type I diabetes, lupus, inflammatory bowel disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, vasculitis, acute and chronic inflammatory conditions, osteoarthritis, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of Infancy, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, allergic conditions, asthma, atopic dermatitis, infection associated with inflammation, viral inflammation, influenza, hepatitis, Guillian-Barre, chronic bronchitis, xeno-transplantation, chronic and acute transplantation tissue rejection, chronic and acute organ transplant rejection, atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity, granulomatous diseases, sarcoidosis, leprosy and tuberculosis and sequelae associated with certain cancers such as multiple myeloma. Compounds in this series may also limit the production of cytokines at inflammatory sites, including but not limited to TNF and IL-1, as a consequence of decreasing cell infiltration, providing benefit for diseases linked to TNF and IL-1, including congestive heart failure, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith, emphysema; HIV-1, HIV-2, HIV-3; cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (*Herpes zoster* and *Herpes simplex*). They may also provide benefit for the sequelae associated with infection where such infection induces production of detrimental inflammatory cytokines such as TNF e.g, fungal meningitis, joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, psoriatic arthritis, hepatic failure, bacterial meningitis, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, lyme disease, septic shock, cancer, trauma, and malaria in a mammal, preferably a human, comprising a CCR1

receptor antagonizing effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

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

The present invention also relates to a method for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, recent onset type I diabetes, lupus, inflammatory bowel disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, vasculitis, acute and chronic inflammatory conditions, osteoarthritis, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, allergic conditions, asthma, atopic dermatitis, infection associated with inflammation, viral inflammation, influenza, hepatitis, Guillian-Barre, chronic bronchitis, xeno-transplantation, chronic and acute transplantation tissue rejection, chronic and acute organ transplant rejection, atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity, granulomatous diseases, sarcoidosis, leprosy and tuberculosis and sequelae associated with certain cancers such as multiple myeloma. Compounds in this series may also limit the production of cytokines at inflammatory sites, including but not limited to TNF and IL-1, as a consequence of decreasing cell infiltration, providing benefit for diseases linked to TNF and IL-1, including congestive heart failure, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith, emphysema; HIV-1, HIV-2, HIV-3; cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (*Herpes zoster* and *Herpes simplex*). They may also provide benefit for the sequelae associated with infection where such infection induces production of detrimental inflammatory cytokines such as TNF e.g, fungal meningitis, joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, psoriatic arthritis, hepatic failure, bacterial meningitis, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, lyme disease, gastric

C_6)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, acetylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, aminocarbonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_2-C_6)heteroaryl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_2-C_6)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, hydroxy(C_1-C_6)alkylureido, (amino(C_1-C_6)alkylureido, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylureido, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylureido, (C_2-C_6)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylureido, (C_2-C_6)heteroaryl(C_1-C_6)alkylureido, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylureido, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylureido, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylureido, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylureido, acetylamino(C_1-C_6)alkylureido, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylureido, carboxy(C_1-C_6)alkylureido, halo(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, acetylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, aminosulfonylamino, (C_1-C_6)alkylaminosulfonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminosulfonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_2-C_6)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino (C_2-C_6)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, cyanoguanidino, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$cyanoguanidino, (C_2-C_6)heterocycloalkylcyanoguanidino, (C_2-C_6)heteroarylcyanoguanidino, (C_2-C_6)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, (C_2-C_6)heteroaryl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, amino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, hydroxy(C_1-C_6)alkylamino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylamino, carboxy(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylamino, (C_2-C_6)heteroaryl(C_1-C_6)alkylamino, acetylamino(C_1-C_6)alkylamino, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino, (C_6-C_{10})arylamino,

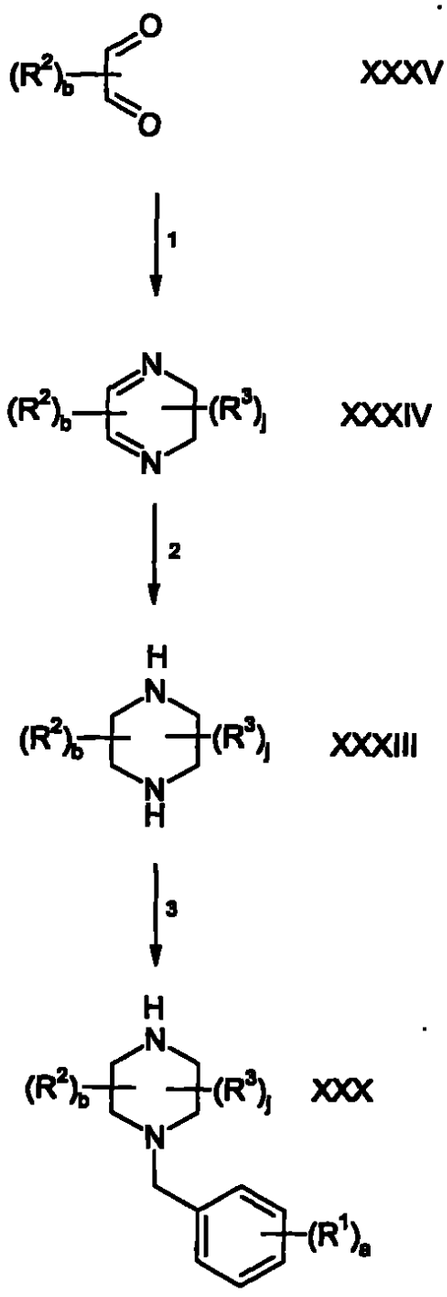
$(C_6$-$C_{10})$aryl$(C_1$-$C_8)$alkylamino, amino$(C_1$-$C_8)$alkylamino, $(C_2$-$C_8)$heterocycloalkylamino, $(C_2$-$C_8)$heteroarylamino, $(C_3$-$C_{10})$cycloalkyl$(C_1$-$C_8)$alkyl)amino, $(C_1$-$C_8)$alkylcarbonylamino, $(C_1$-$C_8)$alkoxycarbonylamino, $(C_2$-$C_8)$alkenylcarbonylamino, $(C_3$-$C_{10})$cycloalkylcarbonylamino, $(C_6$-$C_{10})$arylcarbonylamino, $(C_2$-$C_8)$heterocycloalkylcarbonylamino, halo$(C_1$-$C_8)$alkylcarbonylamino, $(C_1$-$C_8)$alkoxy$(C_1$-$C_8)$alkylcarbonylamino, $(C_1$-$C_8)$alkoxycarbonyl$(C_1$-$C_8)$alkylcarbonylamino, $((C_1$-$C_8)$alkylcarbonyl$)((C_1$-$C_8)$alkyl)amino, $((C_1$-$C_8)$alkoxycarbonyl$)((C_1$-$C_8)$alkyl)amino, $(C_1$-$C_8)$alkylsulfonylamino, $(C_3$-$C_{10})$cycloalkylamino, ureido, $(C_1$-$C_8)$alkylureido, $(C_6$-$C_{10})$arylureido, $((C_6$-$C_{10})$aryl$)_2$ureido, $(C_6$-$C_{10})$aryl$(C_1$-$C_8)$alkylureido, halo$(C_1$-$C_8)$alkylureido, $((C_1$-$C_8)$alkyl$)((C_6$-$C_{10})$aryl)ureido, $((C_1$-$C_8)$alkyl$)_2$ureido, halo$(C_1$-$C_8)$alkylcarbonylureido, glycinamido, $(C_1$-$C_8)$alkylglycinamido, aminocarbonylglycinamido, $(C_1$-$C_8)$alkoxy$(C_1$-$C_8)$alkylcarbonylglycinamido, (aminocarbonyl$)((C_1$-$C_8)$alkyl)glycinamido, $((C_1$-$C_8)$alkoxycarbonyl$(C_1$-$C_8)$alkylcarbonyl$)((C_1$-$C_8)$alkyl)glycinamido, $((C_1$-$C_8)$alkoxycarbonylamino$(C_1$-$C_8)$alkylcarbonyl)glycinamido, $(C_6$-$C_{10})$arylcarbonylglycinamido, $((C_6$-$C_{10})$arylcarbonyl$)((C_1$-$C_8)$alkyl)glycinamido, $((C_6$-$C_{10})$aryl$(C_1$-$C_8)$alkylaminocarbonyl)glycinamido, $(C_6$-$C_{10})$aryl$(C_1$-$C_8)$alkylaminocarbonyl$)((C_1$-$C_8)$alkyl)glycinamido, $(C_6$-$C_{10})$arylaminocarbonylglycinamido and $((C_6$-$C_{10})$arylaminocarbonyl$)((C_1$-$C_8)$alkyl)glycinamido.

R^{18} and R^{19} together with the nitrogen to which they are attached is selected from the group consisting of $(C_2$-$C_8)$heteroaryl$(C_1$-$C_8)$alkylamino, $(C_2$-$C_8)$heterocycloalkyl$(C_1$-$C_8)$alkylamino, $(C_1$-$C_8)$alkylsulfonylamino, $(C_1$-$C_8)$alkylsulfonylamino$(C_1$-$C_8)$alkylamino, ureido$(C_1$-$C_8)$alkylamino, $(C_1$-$C_8)$alkylureido$(C_1$-$C_8)$alkylamino, $((C_1$-$C_8)$alkyl$)_2$ureido$(C_1$-$C_8)$alkylamino, halo$(C_1$-$C_8)$alkylamino, aminosulfonyl$(C_1$-$C_8)$alkylamino, $(C_1$-$C_8)$alkylaminosulfonyl$(C_1$-$C_8)$alkylamino, carboxy$(C_1$-$C_8)$alkylamino, $(C_1$-$C_8)$alkoxycarbonyl$(C_1$-$C_8)$alkylamino, cyano$(C_1$-$C_8)$alkylamino, aminocarbonyl$(C_1$-$C_8)$alkylamino, acetylamino$(C_1$-$C_8)$alkylamino, (acetyl$)((C_1$-$C_8)$alkyl)amino$(C_1$-$C_8)$alkylamino, $(C_1$-$C_8)$alkoxycarbonylamino$(C_1$-$C_8)$alkylamino, $(C_2$-$C_8)$heterocycloalkyloxycarbonylamino$(C_1$-$C_8)$alkylamino, $(C_2$-$C_8)$heteroaryloxycarbonylamino$(C_1$-$C_8)$alkylamino, cyanoguanidino$(C_1$-$C_8)$alkylamino, $(C_1$-$C_8)$alkylcyanoguanidino$(C_1$-$C_8)$alkylamino, $((C_1$-$C_8)$alkyl$)_2$cyanoguanidino$(C_1$-$C_8)$alkylamino, $(C_1$-$C_8)$alkylsulfonylamino$(C_1$-$C_8)$alkylamino, ureido$(C_1$-$C_8)$alkylamino, $(C_1$-$C_8)$alkylureido$(C_1$-$C_8)$alkylamino, $((C_1$-$C_8)$alkyl$)_2$ureido$(C_1$-$C_8)$alkylamino, aminocarbonyloxy$(C_1$-$C_8)$alkylamino, acetylamino$(C_1$-$C_8)$alkylcarbonylamino, (acetyl$)((C_1$-$C_8)$alkyl)amino$(C_1$-$C_8)$alkylcarbonylamino, aminocarbonyl$(C_1$-$C_8)$alkylcarbonylamino, $(C_1$-$C_8)$alkylaminocarbonyl$(C_1$-$C_8)$alkylcarbonylamino, $((C_1$-$C_8)$alkyl$)_2$aminocarbonyl$(C_1$-$C_8)$alkylcarbonylamino, ureido$(C_1$-$C_8)$alkylcarbonylamino, $(C_1$-$C_8)$alkylureido$(C_1$-$C_8)$alkylcarbonylamino, $((C_1$-$C_8)$alkyl$)_2$ureido$(C_1$-$C_8)$alkylcarbonylamino, $(C_1$-$C_8)$alkoxycarbonylamino$(C_1$-$C_8)$alkylcarbonylamino, aminosulfonyl$(C_1$-$C_8)$alkylcarbonylamino, hydroxy$(C_1$-$C_8)$alkylamino$(C_1$-$C_8)$alkylcarbonylamino, $(C_1$-$C_8)$alkoxy$(C_1$-$C_8)$alkylamino$(C_1$-$C_8)$alkylcarbonylamino, $(C_2$-

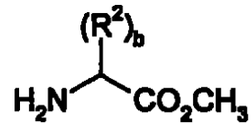
C_8)heterocycloalkyloxycarbonylamino, (C_2-C_8)heteroarylcarbonylamino(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_2-C_8)heterocycloalkylcarbonylamino(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, cyanoguanidino(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, cyano(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_1-C_8)alkylcarbonylamino(C_1C_8)alkylamino-carbonylamino, amino(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl amino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$amino(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino, carboxy(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl amino, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino, (C_1-C_8) alkylcarbonylamino(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl amino(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino, (C_2-C_8)heterocycloalkyloxycarbonyl amino(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino, (C_2-C_8)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino, ureido(C_1-C_8)alkylureido, (C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkylureido, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_8)alkylureido, cyanoguanidino(C_1-C_8)alkylureido, amino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$amino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, acetylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (acetyl)((C_1-C_8)alkyl)amino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, ureido(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, cyanoguanidino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$(cyanoguanidino)(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_2-C_8)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_2-C_8)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, aminosulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylaminosulfonylamino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminosulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, cyanoguanidino, (C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino), ((C_1-C_8)alkyl)$_2$(cyanoguanidino), (C_2-C_8)heterocycloalkyl(cyanoguanidino), (C_2-C_8)heterocycloalkyl(cyanoguanidino), (C_2-C_8)heteroaryl(cyanoguanidino), (C_2-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino), (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino), amino(C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino), (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino), ((C_1-C_8)alkyl)$_2$amino(C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino), aminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino), (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino), ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl(cyanoguanidino), (C_2-C_8)heterocycloalkyl, amino(C_1-C_8)alkylamino, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkylamino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$amino(C_1-C_8)alkylamino, (C_2-C_8)heteroarylamino, ureido(C_1-C_8)alkylamino, (C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkylamino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_8)alkylamino, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylamino, (C_2-C_8)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylamino, (C_2-C_8)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylamino, aminocarbonyl(C_1-

C_8)alkylamino, cyanoguanidino(C_1-C_8)alkylamino, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_8)alkylamino, (C_2-C_8)heterocycloalkylamino, (C_1-C_8)alkylcarbonylamino, halo(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino, ureido, (C_1-C_8)alkylureido, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$ureido, amino, (C_1-C_8)alkylamino, (C_3-C_{10})cycloalkylamino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$amino, hydroxy(C_1-C_8)alkylamino, (C_6-C_{10})arylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylamino, (C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino, ((C_1-C_8)alkylcarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)amino, (C_3-C_{10})cycloalkyl(C_1-C_8)alkyl)amino, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_8)alkoxycarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)amino, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_8)alkylsulfonyl)((C_1-C_8)alkyl)amino, (C_6-C_{10})arylsulfonylamino, ((C_6-C_{10})arylsulfonyl)((C_1-C_8)alkyl)amino, (C_2-C_8)heterocycloalkylamino, (C_2-C_8)heteroarylamino, halo(C_1-C_8)alkylamino, (C_6-C_{10})arylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylamino, (aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylamino, ((C_1-C_8)alkylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkylamino, (carboxy(C_1-C_8)alkyl)amino, ((C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkylamino, (amino(C_1-C_8)alkyl)amino, (hydroxy(C_1-C_8)alkylamino, ureido, (C_1-C_8)alkylureido, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$ureido, (C_6-C_{10})arylureido, (C_6-C_{10})aryl)$_2$ureido, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylureido, halo(C_1-C_8)alkylureido, (halo(C_1-C_8)alkyl)((C_1-C_8)alkyl)ureido, ((C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkyl)ureido, and glycinamido.

PREPARATION A

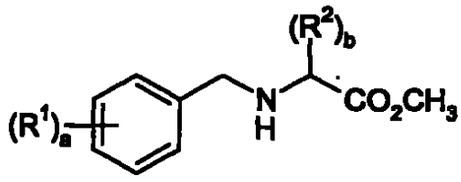


PREPARATION B



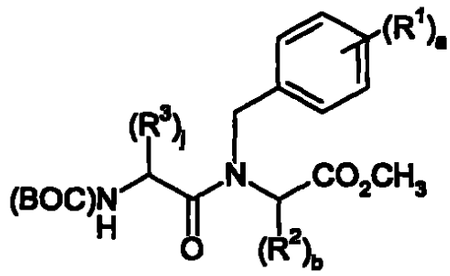
XXII

1



XXI

2



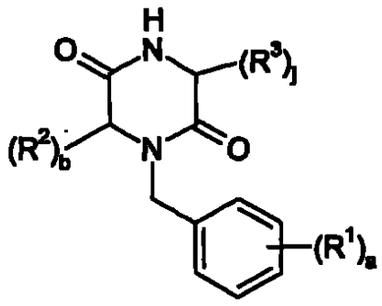
XX

3

XIX

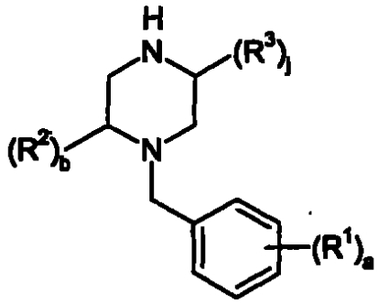
5

PREPARATION B (Con't)



XIX

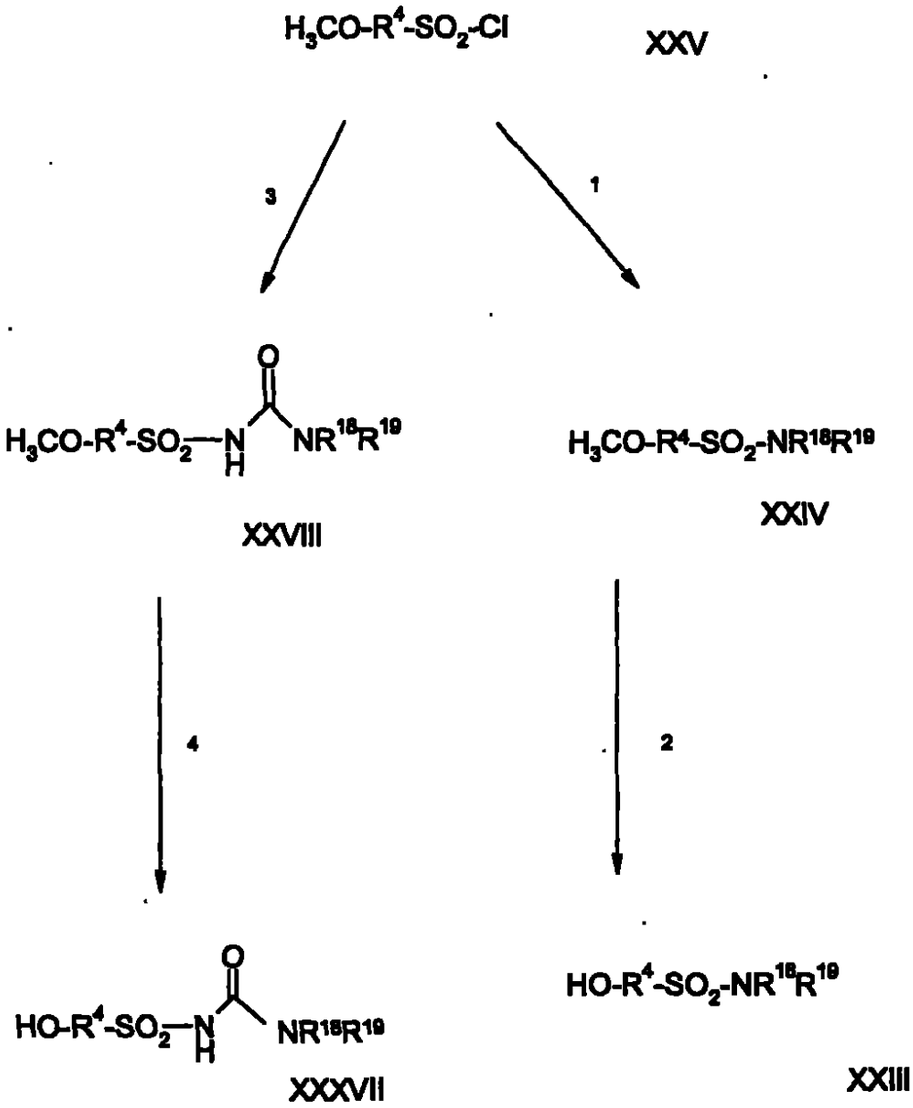
4



XVIII

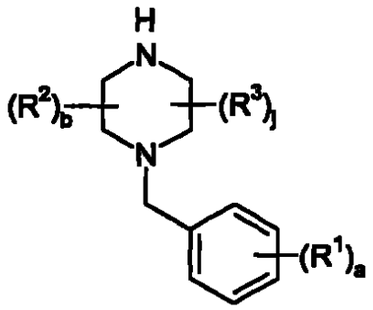
5

PREPARATION C



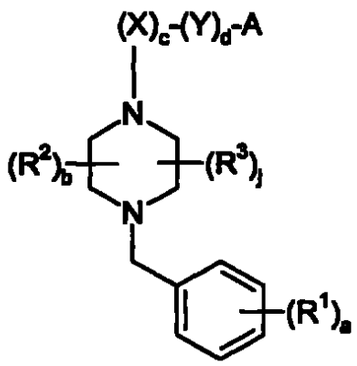
A2

SCHEME 1



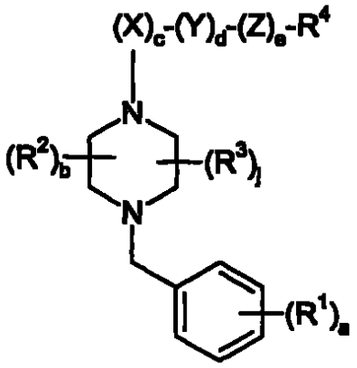
XXX

1



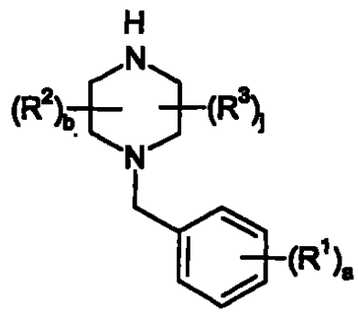
X

2

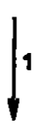


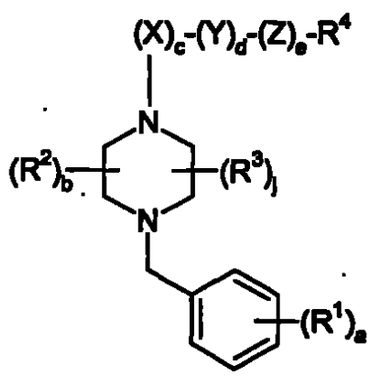
I

SCHEME 2



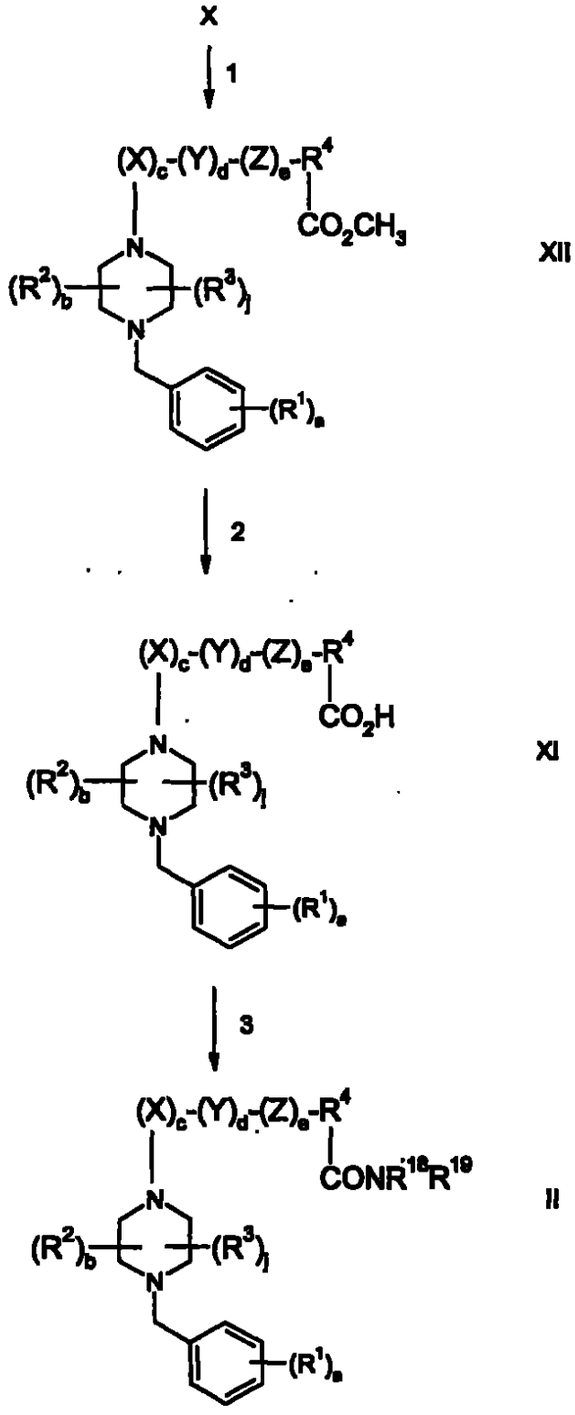
XXX





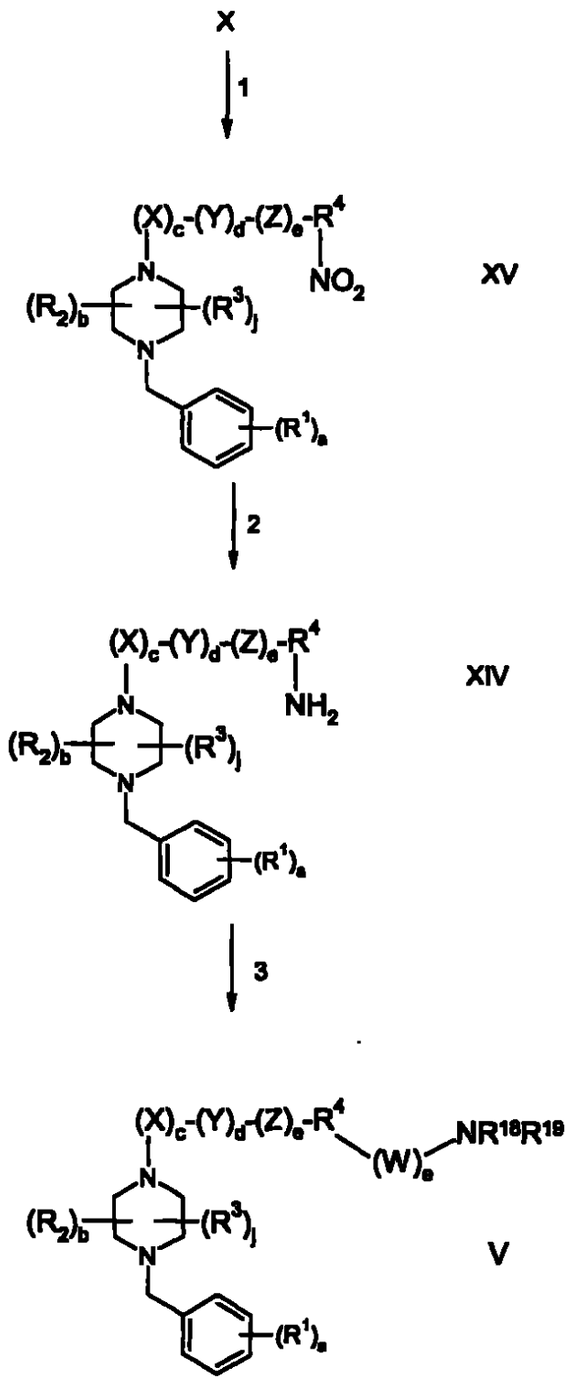
I

SCHEME 3

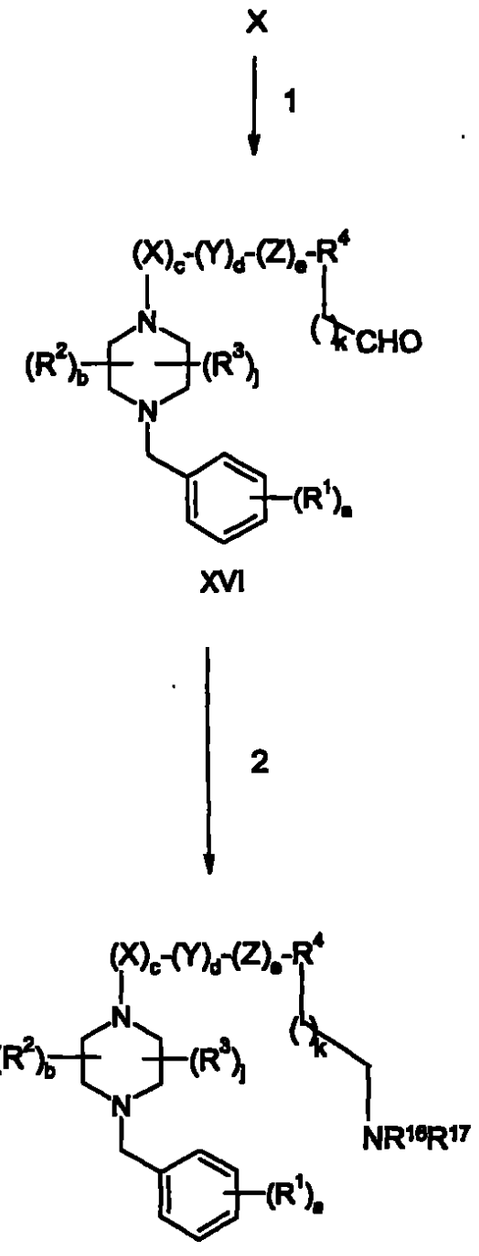

X
1
(X)c-(Y)d-(Z)e-R4
CO2CH3
XII
(R2)b
(R3)j
(R1)a
2
(X)c-(Y)d-(Z)e-R4
CO2H
XI
3
(X)c-(Y)d-(Z)e-R4
CONR18R19
II

45

SCHEME 4

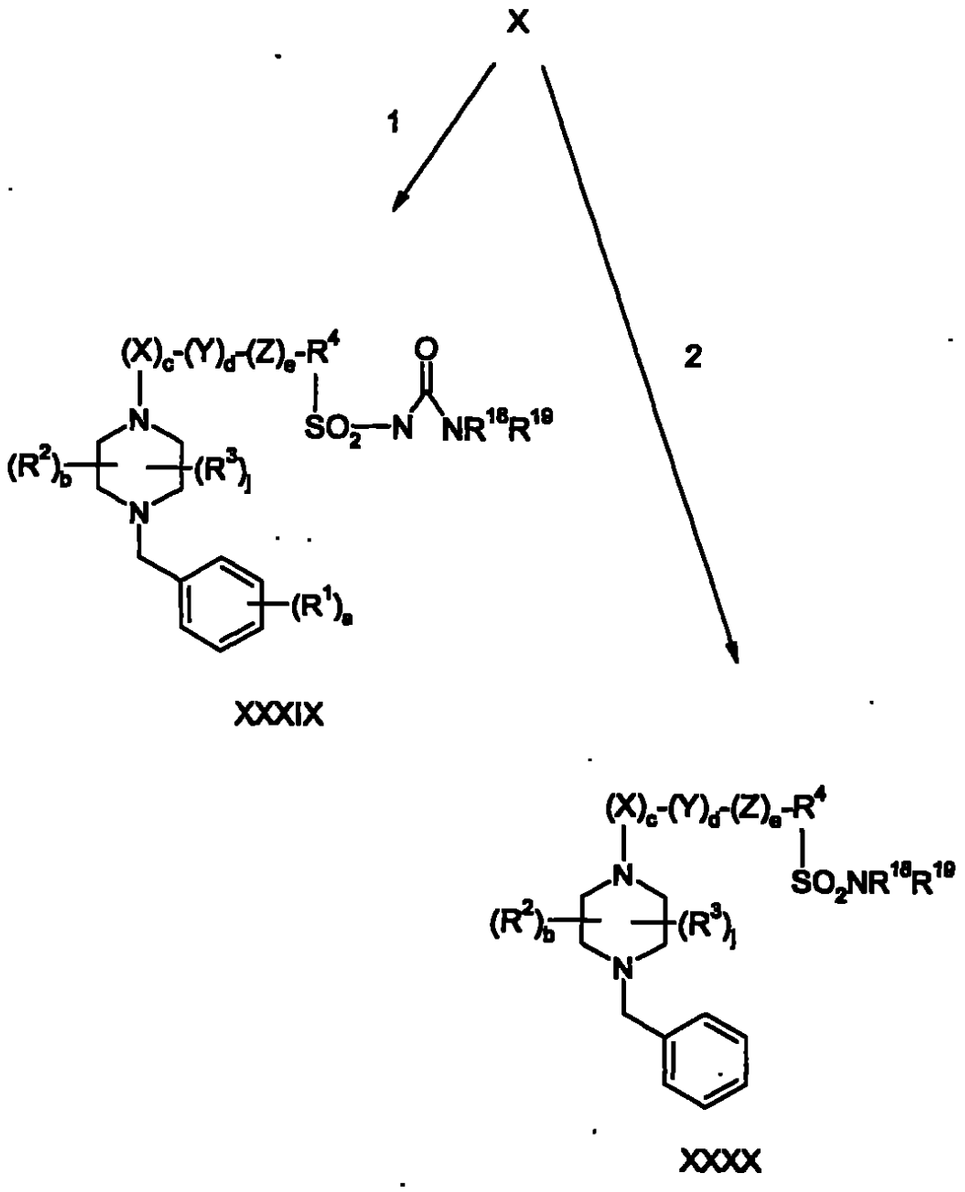

X
1
(X)c-(Y)d-(Z)e-R4
NO2
(R2)b
(R3)j
(R1)a
XV
2
(X)c-(Y)d-(Z)e-R4
NH2
XIV
3
(X)c-(Y)d-(Z)e-R4
(W)e
NR18R19
V

SCHEME 5

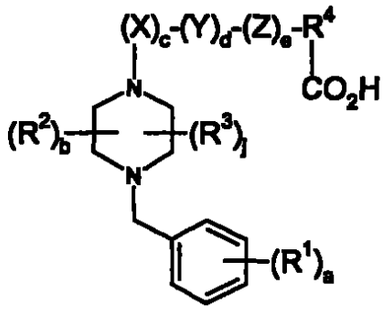

X
1
(X)c-(Y)d-(Z)e-R4
N
(R2)b
(R3)j
N
(CH2)k CHO
(R1)a
XVI
2
(X)c-(Y)d-(Z)e-R4
N
(R2)b
(R3)j
N
(CH2)k
NR16R17
(R1)a
VII

5

SCHEME 6


X
1
2
$(X)_c$-$(Y)_d$-$(Z)_e$-R^4
SO_2—N
O
$NR^{18}R^{19}$
$(R^2)_b$
$(R^3)_j$
N
$(R^1)_a$
XXXIX
$(X)_c$-$(Y)_d$-$(Z)_e$-R^4
$SO_2NR^{18}R^{19}$
XXXX

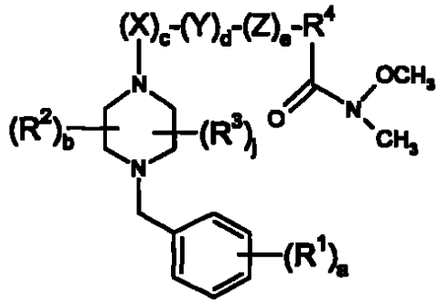
SCHEME 7



XXXVI

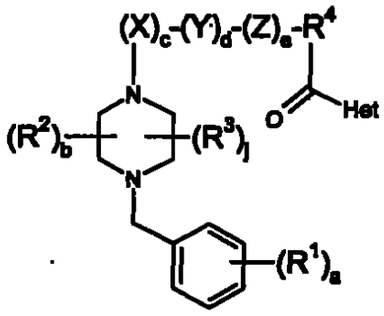
VIII

1



XXXII

2

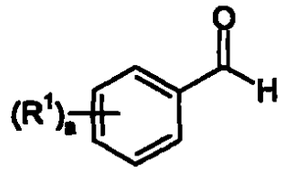


XXXI

In reaction 1 of Preparation A, the compound of formula XXXV, wherein b is 0, 1 or 2, is converted to the corresponding compound of formula XXXIV by reacting XXXV with an ethyldiamine compound of the formula, $(R^3)_j$-ethyldiamine, in the presence of an aprotic solvent, such as diethylether. The reaction mixture is heated to reflux for a time period between about 1 hour to about 12 hours.

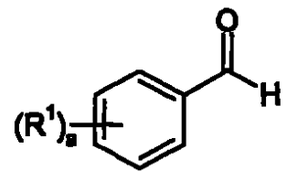
In reaction 2 of Preparation A, the compound of formula XXXIV is converted to the corresponding compound of formula XXXIII by reducing XXXIV with a reducing agent, such as sodium borohydride, in a refluxing protic solvent, such as ethanol.

In reaction 3 of Preparation A, the compound of formula XXXIII is converted to the corresponding compound of formula XXX by reacting XXXIII with a benzaldehyde compound of the formula



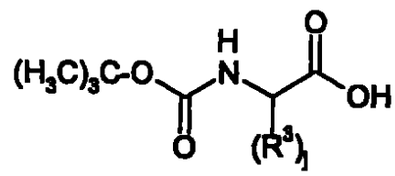
in the presence of a base, such as triethylamine, and a reducing agent, such as sodium triacetoxyborohydride, in an aprotic solvent, such as 1,2-dichloroethane. The reaction mixture is stirred at room temperature for a time period between about 1 hour to about 4 hours, preferably about 2 hours.

In reaction 1 of Preparation B, the compound of formula XXII, wherein b is 0, 1 or 2, is converted to the corresponding compound of formula XXI by reacting XXIII with a benzaldehyde compound of the formula



in the presence of a base, such as triethylamine, a reducing agent, such as sodium borohydride and an aprotic solvent, such as 1,2-dichloroethane. The reaction is stirred, at room temperature, for a time period between about 1 hour to about 4 hours, preferably about 2 hours.

In reaction 2 of Preparation B, the compound of formula XXI is converted to the corresponding compound of formula XX by first reacting a compound of the formula



wherein j is 0, 1 or 2, with 4-methyl morpholine and isobutylchloroformate in the presence of a polar aprotic solvent, such as tetrahydrofuran, followed by reacting the intermediate so formed with the compound of formula XXI. The reaction mixture, so formed, is stirred overnight at room temperature.

In reaction 3 of Preparation B, the compound of formula XX is converted to the corresponding piperizine-2,5-dione compound of formula XIX by treating XX with trifluoroacetic acid in the presence of a polar aprotic solvent, such as methylene chloride. The reaction is stirred, at room temperature, for a time period between about 1 hour to about 4 hours, preferably about 2 hours.

In reaction 4 of Preparation B, the compound of formula XIX is converted to the corresponding compound of formula XVIII by reducing XIX with a reducing agent, such as lithium aluminum hydride. The reaction is conducted at a temperature between about -10°C to about 10°C, preferably about 0°C, for a time period between about 10 minutes to about 90 minutes, preferably about 40 minutes.

In reaction 1 of the Preparation C, the compound of formula XXV is converted to the corresponding compound of formula XXIV by reacting XXV with an amine of the formula, $NHR^{18}R^{19}$, wherein R^{18} and R^{19} are each independently selected from hydrogen, a nitrogen containing (C_2-C_9)heterocycloalkyl or (C_2-C_9)heteroaryl group, or (C_1-C_8)alkyl optionally substituted by hydroxy, aminocarbonyl, (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$carbonyl, carboxy, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino, aminosulfonyl, (C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminosulfonyl, (C_6-C_{10})alkoxy, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl, (C_1-C_8)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_8)alkylcarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)amino, cyano, ureido, (C_1-C_8)alkylureido, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$ureido, cyanoguanidino, (C_1-C_8)alkylcyanoguanidino and ((C_1-C_8)alkyl)$_2$cyanoguanidino, or R^{18} and R^{19} are taken together with the nitrogen to which they are attached to form a (C_2-C_9)heteroaryl or (C_2-C_9)heterocycloalkyl group, in the presence of a polar aprotic solvent, such as methylene chloride. The reaction mixture is stirred, at room temperature, for a time period between about 1 hour to about 24 hours, preferably about 12 hours.

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

In reaction 3 of Preparation C, the compound of formula XXV is converted to the corresponding compound of formula XXXVIII by reacting XXV with sodium cyanate in the presence of pyridine and a polar aprotic solvent, such as acetonitrile. The reaction is stirred, at room temperature, for a time period between about 2 hours to about 18 hours, preferably

about 10 hours. An amine of the formula, H_2N-C(O)-$NR^{18}R^{19}$, is then added and the reaction mixture so formed is stirred, at room temperature, for a time period between about 2 hours to about 24 hours, preferably about 8 hours.

In reaction 4 of Preparation C, the compound of formula XXXVIII is converted to the corresponding compound of formula XXXVII according to the procedure described above in reaction 2 of Preparation C.

In reaction 1 of Scheme 1, the compound of formula XXX is converted to the corresponding compound of formula X by reacting XXX with a compound of the formula, A-$(X)_c$-$(Y)_d$-A, wherein A is chloro or bromo, in the presence of a base, such as triethylamine, and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride. The reaction is stirred at a temperature between about –10°C to about 10°C, for a time period between about 15 minutes to about 90 minutes, preferably about 30 minutes.

In reaction 2 of Scheme 1, the compound of formula X is converted to the corresponding compound of formula I by reacting X with a compound of the formula, H-$(Z)_e$-R^4 wherein e is 1 and Z is oxygen, in the presence of potassium carbonate, potassium iodide and an aprotic solvent, such as butanone. The reaction is heated to reflux for a time period between about 4 hours to about 8 hours, preferably about 6 hours.

In reaction 1 of Scheme 2, the compound of formula XXX is converted to the corresponding compound of formula I by reacting XXX with a compound of the formula, A-$(X)_c$-$(Y)_d$-$(Z)_e$-R^4, wherein A is chloro or bromo, in the presence of a base, such as triethylamine, and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride. The reaction is stirred at a temperature between about –10°C to about 10°C, for a time period between about 15 minutes to about 90 minutes, preferably about 30 minutes.

In reaction 1 of Scheme 3, the compound of formula X is converted to the corresponding compound of formula XII according to the procedure described above in reaction 2 of Scheme 1.

In reaction 2 of Scheme 3, the compound of formula XII is converted to the corresponding compound of formula XI by reacting XII with lithium hydroxide monohydrate in the presence of methanol, tetrahydrofuran and water. The reaction mixture is stirred overnight at room temperature.

In reaction 3 of Scheme 3, the compound of formula XI is converted to the corresponding compound of formula II, by reacting XI with an amine, in the presence of 4-dimethylaminopyridine, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimine and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride. The resulting reaction mixture is stirred overnight at room temperature.

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

In reaction 2 of Scheme 4, the compound of formula XV is converted to the corresponding compound of formula XIV by hydrogenating XV in the presence of a catalyst, such as platinum on carbon, and a polar protic solvent, such as ethanol. The reaction is carried out under a pressure between about 30 psi to about 40 psi, preferably about 35 psi, for a time period between about 15 minutes to about 1 hour, preferably 30 minutes.

In reaction 3 of Scheme 4, for urea formation, the compound of formula XIV is converted to the corresponding compound of formula V by first reacting XIV with 4-nitrophenyl chloroformate in the presence of a base, such as pyridine, and a polar aprotic solvent, such as methlyene chloride, followed by reacting the intermediate so formed with an amine. The reaction mixture, so formed, is allowed to stir overnight at room temperature. For sulfonamide formation, the compound of formula XIV is reacted with a sulfonyl chloride compound of the formula, R^{16}-Cl, in the presence of a base, such as triethylamine, and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride. The reaction is stirred overnight at ambient temperature. For cyanoguanidine formation, the compound of formula XIV is first treated with sodium hydride in an aprotic solvent, such as tetrahydrofuran, followed by reacting, the intermediate so formed with dimethyl-N-cyanodithio iminocarbonate. The reaction mixture so formed is heated to reflux overnight. The N-cyano-S-methyl-isothiourea intermediate is then reacted with an amine in the presence of a polar protic solvent, such as methanol. For amide formation, the compound of formula XIV is reacted with an acid, such as 3-tert-butoxycarbonylaminopropionic acid in the presence of N-methylmorpholine, O-benzotriazole-1-yl-N,N,N′, N′-tetramethyluronium hexafluorophosphate and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride.

In reaction 1 of Scheme 5, the compound of formula X is converted to the corresponding compound of formula XVI, wherein k is 0, 1, 2, 3 or 4, according to the procedure described above in reaction 2 of Scheme 1.

In reaction 2 of Scheme 5, the compound of formula XVI is converted to the corresponding compound of formula VII by reacting XVI with an amine of the formula, R^{16} $R^{17}N$, wherein R^{16} and R^{17} are each indepenently hydrogen, a nitrogen containing (C_2-C_9)heterocycloalkyl or (C_2-C_9)heteroaryl group, or (C_1-C_8)alkyl optionally substituted by hydroxy, aminocarbonyl, (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$carbonyl, carboxy, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino, aminosulfonyl, (C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminosulfonyl, (C_6-C_{10})alkoxy, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl, (C_1-C_8)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_8)alkylcarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)amino, cyano, ureido, (C_1-C_8)alkylureido, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$ureido, cyanoguanidino, (C_1-C_8)alkylcyanoguanidino and ((C_1-

C_6)alkyl)$_2$cyanoguanidino, in the presence of a 10:1 ratio solution of dichloroethane/acetic acid. The reaction mixture is stirred, at room temperature, for a time period between about 30 minutes to about 2 hours, preferably about 1 hour. A reducing agent, such as sodium cyanoborohydride is than added to the mixture and the reaction is allowed to stir overnight at room temperature. When R^{16} and/or R^{17} is/are hydrogen, the compound of formula VII may further be reacted according to the procedure described above in reaction 3 of Scheme 4, to provide ureas, sulfonamides, cyanoguanidinos, or amides.

In reaction 1 of Scheme 6, the compound of formula X is converted to the corresponding compound of formula XXXIX according to the procedure described above in reaction 2 of Scheme 1.

In reaction 2 of Scheme 6, the compound of formua X is converted to the corresponding compound of formula XXXX according to the procedure described above in reaction 2 of Scheme 1.

In reaction 1 of Scheme 7, the acid compound of formula XXXVI is converted to the corresponding compound of formula XXXII by treating XXXVI with thionyl chloride neat or in an aprotic solvent, at room temperature, for a time period between about 1 hour to about 24 hours, preferably 1 hour. The acid chloride so formed is dissolved in a polar aprotic solvent with a compound of the formula, $(H_3CO)(H_3C)NH{\cdot}HCl$, in the presence of an amine base, such as triethylamine. The reaction mixture is stirred, at room temperature, for a time period between about 1 hour to about 48 hours, preferably about 12 hours.

In reaction 2 of Scheme 7, the amide compound of formula XXXII is converted to the corresponding compound of formula XXXI by reacting XXXII with a (C_2-C_9)heteroaryl lithium reagent in the presence of a polar aprotic solvent at a temperature between about –100°C to room temperature, preferably about –78°C. The resulting reaction mixture is stirred for a time period between about 1 hour to about 24 hours, preferably about 12 hours, at a temperature between about –78°C to about 50°C, preferably about 20°C.

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).

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

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.

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 pamoate [i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)] salts.

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.

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 Guillian-Barre), chronic bronchitis, xeno-transplantation, transplantation tissue rejection,

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

Chemotaxis Assay:

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 (BioWhittiker Inc.) tissue culture medium supplemented with 1 mg/ml of bovine serum albumin. Briefly, MIP-1α (Peprotech, Inc., P.O. Box 275, Rocky Hill NJ) or other test agonists, were placed into the 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-1α 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 together with various concentrations of the test compound. Compound dilutions can be prepared using standard serological techniques and are mixed with cells prior to adding to the chamber.

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

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

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

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

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

All of the compounds of the invention that were tested had IC_{50} of less than 25μM, in the Chemotaxis assay.

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

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

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

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

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

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

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

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

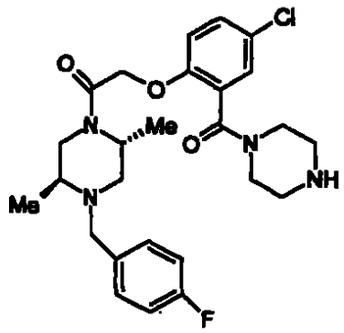
The active agents can be formulated for sustained delivery according to methods well known to those of ordinary skill in the art. Examples of such formulations can be found in United States Patents 3,538,214, 4,060,598, 4,173,626, 3,119,742, and 3,492,397.

The compounds of the invention can also be utilized in combination therapy with, but not limited to, other therapeutic agents such as with T-cell immunosuppressant agents such as rapamycin cyclosporin A and FK-506, with steroid sparing agents such as Cellcept®, 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. 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 5989®, utilizing chemical ionization (ammonium), 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. The names for the compounds of the invention were created by the Autonom 2.0 PC-batch version from Beilstein Informationssysteme GmbH (ISBN 3-89536-976-4).

Example 1



(2R,5S)-2-[4-Chloro-2-(piperazine-1-carbonyl)-phenoxy]-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-ethanone

(R)-2-(4-Fluoro-benzylamino)-propionic acid methyl ester

To a solution of (R)-2-amino-propionic acid methyl ester hydrochloride (25 g, 179 mmol) and 4-fluorobenzaldehyde (23 ml, 215 mmol) in 1,2-dichloroethane (200 ml) was added triethylamine (25 ml, 179 mmol). The resulting mixture was stirred for two hours at ambient temperature followed by addition of sodium acetoxyborohydride (57 g, 268 mmol) in four portions. The resulting mixture was stirred overnight at ambient temperature. The reaction was neutralized with dilute aqueous sodium hydroxide solution and extracted with dichloromethane (2X). The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Chromatography on silica gel gave the title compound (34.4 g, 91% yield).

(2R,5S)-2-[(2-tert-Butoxycarbonylamino-propionyl)-(4-fluoro-benzyl)-amino]-propionic acid methyl ester

To a solution of (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-propionic acid (37 g, 195 mmol) in dry tetrahydrofuran (250 ml) at 0 °C was added 4-methyl morpholine (21.5 ml, 195 mmol) followed by isobutylchloroformate (25.3 ml, 195 mmol). The reaction was allowed to warm to ambient temperature and stirred for two hours. This was followed by the addition of (S)-2-(4-fluoro-benzylamino)-propionic acid methyl ester (34.4 g, 162 mmol). The resulting mixture was stirred overnight at ambient temperature. The reaction mixture was filtered through a pad of celite and the filter cake was washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated in vacuo, diluted with ethyl acetate and washed with water and brine. The organics were

dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Chromatography on silica gel gave the title compound (43.2 g, 70% yield).

(2R,5S)-1-(4-Fluoro-benzyl)-3,6-dimethyl-piperazine-2,5-dione

To a solution of (2R,5S)-2-[(2-tert-butoxycarbonylamino-propionyl)-(4-fluoro-benzyl)-amino]-propionic acid methyl ester (43 g, 382 mmol) in dichloromethane (120 ml) at 0 °C was added trifluoroacetic acid (60 ml). The reaction was allowed to warm to ambient temperature and stirred for 2 hours. The reaction was cooled to 0 °C and slowly quenched by addition of 3N aqueous sodium hydroxide until basic. The resulting mixture was extracted with dichloromethane (2X). The combined organics were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give the title compound (22 g, 78% yield).

(2R, 5S)-1-(4-Fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazine

To a solution of (2R, 5S)-1-(4-fluoro-benzyl)-3,6-dimethyl-piperazine-2,5-dione (22 g, 87.9 mmol) in dry tetrahydrofuran (160 ml) at 0 °C was added a solution of lithium aluminum hydride (1M in tetrahydrofuran, 373 ml, 373 mmol) dropwise over 40 minutes. The reaction mixture was then refluxed for 4 hours, cooled to ambient temperature and slowly quenched with water. The resulting mixture was filtered through a pad of celite and the filter cake was washed with ethyl acetate. The filtrate was then concentrated, diluted with ethyl acetate and washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate. The organic layer was separated, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give the title compound (17.7 g, 91% yield).

(2R, 5S)-2-Chloro-1- [4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-ethanone

To a solution of (2R, 5S)-1-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazine (2.5 g, 11.25mmmol) in dry dichloromethane (11 ml) at 0 °C was added triethylamine (1.57 ml, 11.2 mmol) followed by chloroacetyl chloride (0.858 ml, 11.2 mmol). The resulting reaction mixture was stirred for 30 minutes. The reaction was then filtered through a pad of celite, washed with dichloromethane and the resulting filtrate was concentrated to give a yellow oil. Chromatography on silica get gave the title compound (2.84 g, 86% yield).

(2R, 5S)-5-Chloro-2-[2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzoic acid methyl ester

To a solution of (2R, 5S)-2-chloro-1- [4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-ethanone (2.75 g, 9.2 mmol) in butanone (50 ml) was added methyl 5-chloro-2-hydroxybenzoate (1.55 g, 9.2 mmol), potassium carbonate (2.54 g, 18.4 mmol) and potassium iodide (1.52 g, 9.2 mmol). The resulting mixture was stirred at reflux for 6 hours. The reaction was then cooled, diluted with ethyl acetate, and washed with brine. The organics were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give an orange oil. Chromatography on silica gel gave the title compound (4.1 g, 100% yield).

(2R, 5S)-5-Chloro-2-[2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoic acid

To a solution of (2R, 5S)-5-chloro-2-[2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoic acid methyl ester (4.12 g, 9.18 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml), methanol (10 ml) and water (4 ml) was added lithium hydroxide monohydrate (1.93 g, 45.9 mmol). The resulting mixture was stirred overnight at ambient temperature. The reaction was then concentrated, diluted with 1N hydrochloric acid and extracted with dichloromethane (2X). The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to give a white foam. Trituration in dichloromethane and diethyl ether gave the title compound (1.38 g, 35% yield).

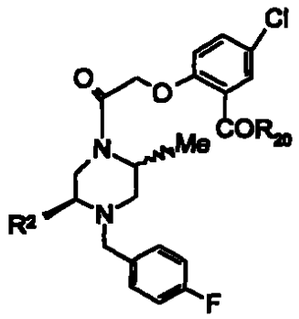
(2R, 5S)-4-(5-Chloro-2-[2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

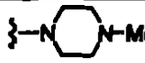
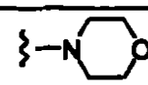
To a solution of (2R, 5S)-5-chloro-2-[2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoic acid (0.10 g, 0.212 mmol) in dichloromethane (4 ml) was added 4-dimethylaminopyridine (0.039 g, 0.318 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.061 g, 0.318 mmol) and *tert*-butyl 1-piperazinecarboxylate (0.041 g, 0.222 mmol). The resulting mixture was stirred overnight at ambient temperature. It was then diluted with dichloromethane and washed with brine. The organics were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to give a clear oil. Chromatography on silica gel gave the title compound (0.110 g, 85% yield).

(2R, 5S)-2-[4-Chloro-2-(piperazine-1-carbonyl)-phenoxy]-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-ethanone

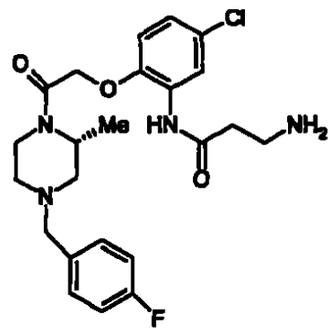
To a solution of (2R, 5S)-4-(5-chloro-2-[2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzoyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.110 g, 0.182 mmol) in dichloroethane (10 ml) wass added trifluoroacetic acid (5 ml). The reaction was stirred for two hours at ambient temperature. The reaction was then diluted with dichloromethane and washed with 1N aqueous sodium hydroxide. The organics were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to give the title compound (0.080 g, 87% yield).

The title compounds for Examples 2 – 12 were prepared by a method analogous to that described in Example 1.



Example	R^{20}	R^2
2		Me
3		Me
4		H
5		H
6		H
7		H
8		H
9		H
10	$-NHSO_2Me$	Me
11	$-NH-(CH_2)_2-NHSO_2CH_3$	CH_3
12	$-NH-(CH_2)_2-NHC(O)NH_2$	CH_3

Example 13



(2R)-3-Amino-N-(5-chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2-methyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-propionamide

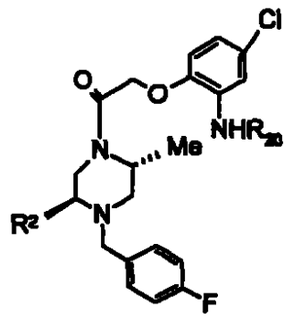
[2-(5-Chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2-methyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester

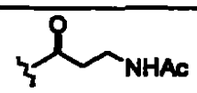
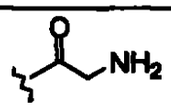
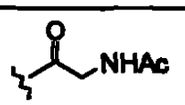
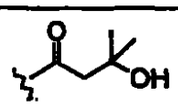
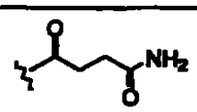
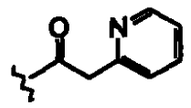
To a solution of 2-(2-amino-4-chloro-phenoxy)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-2-methyl-piperazin-1-yl]-ethanone (0.066 g, 0.17 mmol) in methylene chloride (2 mL) at ambient temperature was added N-methylmorpholine (0.025 mL, 0.23 mmol), 3-tert-butoxycarbonylamino-propionic acid (0.044 g, 0.23 mmol) and O-benzotriazole-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (0.076 g, 0.20 mmol). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 60 hours, then concentrated. Radial chromatography (2 mm plate) gave the title compound (0.114 g)

(2R)-3-Amino-N-(5-chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2-methyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-propionamide

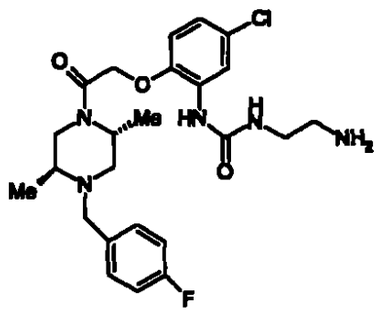
To a solution of [2-(5-chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2-methyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (0.110 g, 0.2 mmol) in methylene chloride (3 mL) was added trifluoroacetic acid (0.50 mL). The reaction was stirred for 2 hours at ambient temperature then diluted with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate. The mixture was extracted with methylene chloride and the combined organics were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give the title compound (0.069 g)

The title compounds for Examples 14 – 19 were prepared by a method analogous to that described in Example 13.



Example	R^{20}	R^2
14		H
15		H
16		H
17		H
18		H
19		H

Example 20



(2R,5S)-1-(2-Amino-ethyl)-3-(5-chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-urea

(2R, 5S)-2-(4-Chloro-2-nitro-phenoxy)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-ethanone

To a solution of (2R, 5S)-5-chloro-2-[2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzoic acid methyl ester (1.0 g, 3.35 mmol) in butanone (35 ml) was added 2-nitro-4-chlorophenol (0.639 g, 3.69 mmol), potassium carbonate (0.925 g, 6.7mmol) and potassium iodide (0.556 g, 3.35 mmol). The reaction mixture was heated at reflux overnight. The reaction mixture was then cooled, diluted with water and extracted with ethyl acetate. The combined organics were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to give an orange oil. Chromatography on silica gel gave the title compound (1.35 g, 93% yield).

(2R, 5S)-2-(2-Amino-4-chloro-phenoxy)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-ethanone

To a solution of (2R, 5S)-2-(4-chloro-2-nitro-phenoxy)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-ethanone (2.2 g, 5.05 mmol) in ethanol (50 ml) in a par bottle was added 5% platinum on carbon (2.2 g). The reaction mixture was subjected to hydrogen gas (35 psi) for thirty minutes. The reaction mixture was filtered through celite and washed with ethanol. The filtrate was concentrated to give a tan foam. Chromatography on silica gel gave the title compound (1.42 g, 70% yield).

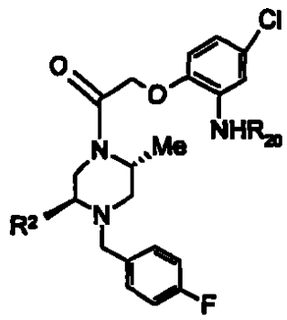
(2R, 5S)-(5-Chloro-2-[2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-carbamic acid 4-nitro-phenyl ester

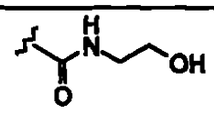
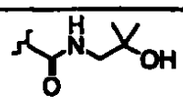
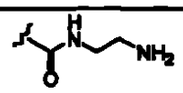
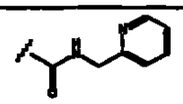
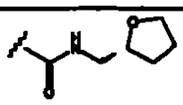
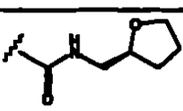
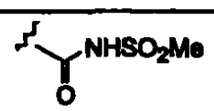
To a solution of (2R, 5S)-2-(2-amino-4-chloro-phenoxy)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-ethanone (0.150 g, 0.37 mmol) in dichloromethane (7 ml) was added pyridine (0.066 ml, 0.82 mmol) followed by 4-nitrophenyl chloroformate (0.075 g, 0.41 mmol). The reaction was stirred at ambient temperature for 3 1/2 hours. The reaction mixture was concentrated followed by chromatography on silica gel to give the title compound (0.153 g, 74%yield).

(2R,5S)-1-(2-Amino-ethyl)-3-(5-chloro-2-[2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-urea

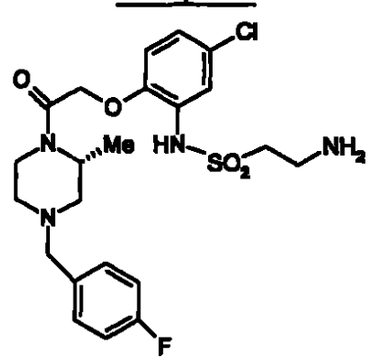
To a solution of (2R, 5S)-(5-chloro-2-[2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-carbamic acid 4-nitro-phenyl ester (0.206 g, 0.37 mmol) in dry methanol (6 ml) was added ethyldiamine (0.05 ml, 0.814 mmol). The reaction was stirred at ambient temperature overnight. The reaction was concentrated and chromatagraphed on silica gel to give the title compound (0.115 g, 63% yield).

The title compounds for Examples 21 – 27 were prepared by a method analogous to that described in Example 20.



Example	R^{20}	R^2
21		Me
22		H
23		Me
24		H
25		H
26		H
27		Me

Example 28



(2R)-2-Amino-ethanesulfonic acid (5-chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2-methyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-amide

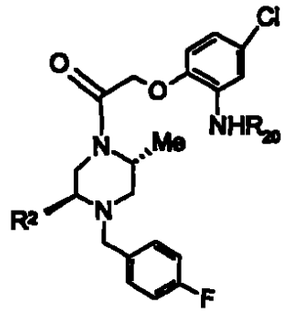
2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethanesulfonic acid (5-chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2-methyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-amide

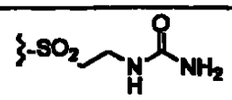
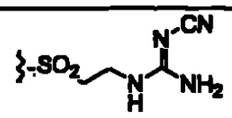
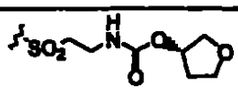
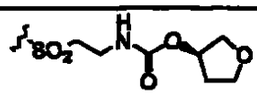
To a solution of of 2-(2-amino-4-chloro-phenoxy)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-2-methyl-piperazin-1-yl]-ethanone (0.050 g, 0.13 mmol) in methylene chloride (1 mL) at ambient temperature was added triethylamine (0.027 mL, 0.19 mmol) and 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethanesulfonyl chloride (0.045 g, 0.17 mmol). The reaction was stirred overnight at ambient temperature. Additional triethylamine ((0.027 mL, 0.19 mmol) and 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethanesulfonyl chloride (0.045 g, 0.17 mmol) was added. The reaction was stirred one hour, then additional triethylamine (0.055 mL, 0.34 mmol) was added. The reaction was stirred and hour, then additional 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethanesulfonyl chloride (0.090 g, 0.34 mmol) was added. After stirring an additional 1 hour, the reaction was treated with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and extracted with methylene chloride (3X). The combined organics were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Purification via radial chromatography (2 mm plate) gave the title compound (0.030 g).

(2R)-2-Amino-ethanesulfonic acid (5-chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2-methyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-amide

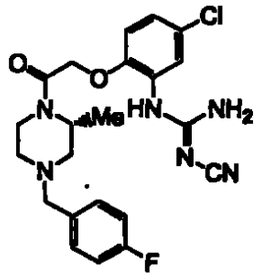
To a solution of 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethanesulfonic acid (5-chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2-methyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-amide (0.030 g, 0.048 mmol) in EtOH (1 mL) at ambient temperature was added hydrazine hydrate (0.025 mL). The reaction was stirred overnight at ambient temperature then diluted with water and extracted with methylene chloride (2X). The combined organics were washed with saturated aqueous brine and dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Purification via radial chromatography (2 mm plate) gave the title compound (0.014 g).

The title compounds for Examples 29 – 34 were prepared by a method analogous to that described in Example 28.



Example	R^{20}	R^2
29	$-SO_2CF_3$	Me
30		H
31		H
32		H
33		H
34	$-SO_2N(Me)_2$	Me

Example 35



(2R)-N-(5-Chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2-methyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-cyanoguanidine

1-(5-Chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2-methyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-N-cyano-S-methyl-isothiourea

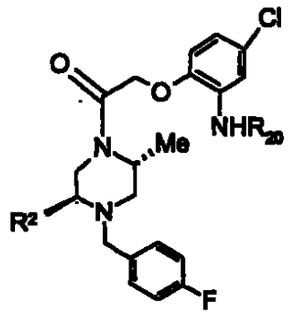
To a solution of of 2-(2-amino-4-chloro-phenoxy)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-2-methyl-piperazin-1-yl]-ethanone (0.30 g, 0.77 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) at ambient temperature was added sodium hydride (0.029 g, 1.22 mmol) and the reaction was stirred for 30 minutes. To this was added S,S1-dimethyl N-cyanodithio iminocarbonate (0.168, 1.15 mmol) and the mixture was heated at reflux overnight. The reaction was cooled and quenched with saturated aqueous ammonium chloride. The mixture was extracted with EtOAc and the combined organics were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated in vacuo. Chromatography on silica gel gave the title compound (0.350 g)

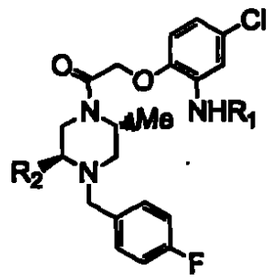
68

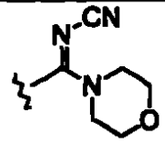
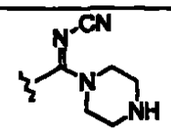
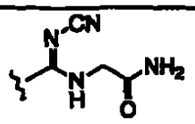
(2R)-N-(5-Chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2-methyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-cyanoguanidine

To a solution of 1-(5-chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2-methyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-N-cyano-S-methyl-isothiourea (0.045 g, 0.092 mmol) in EtOH (1 mL) was added ammonium hydroxide (0.100 mL) and the resulting solution was shaken at 60 °C overnight. The crude reaction mixture was purified directly via radial chromatography (2 mm plate) to give the title compound (0.027 g).

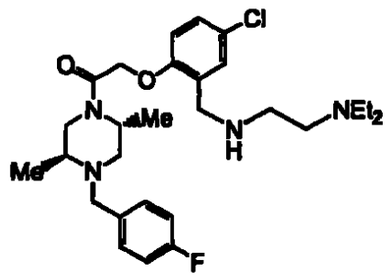
The title compounds for Examples 36 – 38 were prepared by a method analogous to that described in Example 35.





Example	R^{20}	R^2
36		H
37		H
38		H

Example 39



(2R,5S)-2-[4-Chloro-2-[(2-diethylamino-ethylamino)-methyl]-phenoxy]-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-ethanone

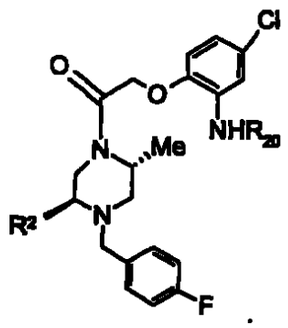
(2R,5S)-5-Chloro-2-[2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzaldehyde

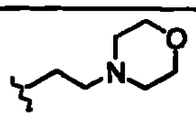
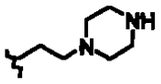
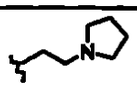
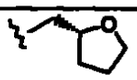
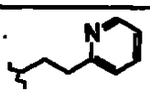
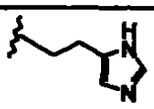
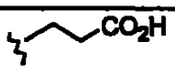
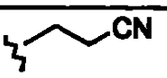
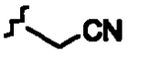
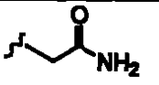
To a solution of 2-chloro-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-ethanone (2.87 g, 9.6 mmol) in DMF (20 mL) was added 5-chlorosalicylaldehyde (1.65 g, 10.5 mmol), potassium carbonate (2.64 g, 19.2 mmol) and potassium iodide (1.59 g, 9.6 mmol). The resulting mixture was heated to 100 °C for 12 hours. The reaction was cooled, diluted with saturated aqueous brine and extracted with ethyl acetate (3X). The combined organics were dried over magnesium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated in vacuo to give crude product. Purification via chromatography on silica gel (15% EtOAc/Hexanes) gave the title compound 3.40 g, 85% yield.)

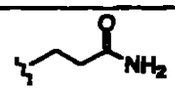
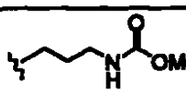
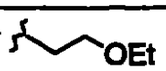
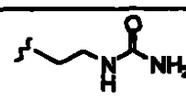
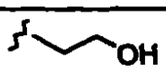
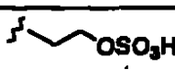
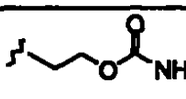
(2R,5S)-2-[4-Chloro-2-[(2-diethylamino-ethylamino)-methyl]-phenoxy]-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-ethanone

To a solution of (2R,5S)-5-chloro-2-[2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzaldehyde (0.100 g, 0.25 mmol) in 10:1 dichloroethane acetic acid (2.2 mL) was added (diethylamino)ethylamine (0.088 mL, 0.625 mmol) and the resulting solution was stirred for 1 hour at ambient temperature. To this was added sodium cyanoborohydride (0.0094 g, 0.15 mmol) and the reaction was stirred overnight at ambient temperature. Upon completion water was added and the mixture was basified with solid sodium bicarbonate (pH > 10). The product was extracted with dichloromethane (2X) and diethyl ether (2X). The combined organics were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Chromatography on silica gel gave the title compound (0.039 g, x 30% yield)

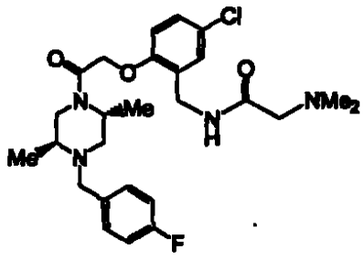
The title compounds for Examples 40 – 62 were prepared by a method analogous to that described in Example 39.



Example	R^{20}	R^2
40		Me
41		Me
42		Me
43		Me
44		Me
45		Me
46		Me
47		Me
48		Me
49		Me
50		Me
51		Me

Example	R^{20}	R^2
52		Me
53		Me
54		Me
55		Me
56		Me
57		Me
58		Me
59		Me
60		Me
61		Me
62		Me

Example 63



N-(5-Chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzyl)-2-diethylamino-acetamide

(2R,5S)-2-(2-Aminomethyl-4-chloro-phenoxy)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-ethanone

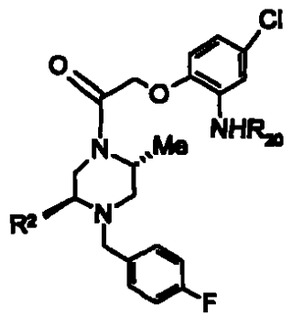
To a solution of (2R,5S)-5-chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzaldehyde (1.88 g, 4.44 mmol) in MeOH (20 mL) was added ammonium

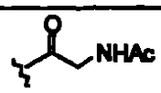
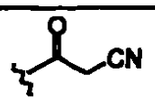
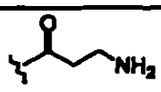
acetate (3.42 g, 44 mmol) and sodium cyanoborohydride (0.195 g, 3.1 mmol). The resulting mixture was stirred overnight at ambient temperature. The reaction was quenched with concentrated hydrochloric acid and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in water and basified with aqueous 3N NaOH (pH > 10). The product was extracted with dichloromethane (2X) and ethyl acetate (2X). The combined organics were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Chromatography on silica gel gave the title compound (1.29 g, 69 % yield)

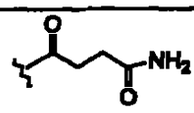
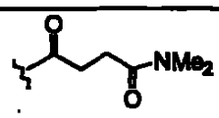
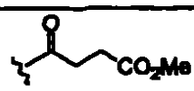
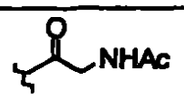
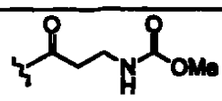
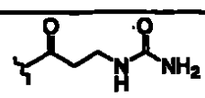
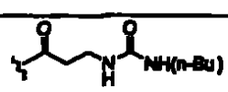
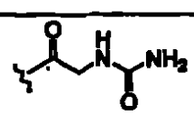
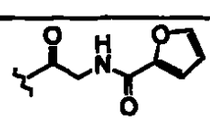
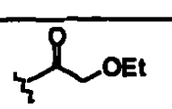
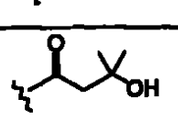
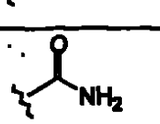
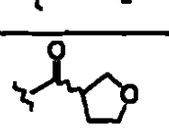
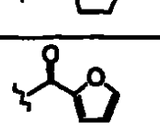
N-(5-Chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzyl)-2-diethylamino-acetamide

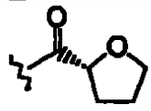
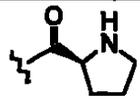
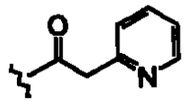
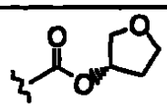
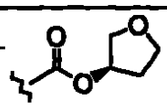
To a solution of N,N-dimethylglycine (0.014 g, 0.13 mmol) and (2R,5S)-2-(2-aminomethyl-4-chloro-phenoxy)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-ethanone (0.063 g, 0.15 mmol) in dichloromethane (2 mL) was added 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (0.034 g, 0.18 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (0.021g, 0.15 mmol), and triethylamine (0.036 mL, 0.36 mmol). After the reaction was stirred for 48 hours, the solution was diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted with dichloromethane (3X). The combined organics were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Chromatography on silica gel gave the title compound (0.063 g, 80 %).

The title compounds for Examples 64 – 85 were prepared by a method analogous to that described in Example 63.

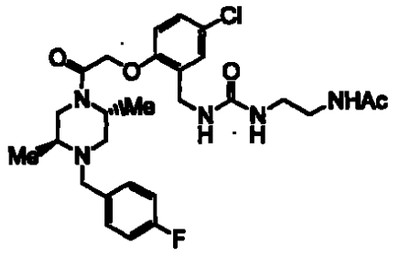


Example	R^{20}	R^2
64		Me
65		Me
66		Me

Example	R^{20}	R^2
67		Me
68		Me
69		Me
70		Me
71		Me
72		Me
73		Me
74		Me
75		Me
76		Me
77		Me
78		H
79		H
80		Me

Example	R^{20}	R^{21}
81		Me
82		Me
83		Me
84		H
85		H

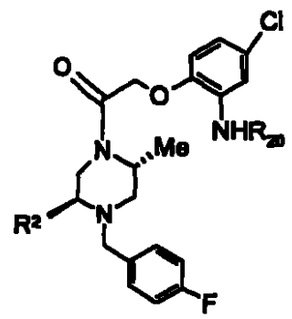
Example 86

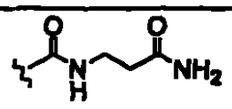
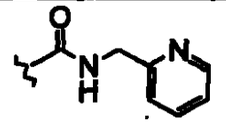
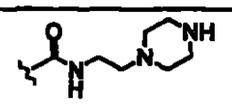
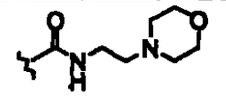


(2R,5S)-(N-{2-[3-(5-Chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzyl)-ureido]-ethyl}-acetamide

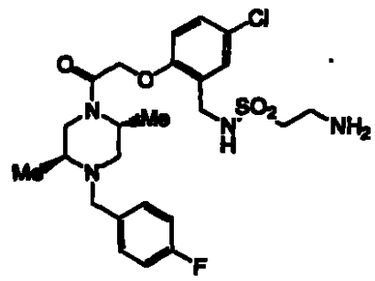
To a solution of (2R,5S)-5-chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzylamine (0.200 g, 0.477 mmol) in methylene chloride (10 mL) was added pyridine (0.077 mL, 0.954 mmol) and 4-nitro phenyl chloroformate (0.097 g, 0.525 mmol). The resulting mixture was stirred for one hour at ambient temperature and then concentrated in vacuo. The residue (0.055g, 0.094 mmol) was dissolved in methanol (1 mL). N-Acetylethylenediamine (0.019 mL, 0.186 mmol) was added and the reaction was stirred at room temperature over night. The reaction was concentrated in vacuo and chromatography on silica gel gave the title compound (0.019 g, 27 %).

The title compounds for Examples 87 – 90 were prepared by a method analogous to that described in Example 86.



Example	R^{20}	R^2
87		Me
88		Me
89		Me
90		Me

Example 91



(2R,5S)- 2-Amino-ethanesulfonic acid 5-chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzylamide

(2R,5S)-2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethanesulfonic acid 5-chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzylamide

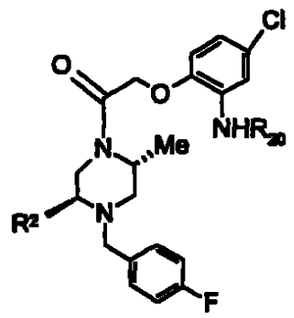
To a solution of (2R,5S)-5-chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzyl amine (0.060 g, 0.143 mmol) in methylene chloride (3 mL) was added 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethanesulfonyl chloride (0.043 g, 0.150 mmol) and triethylamine (0.060 mL, 0.43 mmol) and the solution was stirred 1 hr at ambient

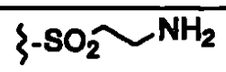
temperature. The reaction was diluted with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and extracted with methylene chloride. The combined organics were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Chromatography on silica gel gave the title compound (0.073 g, 77%).

(2R,5S)- 2-Amino-ethanesulfonic acid 5-chloro-2-[2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzylamide

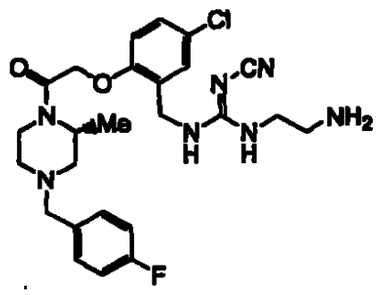
To a solution of (2R,5S)-2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethanesulfonic acid 5-chloro-2-[2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzylamide (0.073 g, 0.111 mmol) in EtOH (1 mL) was added hydrazine (35% aq. 0.25 mL, 2.73 mmol) and the solution was stirred overnight at ambient temperature. The reaction was filtered through a glass frit and washed with EtOH. The filtrate was concentrated in vacuo to give the title compound (0.056 g, 96%)

The title compounds for Examples 92 – 93 were prepared by a method analogous to that described in Example 91.



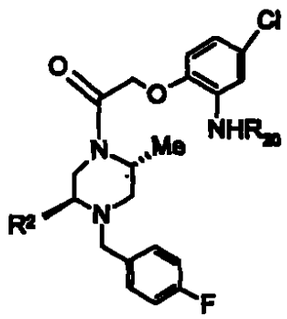
Example	R^{20}	R^2
92		H
93	$-SO_2NMe_2$	Me

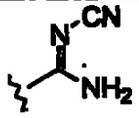
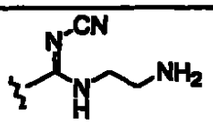
Example 94



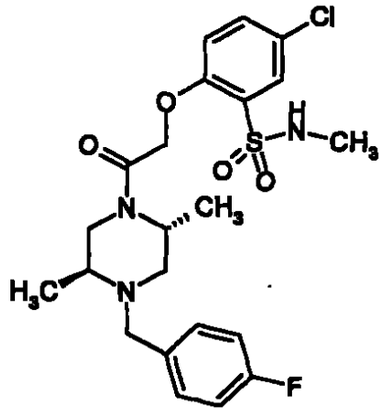
(2R)-N-(2-Amino-ethyl)-N'-(5-chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2-methyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzyl)-cyanoguanidine

A solution of 2-(2-aminomethyl-4-chloro-phenoxy)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-2-methyl-piperazin-1-yl]-ethanone (0.025 g, 0.062 mmol) and diphenyl cyanocarbonimidate (0.016 g, 0.068 mmol) in ethanol (1 mL) was heated on a shaker plate at 60°C. After 22 h, ethylenediamine (0.008 mL, 0.123 mmol) was added and the resulting solution was heated on a shaker plate at 60°C for an additional 21 h. The solution was cooled to ambient temperature, concentrated and purified using radial chromatography to yield the title compound (0.021 g, 67%). The title compounds for Examples 95 – 96 were prepared by a method analogous to that described in Example 94.



Example	R^{20}	R^2
95		H
96		H

Example 97



(2R, 5S)-5-Chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-N-methyl-benzenesulfonamide

5-Chloro-2-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide

To a solution of 5-Chloro-2-methoxy-benzenesulfonyl chloride (1.0g, 4.15 mmol) in tetrahydrofuran(8ml) was bubbled methylamine gas until saturated. The reaction mixture was sealed with a septa and stirred overnight at ambient temperature. The reaction mixture was then concentrated, triterated in dichloromethane and ether, filtered and dried yielding the above titled compound 1.05 g (>100%) white solid.

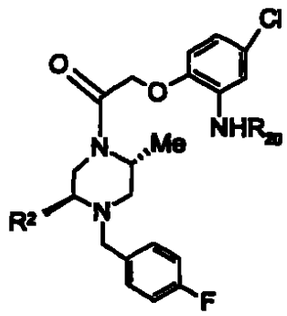
5-Chloro-2-hydroxy-N-methyl-benzenesulfonamide

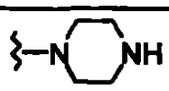
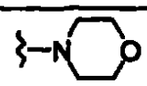
To a solution of sodium hydride (60% in mineral oil, 90.24 mg, 2.25mmol) in dry dimethyl formamide was added thiophenol (0.225 ml, 2.25mmol) dropwise. To this was then added 5-Chloro-2-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide (531mg, 2.25mmol) followed by refluxing for 4 hours. The reaction mixture was cooled, diluted with ethyl acetate and washed with a 1N sulfuric acid solution. The organic layer was separated, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Chromatography on silica gel yielded the above titled compound (320mg, 53% yield).

(2R, 5S)-5-Chloro-2-[2-[4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-N-methyl-benzenesulfonamide

To a solution of (2R, 5S)-2-Chloro-1- [4-(4-fluoro-benzyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-ethanone (375mg, 1.26 mmol) in butanone (12ml) was added 5-Chloro-2-hydroxy-N-methyl-benzenesulfonamide (280mg,1.26mmol), potassium carbonate (348mg, 2.52mmol) and potassium iodide (209mg, 1.26mmol). The resulting reaction mixture was refluxed for 4 hours. It was allowed to cool, diluted with ethyl acetate and washed with brine. The organic layer was separated, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Chromatography on silica gel gave the above titled compound (320mg, 53% yield).

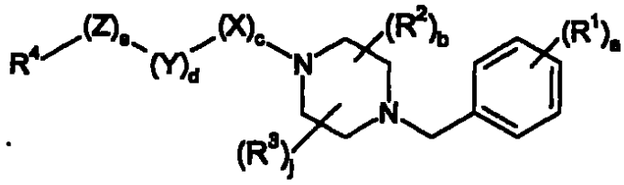
The title compounds for Examples 98 – 100 were prepared by a method analogous to that described in Example 97.



Example	R^{20}	R^2
98	$-NH_2$	Me
99		Me
100		Me

CLAIMS FOR FOREIGN FILING

1. A method of preparing a compound of the formula



I

or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

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

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

c is 0 or 1;

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

e is 0 or 1;

j is 1, 2, 3, or 4;

X is $C(O)$, $C(S)$ or CH_2;

Y is CH_2, or if e is 0, Y is CHR^8 wherein R^8 is hydrogen, (C_6-C_{10})aryl or NR^9R^{10};

Z is oxygen, NR^9 or $CR^{11}R^{12}$;

each R^1 is independently selected from hydrogen, hydroxy, hydroxysulfonyl, halo, (C_1-C_8)alkyl, mercapto, mercapto(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylthio, (C_1-C_8)alkylsulfinyl, (C_1-C_8)alkylsufonyl, (C_1-C_8)alkylthio(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylsulfinyl(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylsulfonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, halo(C_1-C_8)alkyl, trifluoromethyl, formyl, formyl(C_1-C_8)alkyl, nitro, nitroso, cyano, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkoxy, halo(C_1-C_8)alkoxy, trifluoromethoxy, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_8)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkylamino, (C_3-C_7)cycloalkylamino(C_1-C_8)alkyl, $((C_3-C_7)$cycloalkyl$)((C_1-C_8)$alkyl$)$amino, $((C_3-C_7)$cycloalkyl(C_1-C_8)alkyl$)$amino(C_1-C_8)alkyl, cyano(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_7)alkenyl, (C_2-C_7)alkynyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_2-C_8)alkenyl, hydroxy(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_1-C_8)alkylthio(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_2-C_8)alkenyl, hydroxy(C_2-C_8)alkynyl, (C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryloxy(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkyl, amino, (C_1-C_8)alkylamino, $((C_1-C_8)$alkyl$)_2$amino, (C_6-C_{10})arylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylamino, amino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, $((C_1-C_8)$alkyl$)_2$amino(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylcarbonylamino, $((C_1-C_8)$alkylcarbonyl$)((C_1-C_8)$alkyl$)$amino, (C_1-C_8)alkylcarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, $((C_1-C_8)$alkylcarbonyl$)((C_1-C_8)$alkyl$)$amino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl$)(C_1-C_8)$alkylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbnony$)((C_1-C_8)$alkyl$)$amino(C_1-C_8)alkyl, carboxy, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkoxycarbonyl, (C_1-C_8)alkylcarbonyl, (C_1-C_8)alkylcarbonyl(C_1-C_8)alkyl, $(C_6-$

C_{10})arylcarbonyl, (C_6-C_{10})arylcarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylcarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkycarbonyl(C_1-C_8)alkyl, carboxy(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkylcarbonyloxy(C_1-C_8)alkyl, aminocarbonyl, (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminocarbonyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, amidino, guanidino, ureido, (C_1-C_8)alkylureido, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$ureido, ureido(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heterocycloalkyl, (C_2-C_8)heteroaryl, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_8)alkyl and (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_8)alkyl;

each R^2 and R^3 are independently selected from oxo, halo, (C_1-C_8)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_8)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, halo(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_2-C_8)alkenyl, H-C(O)-, H-C(O)-(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_2-C_8)alkenyl, hydroxy(C_2-C_8)alkynyl, hydroxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_8)alkyl, thio(C_1-C_8)alkyl, cyano(C_1-C_8)alkyl, halo(C_1-C_8)alkylcarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryloxy(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylthio(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylsulfinyl(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylsulfonyl(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_1-C_8)alkylthio(C_1-C_8)alkyl, amino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$amino(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylcarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, azido(C_1-C_8)alkyl, aminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryloxy(C_1-C_8)alkylcarbonyloxy(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkylcarbonyloxy(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkylcarbonyloxy(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylcarbonyl, (C_1-C_8)alkylcarbonyl(C_1-C_8)alkyl, carboxy, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkoxycarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylcarbonyl, aminocarbonyl, (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminocarbonyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, carboxy(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylsulfonyl, (C_2-C_8)heterocycloalkyl, (C_2-C_8)heteroaryl, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(C_1-

C_8)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_8)alkyl or $R^{14}R^{15}N$(C_1-C_8)alkyl wherein R^{14} and R^{15} are each independently (C_1-C_8)alkyl or (C_1-C_8)alkylcarbonyl;

R^4 is $(R^5)_f(R^6)_g$(C_6-C_{10})aryl, $(R^5)_f(R^6)_g$(C_3-C_{10})cycloalkyl, $(R^5)_f(R^7)_h$(C_2-C_9)heteroaryl, or $(R^5)_f(R^7)_h$(C_2-C_9)heterocycloalkyl,

wherein f is 1, 2, 3 or 4;

g and h are each independently 0, 1, 2 or 3;

R^5 is one to three groups independently selected from (C_2-C_9)heterocycloalkylcarbonyl, (C_2-C_9)heteroarylcarbonyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, ureido(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, halo(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_8)alkylaminosulfonyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, cyanoguanidino(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_1-C_8)alkylcyanoguanidino(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$cyanoguanidino(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, aminosulfonyl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, hydroxy(C_1-C_8)alkylureido, amino(C_1-C_8)alkylureido, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkylureido, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$amino(C_1-C_8)alkylureido, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_8)alkylureido, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_8)alkylureido, aminosulfonyl(C_1-C_8)alkylureido, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylureido, (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkylureido, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylureido, acetylamino(C_1-C_8)alkylureido, (acetyl)((C_1-C_8)alkyl)amino(C_1-C_8)alkylureido, halo(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, amino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$amino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, acetylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (acetyl)((C_1-C_8)alkyl)amino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, ureido(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, cyanoguanidino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkylcyanoguanidino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$cyanoguanidino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, aminosulfonylamino, (C_1-C_8)alkylaminosulfonylamino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminosulfonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_2-C_9)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, cyanoguanidino, (C_1-C_8)alkylcyanoguanidino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$cyanoguanidino, (C_2-C_9)heterocycloalkylcyanoguanidino, (C_2-C_9)heteroarylcyanoguanidino, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_8)alkylcyanoguanidino, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_8)alkylcyanoguanidino,

amino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylamino, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylamino, acetylamino(C_1-C_6)alkylamino, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, cyano(C_1-C_6)alkylaminoalkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, acetylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ureido(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyloxy(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, cyano(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ureido(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl,

acetylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminosulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminosulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminosulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(cyanoguanidino)amino, (C_2-C_9)heteroaryl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, aminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminosulfonyl, (C_2-C_9)heterocycloalkylsulfonyl, amino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_9)heteroarylaminosulfonyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ureido(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_9)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_9)heterocycloalkylaminosulfonyl, R^6 is one to three groups independently selected from hydrogen, hydroxy, hydroxysulfonyl, halo, (C_1-C_6)alkyl, mercapto, mercapto(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylthio, (C_1-C_6)alkylsulfinyl, (C_1-C_6)alkylsulfonyl, (C_6-C_{10})arylsulfonyl, (C_1-C_6)alkylthio(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfinyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, halo(C_1-C_6)alkyl, trifluoro(C_1-C_6)alkyl, formyl, formyl(C_1-C_6)alkyl, nitro, nitroso, cyano, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy, halo(C_1-C_6)alkoxy, trifluoro(C_1-C_6)alkoxy, amino(C_1-C_6)alkoxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl,

(C_3-C_{10})cycloalkyl(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_3-C_{10})cycloalkyl(C_1-C_8)alkyl, (C_3-C_{10})cycloalkylamino, (C_3-C_{10})cycloalkylamino(C_1-C_8)alkyl, cyano(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_2-C_8)alkenyl, hydroxy(C_1-C_8)alkyl, (hydroxy)(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkylamino)(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_1-C_8)alkylthio(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_2-C_8)alkenyl, hydroxy(C_2-C_8)alkenyl, hydroxy(C_2-C_8)alkynyl, (C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkyl, aryloxy(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkyl, amino, (C_1-C_8)alkylamino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$amino, (C_6-C_{10})arylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylamino, amino(C_1-C_8)alkylamino, (C_2-C_8)heterocycloalkylamino, (C_2-C_8)heteroarylamino, (C_3-C_{10})cycloalkyl(C_1-C_8)alkyl)amino, (C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino, (C_2-C_8)alkenylcarbonylamino, (C_3-C_{10})cycloalkylcarbonylamino, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino, (C_2-C_8)heterocycloalkylcarbonylamino, halo(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_8)alkylcarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)amino, ((C_1-C_8)alkoxycarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)amino, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino, amino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$amino(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylcarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkylcarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)amino(C_1-C_8)alkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyl(C_1-C_8)alkyl)amino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkoxycarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)amino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkylsulfonyl)((C_1-C_8)alkyl)amino(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, ((C_6-C_{10})arylsulfonyl)((C_1-C_8)alkyl)amino(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heterocycloalkylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heteroarylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkoxycarbonyl, (C_1-C_8)alkylcarbonyl, (C_6-C_{10})arylcarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylcarbonyl, hydroxy(C_1-C_8)alkoxycarbonyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkylcarbonyloxy(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminocarbonyloxy(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylcarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylcarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylcarbonyl(C_1-C_8)alkyl, aminocarbonyl, (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminocarbonyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, (aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_8)alkylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, (amino(C_1-C_8)alkyl)aminocarbonyl, (hydroxy(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, amidino, hydroxyamidino, guanidino, ureido, (C_1-C_8)alkylureido, (C_6-C_{10})arylureido, ((C_6-C_{10})aryl)$_2$ureido, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylureido,

halo(C_1-C_8)alkylureido, ((C_1-C_8)alkyl)((C_6-C_{10})aryl)ureido, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$ureido, halo(C_1-C_8)alkylcarbonylureido, ureido(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylureido(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl)$_2$ureido(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkyl, halo(C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkyl, (halo(C_1-C_8)alkyl)((C_1-C_8)alkyl)ureido(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkyl)ureido(C_1-C_8)alkyl, glycinamido, (C_1-C_8)alkylglycinamido, aminocarbonylglycinamido, (C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkylcarbonylglycinamido, (aminocarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)glycinamido, ((C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkylcarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)glycinamido, ((C_1-C_8)alkoxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylcarbonyl)glycinamido, (C_6-C_{10})arylcarbonylglycinamido, ((C_6-C_{10})arylcarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)glycinamido, ((C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl)glycinamido, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)glycinamido, (C_6-C_{10})arylaminocarbonylglycinamido, ((C_6-C_{10})arylaminocarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)glycinamido, glycinamido(C_1-C_8)alkyl, alaninamido, (C_1-C_8)alkylalaninamido, alaninamido(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heteroaryl, (C_2-C_8)heterocycloalkyl, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_8)alkyl and (C_2-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_8)alkyl;

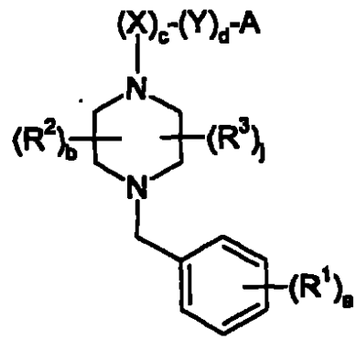
R^7 is one to three groups independently selected from hydrogen, hydroxy, halo, (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylsulfonyl, (C_6-C_{10})arylsulfonyl, (C_1-C_8)alkoxy, hydroxy(C_1-C_8)alkoxy, halo(C_1-C_8)alkyl, formyl, nitro, cyano, halo(C_1-C_8)alkoxy, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkyl, amino, (C_1-C_8)alkylamino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$amino, (C_6-C_{10})arylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylamino, (C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino, (C_2-C_8)alkenylcarbonylamino, cycloalkylcarbonylamino, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino, halo(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_8)alkylcarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)amino, ((C_1-C_8)alkoxycarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)amino, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino, amino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$amino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylcarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkylcarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)amino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkoxycarbonyl, (C_1-C_8)alkylcarbonyl, (C_6-C_{10})arylcarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylcarbonyl, aminocarbonyl, (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminocarbonyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, guanidino, ureido, (C_1-C_8)alkylureido, ureido(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkyl, and glycinamido;

R^9 and R^{10} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylcarbonyl, (C_1-C_8)alkylcarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylcarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylcarbonyl(C_1-C_8)alkyl,

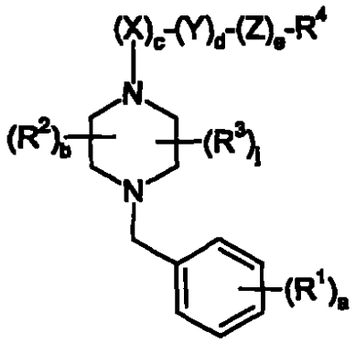
aminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, $((C_1-C_6)alkyl)_2$aminocarbonyl and (C_1-C_6)alkoxycarbonyl; and

R^{11} and R^{12} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl, $(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl$, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, $(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl$, amino, (C_1-C_6)alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$amino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_3-C_8)cycloalkylcarbonylamino, $(C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino$, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino, $(C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino$, $(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino$, $((C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)amino$, $(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl$, $(C_3-C_8)cycloalkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkyl$, $(C_2-C_9)heterocycloalkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl$, $(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl$, $(C_2-C_9)heteroarylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl$, (C_6-C_{10})arylsulfonylamino, $(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl$, aminocarbonylamino, (C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino, halo(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$aminocarbonylamino, aminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, $(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl$, $((C_1-C_6)alkyl)_2aminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl$, halo$(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl$, amino$(C_1-C_6)$alkyl, $(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl$, $((C_1-C_6)alkyl)_2amino(C_1-C_6)alkyl$, carboxy$(C_1-C_6)$alkyl, $(C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl$, aminocarbonyl$(C_1-C_6)$alkyl and $(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl$;

wherein:



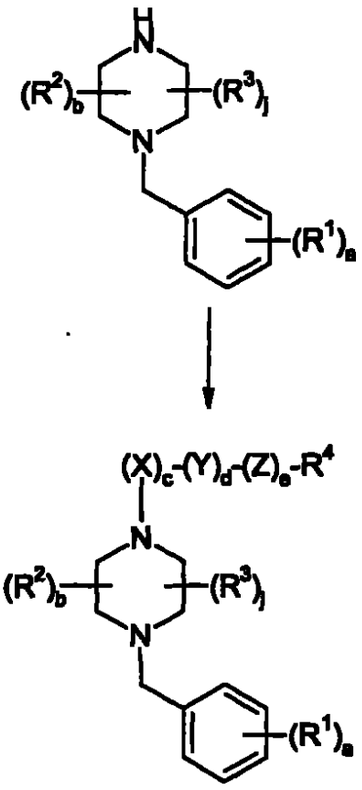
X



I

wherein the compound of formula X is converted to the corresponding compound of formula I by reacting X with a compound of the formula, $H-(Z)_e-R^4$ wherein e is 1 and Z is oxygen, in the presence of potassium carbonate, potassium iodide and an aprotic solvent, such as butanone and the reaction is heated to reflux for a time period between about 4 hours to about 8 hours.

2. the method of preparation of claim 1, wherein:

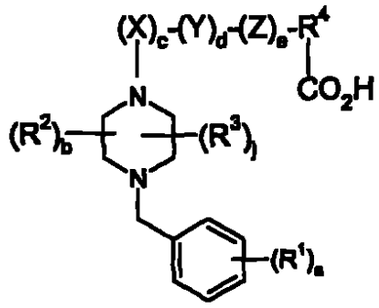


XXX

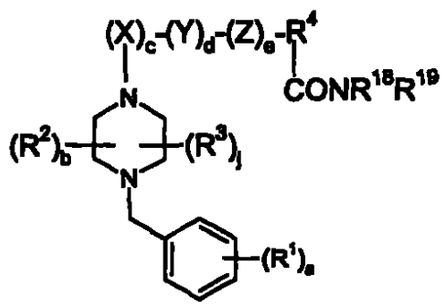
I

wherein the compound of formula XXX is converted to the corresponding compound of formula I by reacting XXX with a compound of the formula, $A-(X)_c-(Y)_d-(Z)_e-R^4$, wherein A is chloro or bromo, in the presence of a base, such as triethylamine, and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride and the reaction is stirred at a temperature between about –10°C to about 10°C, for a time period between about 15 minutes to about 90 minutes.

3. The method of preparation of claim 1, wherein:



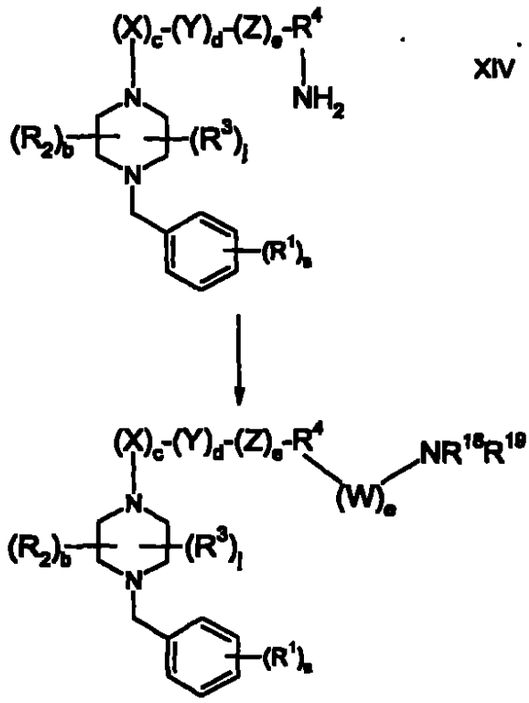
XI



II

wherein the compound of formula XI is converted to the corresponding compound of formula II, by reacting XI with an amine, in the presence of 4-dimethylaminopyridine, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimine and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride and the resulting reaction mixture is stirred overnight at room temperature.

4. The method of preparation of claim 1, wherein:

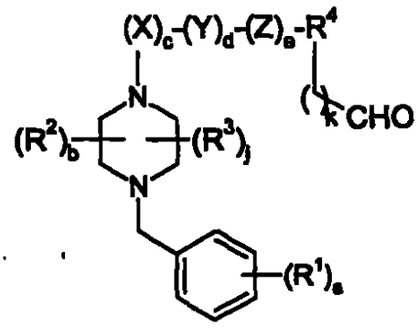


XIV

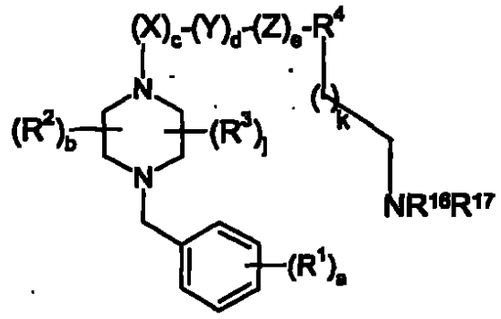
V

wherein, for urea formation, the compound of formula XIV is converted to the corresponding compound of formula V by first reacting XIV with 4-nitrophenyl chloroformate in the presence of a base, such as pyridine, and a polar aprotic solvent, such as methlyene chloride, followed by reacting the intermediate so formed with an amine and the reaction mixture, so formed, is allowed to stir overnight at room temperature; for sulfonamide formation, the compound of formula XIV is reacted with a sulfonyl chloride compound of the formula, R^{18}-Cl, in the presence of a base, such as triethylamine, and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride and the reaction is stirred overnight at ambient temperature; for cyanoguanidine formation, the compound of formula XIV is first treated with sodium hydride in an aprotic solvent, such as tetrahydrofuran, followed by reacting, the intermediate so formed with dimethyl-N-cyanodithio iminocarbonate and the reaction mixture so formed is heated to reflux overnight and the N-cyano-S-methyl-isothiourea intermediate is then reacted with an amine in the presence of a polar protic solvent, such as methanol; for amide formation, the compound of formula XIV is reacted with an acid, such as 3-tert-butoxycarbonylaminopropionic acid in the presence of N-methylmorpholine, O-benzotriazole-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride.

5. The method of preparation of claim 1, wherein:



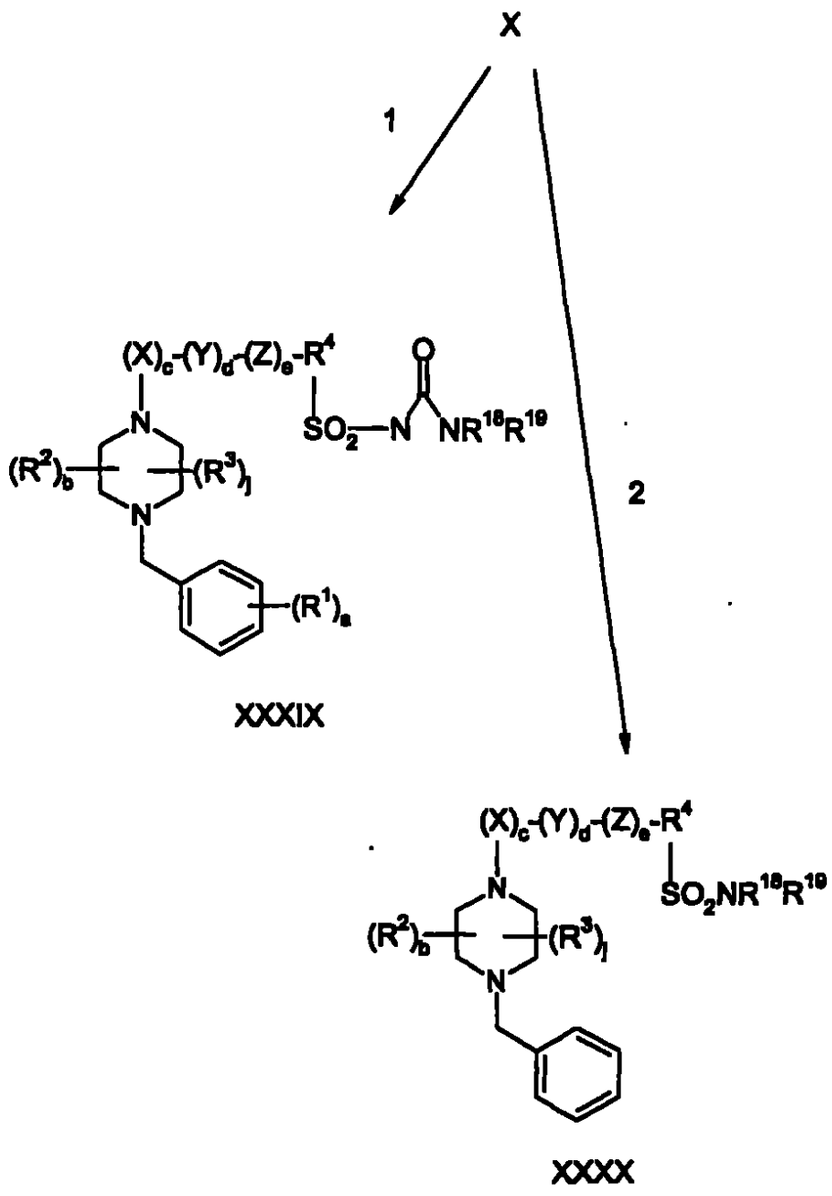
XVI



VII

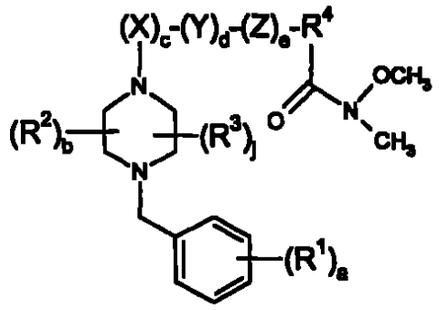
wherein the compound of formula XVI is converted to the corresponding compound of formula VII by reacting XVI with an amine of the formula, R^{16} $R^{17}N$, wherein R^{16} and R^{17} are each indepenently hydrogen, a nitrogen containing (C_2-C_8)heterocycloalkyl or (C_2-C_8)heteroaryl group, or (C_1-C_8)alkyl optionally substituted by hydroxy, aminocarbonyl, (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$carbonyl, carboxy, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino, aminosulfonyl, (C_1-C_8)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminosulfonyl, (C_6-C_{10})alkoxy, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl, (C_1-C_8)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_8)alkylcarbonyl)((C_1-C_8)alkyl)amino, cyano, ureido, (C_1-C_8)alkylureido, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$ureido, cyanoguanidino, (C_1-C_8)alkylcyanoguanidino and ((C_1-C_8)alkyl)$_2$cyanoguanidino, in the presence of a 10:1 ratio solution of dichloroethane/acetic acid and the reaction mixture is stirred, at room temperature, for a time period between about 30 minutes to about 2 hours and a reducing agent, such as sodium cyanoborohydride is than added to the mixture and the reaction is allowed to stir overnight at room temperature; when R^{16} and/or R^{17} is/are hydrogen, the compound of formula VII may further be reacted according to the procedure in claim, to provide ureas, sulfonamides, cyanoguanidinos, or amides.

6. The method of preparation of claim 1, wherein:

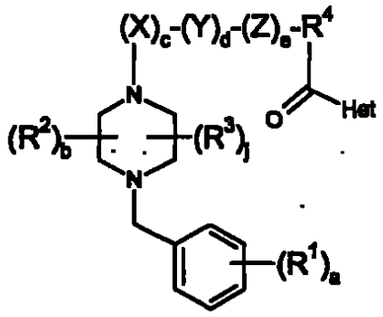


wherein the compound of formula X is converted to the corresponding compound of formula XXXX according to the procedure in claim 1or the compound of formula X is converted to the corresponding compound of formula XXXIX according to the procedure in claim 1.

7. The method of preparation of claim 1, wherein:



XXXII



XXXI

wherein the amide compound of formula XXXII is converted to the corresponding compound of formula XXXI by reacting XXXII with a (C_2-C_8)heteroaryl lithium reagent in the presence of a polar aprotic solvent at a temperature between about –100°C to room temperature and the resulting reaction mixture is stirred for a time period between about 1 hour to about 24 hoursat a temperature between about –78°C to about 50°C.

NUEVOS DERIVADOS DE PIPERAZINA

Antecedentes de la Invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de piperazina, a procedimientos de uso y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Los compuestos de la invención son inhibidores potentes y selectivos de la unión de quimiocinas a su receptor CCR1, que se encuentra en células inflamatorias e inmunomoduladoras (preferiblemente leucocitos y linfocitos). El receptor CCR1 algunas veces también se denomina receptor CCCKR1. Estos compuestos también inhiben la quimiotaxis inducida por MIP-1α (y las quimiocinas relacionadas que se ha demostrado que interaccionan con CCR1 (por ejemplo, RANTES y MCP-3)) de las células THP-1 y los leucocitos humanos y son potencialmente útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades autoinmunes (tales como la artritis reumatoide, la diabetes de tipo I (de comienzo reciente), el lupus, la enfermedad inflamatoria del intestino, la neuritis óptica, la psoriasis, la esclerosis múltiple, la polimialgia reumática, la uveítis y la vasculitis), afecciones inflamatorias agudas y crónicas (tales como la osteoartritis, el Síndrome del Distrés Respiratorio de adultos, el Síndrome del Distrés Respiratorio de la infancia, la lesión de reperfusión de isquemia y la glomerulonefritis), afecciones alérgicas (tales como el asma y la dermatitis atópica), infecciones asociadas con

inflamación (tales como una inflamación vírica (incluyendo la influenza y la hepatitis) y Guillian-Barre), bronquitis crónica, xeno-trasplantes, rechazo del trasplante de tejidos (crónico y agudo), rechazo de trasplantes de órganos (crónico y agudo), aterosclerosis, reestenosis, infectividad por VIH (uso de co-receptores) y enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis) y secuelas asociadas con ciertos cánceres tales como el mieloma múltiple. Los compuestos de esta serie también pueden limitar la producción de citocinas en sitios inflamatorios, incluyendo pero sin limitación TNF e IL-1, como consecuencia de la reducción de la infiltración de células, proporcionando efectos beneficiosos para enfermedades asociadas a TNF e IL-1, incluyendo la insuficiencia cardíaca congestiva, el enfisema pulmonar o la disnea asociada con el mismo, enfisema; VIH-1, VIH-2, VIH-3; citomegalovirus (CMV), adenovirus y virus del Herpes (*Herpes zoster y Herpes simplex*). También pueden proporcionar efectos beneficiosos para las secuelas asociadas con infecciones cuando tales infecciones inducen la producción de citocinas inflamatorias perjudiciales tales como TNF, por ejemplo, meningitis fúngica, lesiones de tejidos de las articulaciones, hiperplasia, formación de pannus y resorción ósea, artritis psoriática, insuficiencia hepática, meningitis bacteriana, síndrome de Kawasaki, infarto de miocardio, insuficiencia

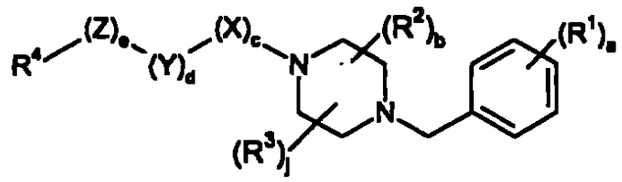
hepática aguda, enfermedad de Lyme, choque séptico, cáncer, traumatismo y malaria.

MIP-1α y RANTES son péptidos quimiotácticos solubles (quimiocinas) que se producen por células inflamatorias, en particular, por los linfocitos $CD8^+$, los leucocitos polimorfonucleares (PMN) y los macrófagos, J. Biol. Chem., 270 (30) 29671-29675 (1995). Estas quimiocinas actúan induciendo la migración y activación de células inflamatorias e inmunomoduladoras clave. Se han encontrado niveles elevados de quimiocinas en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide, de pacientes con rechazo crónico y agudo de trasplantes de tejidos y en las secreciones nasales de pacientes con rinitis alérgica después de la exposición al alergeno (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 de quimiocina/receptor mediante la neutralización de MIP-1α o rotura de genes han proporcionado una evidencia directa del papel de MIP-1α y RANTES en la enfermedad, al limitar el reclutamiento de los monocitos y los linfocitos CD8+ (Smith y col., J. Immunol. 153, 4704 (1994) y Cook et al., Science, 269, 1583 (1995)). Estos datos juntos demuestran que los antagonistas del receptor CCR1 serían un tratamiento eficaz de varias enfermedades basadas en el sistema inmune. Los compuestos descritos son antagonistas potentes y selectivos

del receptor CCR1.

Resumen de la Invención

La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula



I

o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

a es 1, 2, 3, 4 ó 5;

b es 0, 1, 2, 3 ó 4;

c es 0 ó 1;

d es 1, 2, 3, 4 ó 5;

e es 0 ó 1;

j es 1, 2, 3 ó 4;

X es C(O), C(S) o CH_2;

Y es CH_2, o si e es 0, Y es CHR^8 siendo R^8 hidrógeno, arilo (C_6-C_{10}) o NR^9R^{10};

Z es oxígeno, NR^9 o $CR^{11}R^{12}$;

cada R^1 se selecciona independientemente entre hidrógeno, hidroxi, hidroxisulfonilo, halo, alquilo(C_1-C_6), mercapto, mercaptoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)tio, alquil(C_1-C_6)sulfinilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilo, alquil(C_1-C_6)tioalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfinilalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfonilalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), ariloxi(C_6-

C_{10}), haloalquilo(C_1-C_6), trifluorometilo, formilo, formilalquilo(C_1-C_6), nitro, nitroso, ciano, aril(C_6-C_{10})alcoxi(C_1-C_6), haloalcoxi(C_1-C_6), trifluorometoxi, cicloalquilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_6), hidroxicicloalquil(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_6), cicloalquil(C_3-C_7)amino, cicloalquil(C_3-C_7)aminoalquilo(C_1-C_6), (cicloalquil(C_3-C_7))(alquil(C_1-C_6))amino, (cicloalquil(C_3-C_7)(alquil(C_1-C_6))aminoalquilo(C_1-C_6), cianoalquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_7), alquinilo(C_2-C_7), arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquenilo(C_2-C_6), hidroxialquilo(C_1-C_6), hidroxiaril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), hidroxialquil(C_1-C_6)tioalquilo(C_1-C_6), hidroxialquenilo(C_2-C_6), hidroxialquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), ariloxi(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6), amino, alquil(C_1-C_6)amino, (alquil(C_1-C_6))$_2$amino, aril(C_6-C_{10})amino, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)amino, aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquilo(C_1-C_6), hidroxialquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})aminoalquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), alquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)carbonilamino, (alquil(C_1-C_6)carbonil)(alquil(C_1-C_6))amino, alquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6)carbonil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilamino, (alcoxi(C_1-C_6)carbonil)alquil(C_1-C_6)amino,

alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), (alcoxi(C_1-C_6)carbonil)(alquil(C_1-C_6))amino-alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, aril(C_6-C_{10})alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, alquil(C_1-C_6)carbonilo, alquil(C_1-C_6)carbonilalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})carbonilo, aril(C_6-C_{10})carbonilalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)carbonilo, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)carbonilalquilo(C_1-C_6), carboxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)alquil(C_1-C_6)carboniloxialquilo(C_1-C_6), aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilo, aril(C_6-C_{10})aminocarbonilo, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), amidino, guanidino, ureido, alquil(C_1-C_6)ureido, (alquil(C_1-C_6))$_2$ureido, ureidoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)ureidoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquilo(C_1-C_6), heterocicloalquilo(C_2-C_9), heteroarilo(C_2-C_9), heterocicloalquil(C_2-C_9)alquilo(C_1-C_6) y heteroaril(C_2-C_9)alquilo(C_1-C_6);

cada R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre oxo, halo, alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_8), cicloalquil(C_3-C_8)alquilo(C_1-C_6), cicloalquil(C_3-C_8)aminoalquilo(C_1-C_6),

cicloalquil(C_3-C_8)alquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquenilo(C_2-C_6), H-C(O)-, H-C(O)-alquilo(C_1-C_6), hidroxialquilo(C_1-C_6), hidroxialquenilo(C_2-C_6), hidroxialquinilo(C_2-C_6), hidroxiaril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), hidroxicicloalquil(C_3-C_8)alquilo(C_1-C_6), tioalquilo(C_1-C_6), cianoalquilo(C_1-C_6), haloalquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6), ariloxi(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)tioalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfinilalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfonilalquilo(C_1-C_6), hidroxialquil(C_1-C_6)tioalquilo(C_1-C_6), aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})aminoalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), azidoalquilo(C_1-C_6), aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), hidroxialquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), ariloxi(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)carboniloxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)alquil(C_1-C_6)carboniloxialquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alcoxi(C_1-C_6)alquil(C_1-

C_6)carboniloxialquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)carbonilo, alquil(C_1-C_6)carbonilalquilo(C_1-C_6), carboxi, alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, aril(C_6-C_{10})alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilo, aril(C_6-C_{10})aminocarbonilo, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, carboxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquilo(C_1-C_6), aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})sulfonilo, heterocicloalquilo(C_2-C_9), heteroarilo(C_2-C_9), heterocicloalquil(C_2-C_9)alquilo(C_1-C_6), heteroaril(C_2-C_9)alquilo(C_1-C_6) o $R^{14}R^{15}N$-alquilo(C_1-C_6), siendo cada uno de R^{14} y R^{15}, independientemente, alquilo(C_1-C_6) o alquil(C_1-C_6)carbonilo;

R^4 es $(R^5)_f(R^6)_g$arilo(C_6-C_{10}), $(R^5)_f(R^6)_g$cicloalquilo(C_3-C_{10}), $(R^5)_f(R^7)_h$heteroarilo(C_2-C_9) o $(R^5)_f(R^7)_h$heterocicloalquilo(C_2-C_9),

siendo f 1, 2, 3 ó 4; y

siendo g y h independientemente 0, 1, 2 ó 3;

R^5 es de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre heterocicloalquil(C_2-C_9)carbonilo, heteroaril(C_2-C_9)carbonilo, heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, heterocicloalquil(C_2-C_9)alquil(C_1-

C_6)aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, ureidoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)ureidoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, haloalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, aminosulfonilalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)aminosulfonilalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, alquil(C_1-C_6)cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)carbonilamino, heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)carbonilamino, heterocicloalquil(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)carbonilamino, aminosulfonilalquil(C_1-C_6)carbonilamino, hidroxialquil(C_1-C_6)ureido, aminoalquil(C_1-C_6)ureido, alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)ureido, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6)ureido, heterocicloalquil(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)ureido, heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)ureido, aminosulfonilalquil(C_1-C_6)ureido, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)ureido, alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquil(C_1-C_6)ureido, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilalquil(C_1-C_6)ureido, acetilaminoalquil(C_1-C_6)ureido, (acetil)(alquil(C_1-C_6))amninoalquil(C_1-C_6)ureido, haloalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, acetilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino,

(acetil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, ureidoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)ureidoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, (alquil(C_1-C_6)$_2$)ureidoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, aminosulfonilamino, alquil(C_1-C_6)aminosulfonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminosulfonilamino, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, heterocicloalquiloxi(C_2-C_9)carbonilalminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, heteroariloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, cianoguanidino, alquil(C_1-C_6)cianoguanidino, (alquil(C_1-C_6))$_2$cianoguanidino, heterocicloalquil(C_2-C_9)cianoguanidino, heteroaril(C_2-C_9)cianoguanidino, heterocicloalquil(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)cianoguanidino, heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)cianoguanidino, aminoalquil(C_1-C_6)cianoguanidino, alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)cianoguanidino, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6)cianoguanidino, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)cianoguanidino, alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquil(C_1-C_6)cianoguanidino, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilalquil(C_1-C_6)cianoguanidino, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)amino, alcoxi(C_1-

C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)amino, aminosulfonilalquil(C_1-C_6)amino, heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)amino, acetilaminoalquil(C_1-C_6)amino, (acetil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquil(C_1-C_6)amino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), cianoalquil(C_1-C_6)aminoalquilo, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), acetilaminoalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), (acetil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), heterocicloalquiloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), heteroariloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), ureidoalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)ureidoalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), aminocarboniloxialquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), aminocarbonilalquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilalquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), aminosulfonilalquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), heterocicloalquiloxi(C_2-

C_9)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), cianoalquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), aminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), ((alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), hidroxialquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), aminocarbonilalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), heterocicloalquiloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), heteroariloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), heterocicloalquil(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), ureidoalquil(C_1-C_6)ureidoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)ureidoalquil(C_1-C_6)ureidoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquil(C_1-C_6)ureidoalquilo(C_1-C_6), cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)ureidoalquilo(C_1-C_6), haloalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-

C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), acetilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), (acetil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), ureidoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)ureidoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)(cianoguanidino)alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$(cianoguanidino)alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), aminocarbonilalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), heterocicloalquiloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), heteroariloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), aminosulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminosulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminosulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), cianoguanidinoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)(cianoguanidino)alquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$(cianoguanidino)alquilo(C_1-C_6), heterocicloalquil(C_2-C_9)(cianoguanidino)alquilo(C_1-C_6), heterocicloalquil(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)(cianoguanidino)alquilo(C_1-C_6), heterocicloalquil(C_2-C_9)(cianoguanidino)amino, heteroaril(C_2-

C_9) (cianoguanidino)alquilo(C_1-C_6), heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6) (cianoguanidino)alquilo(C_1-C_6), aminoalquil(C_1-C_6) (cianoguanidino)alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6) (cianoguanidino)alquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6) (cianoguanidino)alquilo(C_1-C_6), aminocarbonilalquil(C_1-C_6) (cianoguanidino)alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquil(C_1-C_6) (cianoguanidino)alquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$-aminocarbonilalquil(C_1-C_6) (cianoguanidino)alquilo(C_1-C_6), aminosulfonilo, alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminosulfonilo, heterocicloalquil(C_2-C_9)sulfonilo, aminoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, heteroaril(C_2-C_9)aminosulfonilo, hidroxialquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, alcoxi(C_1-C_6)alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, ureidoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, alquil(C_1-C_6)ureidoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, heterocicloalquiloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, heteroariloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, aminocarbonilalquilo(C_1-C_6)aminosulfonilo, cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, heterocicloalquil(C_2-

C_9)aminosulfonilo, R^6 es de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre hidrógeno, hidroxi, hidroxisulfonilo, halo, alquilo(C_1-C_6), mercapto, mercaptoalquilo(C_1-C_6), alquiltio(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfinilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilo, aril(C_6-C_{10})sulfonilo, alquil(C_1-C_6)tioalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfinilalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfonilalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), hidroxialcoxi(C_1-C_6), ariloxi(C_6-C_{10}), haloalquilo(C_1-C_6), trifluoroalquilo(C_1-C_6), formilo, formilalquilo(C_1-C_6), nitro, nitroso, ciano, aril(C_6-C_{10})alcoxi(C_1-C_6), haloalcoxi(C_1-C_6), trifluoroalcoxi(C_1-C_6), aminoalcoxi(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquil(C_3-C_{10})alquilo(C_1-C_6), hidroxicicloalquil(C_3-C_{10})alquilo(C_1-C_6), cicloalquil(C_3-C_{10})amino, cicloalquil(C_3-C_{10})aminoalquilo(C_1-C_6), cianoalquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquenilo(C_2-C_6), hidroxialquilo(C_1-C_6), (hidroxi)aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6)amino)aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), hidroxialquil(C_1-C_6)tioalquilo(C_1-C_6), hidroxialquenilo(C_2-C_6), hidroxialquenilo(C_2-C_6), hidroxialquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), ariloxialquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6), amino, alquil(C_1-C_6)amino, (alquil(C_1-C_6))$_2$amino, aril(C_6-C_{10})amino, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)amino, aminoalquil(C_1-C_6)amino, heterocicloalquil(C_2-C_9)amino, heteroaril(C_2-C_9)amino, cicloalquil(C_3-C_{10})(alquil(C_1-

C_6))amino, alquil(C_1-C_6)carbonilamino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilamino, alquenil(C_2-C_6)carbonilamino, cicloalquil(C_3-C_{10})carbonilamino, aril(C_6-C_{10})carbonilamino, heterocicloalquil(C_2-C_9)carbonilamino, haloalquil(C_1-C_6)carbonilamino, alcoxi(C_1-C_6)alquil(C_1-C_6)carbonilamino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquil(C_1-C_6)carbonilamino, (alquil(C_1-C_6)carbonil)(alquil(C_1-C_6))amino, (alcoxi(C_1-C_6)carbonil)(alquil(C_1-C_6))amino, alquil(C_1-C_6)sulfonilamino, aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquilo(C_1-C_6), hidroxialquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})aminoalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6)carbonil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquilo(C_1-C_6), cicloalquil(C_3-C_{10})(alquil(C_1-C_6))aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), (alcoxi(C_1-C_6)carbonil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6)sulfonil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), (aril(C_6-C_{10})sulfonil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquilo(C_1-C_6), heterocicloalquil(C_2-C_9)aminoalquilo(C_1-C_6), heteroaril(C_2-C_9)aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, aril(C_6-

C_{10})alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, alquil(C_1-C_6)carbonilo, aril(C_6-C_{10})carbonilo, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)carbonilo, hidroxialcoxi(C_1-C_6)carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)alquil(C_1-C_6)carboniloxialquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarboniloxialquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)carbonilalquilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})carbonilalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)carbonilalquilo(C_1-C_6), aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilo, aril(C_6-C_{10})aminocarbonilo, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, (aminocarbonilalquil(C_1-C_6))aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, (aminoalquil(C_1-C_6))aminocarbonilo, (hidroxialquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), amidino, hidroxiamidino, guanidino, ureido, alquil(C_1-C_6)ureido, aril(C_6-C_{10})ureido, (aril(C_6-C_{10}))$_2$ureido, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)ureido, haloalquil(C_1-C_6)ureido, (alquil(C_1-C_6))(aril(C_6-C_{10}))ureido, (alquil(C_1-C_6))$_2$ureido, haloalquil(C_1-C_6)carbonilureido, ureidoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)ureidoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-

C_{10})ureidoalquilo(C_1-C_6), (aril(C_6-C_{10}))$_2$ureidoalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)ureidoalquilo(C_1-C_6), haloalquil(C_1-C_6)ureidoalquilo(C_1-C_6), (haloalquil(C_1-C_6))(alquil(C_1-C_6))ureidoalquilo(C_1-C_6), (alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquil(C_1-C_6))ureidoalquilo(C_1-C_6), glicinamido, alquil(C_1-C_6)glicinamido, aminocarbonilglicinamido, alcoxi(C_1-C_6)alquil(C_1-C_6)carbonilglicinamido, (aminocarbonil)(alquil(C_1-C_6))glicinamido, (alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquil(C_6-C_{10})carbonil(alquil(C_1-C_6))glicinamido, (alcoxi(C_1-C_6))carbonilaminoalquil(C_1-C_6)carbonil)glicinamido, aril(C_6-C_{10})carbonilglicinamido, (aril(C_6-C_{10})carbonil)(alquil(C_1-C_6))glicinamido, (aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)aminocarbonil)glicinamido, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)aminocarbonil)((alquil(C_1-C_6))glicinamido, aril(C_6-C_{10})aminocarbonilglicinamido, (aril(C_6-C_{10})aminocarbonil)(alquil(C_1-C_6))glicinamido, glicinamidoalquilo(C_1-C_6), alaninamido, alquil(C_1-C_6)alaninamido, alaninamidoalquilo(C_1-C_6), heteroarilo(C_2-C_9), heterocicloalquilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)alquilo(C_1-C_6) y heterocicloalquil(C_2-C_9)alquilo(C_1-C_6);

R^7 es de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre hidrógeno, hidroxi, halo, alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfonilo, aril(C_6-C_{10})sulfonilo, alcoxi(C_1-C_6), hidroxialcoxi(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), formilo, nitro, ciano, haloalcoxi(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6),

alquinilo(C_2-C_6), arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), amino, alquil(C_1-C_6)amino, (alquil(C_1-C_6))$_2$amino, aril(C_6-C_{10})amino, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)carbonilamino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilamino, alquenil(C_2-C_6)carbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, aril(C_6-C_{10})carbonilamino, haloalquil(C_1-C_6)carbonilamino, alcoxi(C_1-C_6)alquil(C_1-C_6)carbonilamino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquil(C_1-C_6)carbonilamino, (alquil(C_1-C_6)carbonil)(alquil(C_1-C_6))amino, (alcoxi(C_1-C_6)carbonil)(alquil(C_1-C_6))amino, alquil(C_1-C_6)sulfonilamino, aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6)carbonil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, aril(C_6-C_{10})alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, alquil(C_1-C_6)carbonilo, aril(C_6-C_{10})carbonilo, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilo, aril(C_6-C_{10})aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), guanidino, ureido, alquil(C_1-C_6)ureido, ureidoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)ureidoalquilo(C_1-C_6) y glicinamido;

cada uno de R^9 y R^{10} se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)carbonilo, alquil(C_1-C_6)carbonilalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)carbonilo, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)carbonilalquilo(C_1-C_6), aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilo y alcoxi(C_1-C_6)carbonilo; y

cada uno de R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}) aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), hidroxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6), amino, alquil(C_1-C_6)amino, (alquil(C_1-C_6))$_2$amino, alquil(C_1-C_6)carbonilamino, cicloalquil(C_3-C_8)carbonilamino, cicloalquil(C_3-C_8)alquil(C_1-C_6)carbonilamino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilamino, alquil(C_1-C_6)sulfonilamino, aril(C_6-C_{10})carbonilamino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquil(C_1-C_6)carbonilamino, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)carbonilamino, (aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)carbonil)(alquil(C_1-C_6))amino, alquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), cicloalquil(C_3-C_8)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), heterocicloaquil(C_2-C_9)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), heteroaril(C_2-C_9)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), aminocarbonilamino,

alquil(C_1-C_6)aminocarbonilamino, haloalquil(C_1-C_6)aminocarbonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilamino, aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), haloalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquilo(C_1-C_6), carboxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquilo(C_1-C_6), aminocarbonilalquilo(C_1-C_6) y alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquilo(C_1-C_6).

Los compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que R^1 es hidrógeno, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C_1-C_6), hidroxi o alquil(C_1-C_6)carboniloxi.

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_8), aminoalquilo(C_1-C_6), aminocicloalquilo(C_3-C_8), alquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminocicloalquilo(C_3-C_8), hidroxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), ureidoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)ureidoalquilo(C_1-C_6), heteroaril(C_2-C_9)alquilo(C_1-C_6) o heterocicloalquil(C_2-C_9)alquilo(C_1-C_6).

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que c es 1; X es C(O); d es 1: Y es CH_2; e es

1; y Z es oxígeno.

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que c es 1; X es C(O); d es 2; Y es etileno; y e es 0.

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que c es 1; X es C(O); d es 1; Y es CH_2; e es 1; y Z es NR^9, siendo R^9 hidrógeno o alquilo(C_1-C_6).

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que c es 1; X es CH_2; d es 1; Y es CH_2; e es 1; y Z es oxígeno.

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que c es 1; X es CH_2; d es 2; Y es etileno; y e es 0.

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que c es 1; X es CH_2; d es 1; Y es CH_2; e es 1; y Z es NR^9, siendo R^9 hidrógeno o alquilo(C_1-C_6).

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que c es 1; X es C(O); d es 1; Y es CHR^8, siendo R^8 NR^9R^{10}, en el que cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o alquil(C_1-C_6)carbonilo; e es 1; y Z es oxígeno.

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que c es 1; X es C(O); d es 1; Y es CHR^8, siendo R^8 NR^9R^{10}, en el que cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o alquil(C_1-

C_6)carbonilo; e es 1; y Z es $CR^{11}R^{12}$, siendo R^{11} y R^{12} hidrógeno.

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que c es 1; X es C(O); d es 1; Y es CHR^8, siendo R^8 NR^9R^{10}, en el que cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o alquil(C_1-C_6)carbonilo; e es 1; y Z es NR^9, siendo R^9 hidrógeno o alquilo(C_1-C_6).

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que c es 1; X es CH_2; d es 1; Y es CHR^8, siendo R^8 NR^9R^{10}, en el que cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o alquil(C_1-C_6)carbonilo; e es 1; y Z es oxígeno.

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que c es 1; X es CH_2; d es 1; Y es CHR^8, siendo R^8 NR^9R^{10}, en el que cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o alquil(C_1-C_6)carbonilo; e es 1; y Z es $CR^{11}R^{12}$, siendo R^{11} y R^{12} hidrógeno.

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que c es 1; X es CH_2; d es 1; Y es CHR^8, siendo R^8 NR^9R^{10}, en el que cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o alquil(C_1-C_6)carbonilo; e es 1; y Z es NR^9, siendo R^9 hidrógeno o alquilo(C_1-C_6).

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que R^4 es $(R^5)_f(R^6)_g$arilo(C_6-C_{10}) o

$(R^5)_f(R^7)_h$heteroarilo(C_2-C_9), siendo f, g y h independientemente 1 ó 2.

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que R^5 es heterocicloalquil(C_2-C_9)carbonilo, heteroaril(C_2-C_9)carbonilo, heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, heterocicloalquil(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, ureidoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)ureidoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, aminosulfonilalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo o alquil(C_1-C_6)aminosulfonilalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo.

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que R^5 es alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, alquil(C_1-C_6)cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)carbonilamino, heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)carbonilamino, heterocicloalquil(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)carbonilamino o aminosulfonilalquil(C_1-C_6)carbonilamino.

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que R^5 es aminoalquil(C_1-C_6)ureido, alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)ureido, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6)ureido, heterocicloalquil(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)ureido,

heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)ureido, aminosulfonilalquil(C_1-C_6)ureido, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)ureido, alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquil(C_1-C_6)ureido, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilalquil(C_1-C_6)ureido, acetilaminoalquil(C_1-C_6)ureido, (acetil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquil(C_1-C_6)ureido.

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que R^5 es aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, acetilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, (acetil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, ureidoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)ureidoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, aminosulfonilamino, alquil(C_1-C_6)aminosulfonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminosulfonilamino, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, heterocicloalquiloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino o heteroariloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino.

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen

aquellos en los que R^5 es cianoguanidino, alquil(C_1-C_6)cianoguanidino, (alquil(C_1-C_6))$_2$cianoguanidino, heterocicloalquil(C_2-C_9)cianoguanidino, heteroaril(C_2-C_9)cianoguanidino, heterocicloalquil(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)cianoguanidino, heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)cianoguanidino, aminoalquil(C_1-C_6)cianoguanidino, alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)cianoguanidino, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6)cianoguanidino, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)cianoguanidino, alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquil(C_1-C_6)cianoguanidino o (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilalquil(C_1-C_6)cianoguanidino.

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que R^5 es aminocarbonilalquil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)amino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)amino, aminosulfonilalquil(C_1-C_6)amino, heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)amino, acetilaminoalquil(C_1-C_6)amino o (acetil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquil(C_1-C_6)amino.

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que R^5 es cianoalquil(C_1-C_6)aminoalquilo o aminocarbonilalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6).

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que R^5 es acetilaminoalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), (acetil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-

C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), heterocicloalquiloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), heteroariloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), ureidoalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)ureidoalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6) o aminocarboniloxialquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6).

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que R^5 es acetilaminoalquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), (acetil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), aminocarbonilalquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilalquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), aminosulfonilalquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), heterocicloalquiloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6) o cianoalquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6).

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que R^5 es aminoalquil(C_1-

C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), aminocarbonilalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), heterocicloalquiloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), heteroariloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo (C_1-C_6), heterocicloalquil(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), ureidoalquil(C_1-C_6)ureidoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)ureidoalquil(C_1-C_6)ureidoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquil(C_1-C_6)ureidoalquilo(C_1-C_6) o cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)ureidoalquilo(C_1-C_6).

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que R^5 es aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), acetilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), (acetil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6),

ureidoalquil (C_1-C_6) sulfonilaminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6) ureidoalquil (C_1-C_6) sulfonilaminoalquilo (C_1-C_6), (alquil (C_1-C_6))$_2$ureidoalquil (C_1-C_6) sulfonilaminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6) sulfonilaminoalquil (C_1-C_6) sulfonilaminoalquilo (C_1-C_6), cianoguanidinoalquil (C_1-C_6) sulfonilaminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6) (cianoguanidino) alquil (C_1-C_6) sulfonilaminoalquilo (C_1-C_6), (alquil (C_1-C_6))$_2$(cianoguanidino) alquil (C_1-C_6) sulfonilaminoalquilo (C_1-C_6), aminocarbonilalquil (C_1-C_6) sulfonilaminoalquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilaminoalquil (C_1-C_6) sulfonilaminoalquilo (C_1-C_6), heterocicloalquiloxi (C_2-C_9) carbonilaminoalquil (C_1-C_6) sulfonilaminoalquilo (C_1-C_6), heteroariloxi (C_2-C_9) carbonilaminoalquil (C_1-C_6) sulfonilaminoalquilo (C_1-C_6), aminosulfonilaminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6) aminosulfonilaminoalquilo (C_1-C_6) o (alquil (C_1-C_6))$_2$aminosulfonilaminoalquilo (C_1-C_6).

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que R^5 es cianoguanidinoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6) (cianoguanidino) alquilo (C_1-C_6), (alquil (C_1-C_6))$_2$(cianoguanidino) alquilo (C_1-C_6), heterocicloalquil (C_2-C_9) (cianoguanidino) alquilo (C_1-C_6), heteroaril (C_2-C_9) (cianoguanidino) alquilo (C_1-C_6), heterocicloalquil (C_2-C_9) alquil (C_1-C_6) (cianoguanidino) alquilo (C_1-C_6), heteroaril (C_2-C_9) alquil (C_1-C_6) (cianoguanidino) alquilo (C_1-C_6), aminoalquil (C_1-C_6) (cianoguanidino) alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6) aminoalquil (C_1-

C_6)(cianoguanidino)alquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6)(cianoguanidino)alquilo(C_1-C_6), aminocarbonilalquil(C_1-C_6)(cianoguanidino)alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquil(C_1-C_6)(cianoguanidino)alquilo(C_1-C_6) o (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilalquil(C_1-C_6)(cianoguanidino)alquilo(C_1-C_6).

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que R^5 es heterocicloalquil(C_2-C_9)sulfonilo, aminoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, heteroaril(C_2-C_9)aminosulfonilo, ureidoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, alquil(C_1-C_6)ureidoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, heterocicloalquiloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, heteroariloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo o heterocicloalquil(C_2-C_9)alquilaminosulfonilo.

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que R^5 es haloalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, hiroxialquil(C_1-C_6)ureido, haloalquil(C_1-C_6)sulfonilamino,

alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), hidroxialquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), haloalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), aminosulfonilo, alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminosulfonilo, hidroxialquil(C_1-C_6)aminosulfonilo y alcoxi(C_1-C_6)alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo.

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que cada uno de R^6 y R^7 es, independientemente, halo, haloalquilo(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxi, aminocarbonilo, ciano, ureido, alquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilamino o glicinamino.

La presente invención también se refiere a las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I. Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos mencionados anteriormente 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 clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 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)].

La invención también se refiere a las sales de adición de bases de fórmula I. Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar las sales de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I que son de naturaleza ácida, son las que forman sales de bases no tóxicas con tales compuestos. Tales sales de bases no tóxicas incluyen, pero sin limitación, las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), sales de adición de amonio o de aminas solubles en agua tales como N-metilglucamina-(meglumina), las sales de alcanolamonio inferior y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de esta invención pueden contener dobles enlaces de tipo olefina. Cuando están presentes tales enlaces, los compuestos de la invención existen como configuraciones cis y trans y como mezclas de las mismas.

La presente invención también se refiere a compuestos de fórmula I en la que cualquiera de los hidrógenos puede estar reemplazado opcionalmente por deuterio.

A menos que se indique otra cosa, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo mencionados en este documento, así como los restos alquilo de otros grupos mencionados en este

documento (por ejemplo, alcoxi), pueden ser lineales o ramificados y también pueden ser cíclicos (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo), o pueden ser lineales o ramificados y contener restos cíclicos. A menos que se indique otra cosa, halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Cicloalquilo(C_3-C_{10}), cuando se usa en este documento, se refiere a grupos cicloalquilo que contienen de 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 usa en este documento se refiere a pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piranilo, tiopiranilo, aziridinilo, oxiranilo, metilenodioxilo, cromenilo, barbiturilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, tetrahidroazepinilo, piperazinilo, cromanilo, etc.

Heteroarilo(C_2-C_9), cuando se usa en este documento, 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-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]pirindinilo, benzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoimidazolilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizinilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazinilo; etc.

Arilo, cuando se usa en este documento, se refiere a fenilo o naftilo.

El término "ureido", como se usa en este documento, se refiere a un resto "amino-carbonil-amino".

El término "acetilo", como se usa en este documento, se refiere a un resto "alquil-carbonilo" en el que alquilo es como se ha definido anteriormente.

El término "cianoguanidino", como se usa en este documento, se refiere a un grupo funcional que tiene la siguiente fórmula

El término "heterocicloalquil(C_2-C_9)(C=N-CN)amino", como se usa en este documento, se refiere a un grupo funcional que tiene la siguiente fórmula

en la que "HET" se refiere a un grupo heterocicloalquilo(C_2-C_9) o heteroarilo(C_2-C_9) y el nitrógeno de dicho grupo es el sitio de unión.

El término "mercapto", como se usa en este documento, se refiere a un resto "HS^-".

Los compuestos de esta invención incluyen todos los isómeros conformacionales (por ejemplo, los isómeros cis y trans) y todos los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula I (por ejemplo, enantiómeros y diastereómeros), así como las mezclas racémicas, diastereoméricas y otras mezclas de tales isómeros.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de un trastorno o afección seleccionado entre enfermedades

autoinmunes, artritis reumatoide, diabetes de tipo I de comienzo reciente, lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis, vasculitis, afecciones inflamatorias agudas y crónicas, osteoartritis, Síndrome del Distrés Respiratorio en adultos, Síndrome del Distrés Respiratorio en la infancia, lesión de reperfusión de isquemia, glomerulonefritis, afecciones alérgicas, asma, dermatitis atópica, infección asociada con inflamación, inflamación vírica, influenza, hepatitis, Guillian-Barre, bronquitis crónica, xeno-trasplantes, rechazo crónico y agudo del trasplante de tejidos, rechazo crónico y agudo del trasplante de órganos, aterosclerosis, reestenosis, infectividad por VIH, enfermedades granulomatosas, sarcoidosis, lepra y tuberculosis, y secuelas asociadas con ciertos cánceres tales como el mieloma múltiple. Los compuestos de esta serie también pueden limitar la producción de citocinas en sitios inflamatorios, incluyendo pero sin limitación TNF e IL-1, como consecuencia de la reducción de la infiltración celular, proporcionando efectos beneficiosos para enfermedades asociadas a TNF e IL-1, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, enfisema pulmonar o disnea asociada con el mismo, enfisema; VIH-1, VIH-2, VIH-3; citomegalovirus (CMV), adenovirus y virus del Herpes (*Herpes Zoster* y *Herpes simplex*). También pueden proporcionar efectos

beneficiosos para las secuelas asociadas con una infección, cuando tal infección induce la producción de citocinas inflamatorias perjudiciales tales como TNF, por ejemplo, meningitis fúngica, lesión tisular de las articulaciones, hiperplasia, formación de pannus y resorción ósea, artritis psoriática, insuficiencia hepática, meningitis bacteriana, síndrome de Kawasaki, infarto de miocardio, insuficiencia hepática aguda, enfermedad de Lyme, choque séptico, cáncer, traumatismos y malaria en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz en el tratamiento o prevención de tal trastorno o afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse mediante la inhibición de la unión de quimiocinas al receptor CCR1 en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz en el tratamiento o prevención de tal trastorno o afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Son ejemplos de tales trastornos y afecciones los enumerados en el párrafo anterior.

La presente invención también se refiere a un

procedimiento para tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionado entre enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, diabetes de tipo I de comienzo reciente, lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis, vasculitis, afecciones inflamatorias agudas y crónicas, osteoartritis, Síndrome del Distrés Respiratorio en adultos, Síndrome del Distrés Respiratorio en la infancia, lesión de reperfusión de isquemia, glomerulonefritis, afecciones alérgicas, asma, dermatitis atópica, infección asociada con inflamación, inflamación vírica, influenza, hepatitis, Guillian-Barre, bronquitis crónica, xeno-trasplantes, rechazo crónico y agudo del trasplante de tejidos, rechazo crónico y agudo del trasplante de órganos, aterosclerosis, reestenosis, infectividad por VIH, enfermedades granulomatosas, sarcoidosis, lepra y tuberculosis, y secuelas asociadas con ciertos cánceres tales como el mieloma múltiple. Los compuestos de esta serie también pueden limitar la producción de citocinas en sitios inflamatorios, incluyendo pero sin limitación TNF e IL-1, como consecuencia de la reducción de la infiltración celular, proporcionando efectos beneficiosos para enfermedades asociadas a TNF e IL-1, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, enfisema pulmonar o disnea asociada con el mismo, enfisema; VIH-1, VIH-2, VIH-3; citomegalovirus (CMV),

adenovirus y virus del Herpes (*Herpes Zoster* y *Herpes simplex*). También pueden proporcionar efectos beneficiosos para las secuelas asociadas con una infección, cuando tal infección induce la producción de citocinas inflamatorias perjudiciales tales como TNF, por ejemplo, meningitis fúngica, lesión tisular de las articulaciones, hiperplasia, formación de pannus y resorción ósea, artritis psoriática, insuficiencia hepática, meningitis bacteriana, síndrome de Kawasaki, infarto de miocardio, insuficiencia hepática aguda, enfermedad de Lyme, choque séptico, cáncer, traumatismos y malaria en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento o prevención una cantidad de un compuesto de fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que sea eficaz en el tratamiento o prevención de tal trastorno o afección.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento o prevención de un trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse antagonizando el receptor CCR1 en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento o prevención una cantidad de un compuesto de fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz en el tratamiento o prevención de tal trastorno o afección.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un trastorno o afección seleccionado entre enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, diabetes de tipo I de comienzo reciente, lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis, vasculitis, afecciones inflamatorias agudas y crónicas, osteoartritis, Síndrome del Distrés Respiratorio en adultos, Síndrome del Distrés Respiratorio en la infancia, lesión de reperfusión de isquemia, glomerulonefritis, afecciones alérgicas, asma, dermatitis atópica, infección asociada con inflamación, inflamación vírica, influenza, hepatitis, Guillian-Barre, bronquitis crónica, xeno-trasplantes, rechazo crónico y agudo del trasplante de tejidos, rechazo crónico y agudo del trasplante de órganos, aterosclerosis, reestenosis, infectividad por VIH, enfermedades granulomatosas, sarcoidosis, lepra y tuberculosis, y secuelas asociadas con ciertos cánceres tales como el mieloma múltiple. Los compuestos de esta serie también pueden limitar la producción de citocinas en sitios inflamatorios, incluyendo pero sin limitación TNF e IL-1, como consecuencia de la reducción de la infiltración celular, proporcionando efectos beneficiosos para enfermedades asociadas a TNF e IL-1, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, enfisema pulmonar o disnea

asociada con el mismo, enfisema; VIH-1, VIH-2, VIH-3; citomegalovirus (CMV), adenovirus y virus del Herpes (*Herpes Zoster* y *Herpes simplex*). También pueden proporcionar efectos beneficiosos para las secuelas asociadas con una infección, cuando tal infección induce la producción de citocinas inflamatorias perjudiciales tales como TNF, por ejemplo, meningitis fúngica, lesión tisular de las articulaciones, hiperplasia, formación de pannus y resorción ósea, artritis psoriática, insuficiencia hepática, meningitis bacteriana, síndrome de Kawasaki, infarto de miocardio, insuficiencia hepática aguda, enfermedad de Lyme, choque séptico, cáncer, traumatismos y malaria en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende una cantidad eficaz para antagonizar el receptor CCR1 de un compuesto de fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse 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 de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a un

procedimiento para el tratamiento o prevención de un trastorno o afección seleccionado entre enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, diabetes de tipo I de comienzo reciente, lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis, vasculitis, afecciones inflamatorias agudas y crónicas, osteoartritis, Síndrome del Distrés Respiratorio en adultos, Síndrome del Distrés Respiratorio en la infancia, lesión de reperfusión de isquemia, glomerulonefritis, afecciones alérgicas, asma, dermatitis atópica, infección asociada con inflamación, inflamación vírica, influenza, hepatitis, Guillian-Barre, bronquitis crónica, xeno-trasplantes, rechazo crónico y agudo del trasplante de tejidos, rechazo crónico y agudo del trasplante de órganos, aterosclerosis, reestenosis, infectividad por VIH, enfermedades granulomatosas, sarcoidosis, lepra y tuberculosis, y secuelas asociadas con ciertos cánceres tales como el mieloma múltiple. Los compuestos de esta serie también pueden limitar la producción de citocinas en sitios inflamatorios, incluyendo pero sin limitación TNF e IL-1, como consecuencia de la reducción de la infiltración celular, proporcionando efectos beneficiosos para enfermedades asociadas a TNF e IL-1, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, enfisema pulmonar o disnea asociada con el mismo, enfisema; VIH-1, VIH-2, VIH-3;

citomegalovirus (CMV), adenovirus y virus del Herpes (*Herpes Zoster* y *Herpes simplex*). También pueden proporcionar efectos beneficiosos para las secuelas asociadas con una infección, cuando tal infección induce la producción de citocinas inflamatorias perjudiciales tales como TNF, por ejemplo, meningitis fúngica, lesión tisular de las articulaciones, hiperplasia, formación de pannus y resorción ósea, artritis psoriática, insuficiencia hepática, meningitis bacteriana, síndrome de Kawasaki, infarto de miocardio, insuficiencia hepática aguda, enfermedad de Lyme, choque séptico, cáncer, traumatismos y malaria en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento o prevención una cantidad eficaz para antagonizar el receptor CCR1 de un compuesto de fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción Detallada de la Invención

Los siguientes Esquemas de reacción ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención. A menos que se indique otra cosa, a, b, c, d, e, j, R^1, R^2, R^3 y R^4 en los Esquemas de reacción y en la discusión que sigue son como se han definido anteriormente.

R^{16} y R^{17}, junto con el nitrógeno al que están unidos, se seleccionan entre el grupo compuesto por amino, aminoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-

C_6)carbonilamino, acetilaminoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, (acetil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, alquil(C_1-C_6)cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)carbonilamino, aminocarbonilaminoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, alquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, ((alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilaminoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)carbonilamino, heterocicloalquil(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)carbonilamino, aminosulfonilalquil(C_1-C_6)carbonilamino, hidroxialquil(C_1-C_6)ureido, (aminoalquil(C_1-C_6)ureido), alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)ureido, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6)ureido, heterocicloalquil(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)ureido, heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)ureido, aminosulfonilalquil(C_1-C_6)ureido, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)ureido, alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquil(C_1-C_6)ureido, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilalquil(C_1-C_6)ureido, acetilaminoalquil(C_1-C_6)ureido, (acetil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquil(C_1-C_6)ureido, carboxialquil(C_1-C_6)ureido, haloalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, acetilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino,

(acetil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, ureidoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)ureidoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, aminosulfonilamino, alquil(C_1-C_6)aminosulfonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminosulfonilamino, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, heterocicloalquiloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, heteroariloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, cianoguanidino, alquil(C_1-C_6)cianoguanidino, (alquil(C_1-C_6))$_2$cianoguanidino, heterocicloalquil(C_2-C_9)cianoguanidino, heteroaril(C_2-C_9)cianoguanidino, heterocicloalquil(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)cianoguanidino, heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)cianoguanidino, aminoalquil(C_1-C_6)cianoguanidino, alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)cianoguanidino, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6)cianoguanidino, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)cianoguanidino, alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquil(C_1-C_6)cianoguanidino, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilalquil(C_1-C_6)cianoguanidino, hidroxialquil(C_1-C_6)amino, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)amino, carboxialquil(C_1-C_6)amino,

alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)amino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)amino, aminosulfonilalquil(C_1-C_6)amino, heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)amino, acetilaminoalquil(C_1-C_6)amino, (acetil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)amino, (alquil(C_1-C_6))$_2$amino, aril(C_6-C_{10})amino, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)amino, aminoalquil(C_1-C_6)amino, heterocicloalquil(C_2-C_9)amino, heteroaril(C_2-C_9)amino, cicloalquil(C_3-C_{10})alquil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)carbonilamino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilamino, alquenil(C_2-C_6)carbonilamino, cicloalquil(C_3-C_{10})carbonilamino, aril(C_6-C_{10})carbonilamino, heterocicloalquil(C_2-C_9)carbonilamino, haloalquil(C_1-C_6)carbonilamino, alcoxi(C_1-C_6)alquil(C_1-C_6)carbonilamino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquil(C_1-C_6)carbonilamino, (alquil(C_1-C_6)carbonil)(alquil(C_1-C_6))amino, ((alcoxi(C_1-C_6)carbonil)(alquil(C_1-C_6))amino, alquil(C_1-C_6)sulfonilamino, cicloalquil(C_3-C_{10})amino, ureido, alquil(C_1-C_6)ureido, aril(C_6-C_{10})ureido, (aril(C_6-C_{10}))$_2$ureido, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)ureido, haloalquil(C_1-C_6)ureido, (alquil(C_1-C_6))(aril(C_6-C_{10}))ureido, (alquil(C_1-C_6))$_2$ureido, haloalquil(C_1-C_6)carbonilureido, glicinamido, alquil(C_1-C_6)glicinamido, aminocarbonilglicinamido, alcoxi(C_1-C_6)alquil(C_1-C_6)carbonilglicinamido, (aminocarbonil)(alquil(C_1-C_6))glicinamido, (alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquil(C_1-C_6)carbonil)(alquil(C_1-C_6))glicinamido, (alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)carbonil)glicinamido, aril(C_6-

C_{10}) carbonilglicinamido, (aril (C_6-C_{10}) carbonil) (alquil (C_1-C_6)) glicinamido, (aril (C_6-C_{10}) alquil (C_1-C_6) aminocarbonil) glicinamido, aril (C_6-C_{10}) alquil (C_1-C_6) aminocarbonil) (alquil (C_1-C_6)) glicinamido, aril (C_6-C_{10}) aminocarbonilglicinamido y (aril (C_6-C_{10}) aminocarbonil) (alquil (C_1-C_6)) glicinamido.

R^{18} y R^{19}, junto con el nitrógeno al que están unidos, se seleccionan entre el grupo compuesto por heteroaril (C_2-C_9) alquil (C_1-C_6) amino, heterocicloalquil (C_2-C_9) alquil (C_1-C_6) amino, alquil (C_1-C_6) sulfonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfonilaminoalquil (C_1-C_6) amino, ureidoalquil (C_1-C_6) amino, alquil (C_1-C_6) ureidoalquil (C_1-C_6) amino, (alquil (C_1-C_6))$_2$ureidoalquil (C_1-C_6) amino, haloalquil (C_1-C_6) amino, aminosulfonilalquil (C_1-C_6) amino, alquil (C_1-C_6) aminosulfonilalquil (C_1-C_6) amino, carboxialquil (C_1-C_6) amino, alcoxi (C_1-C_6) carbonilalquil (C_1-C_6) amino, cianoalquil (C_1-C_6) amino, aminocarbonilalquil (C_1-C_6) amino, acetilaminoalquil (C_1-C_6) amino, (acetil) ((alquil (C_1-C_6)) aminoalquil (C_1-C_6) amino, alcoxi (C_1-C_6) carbonilaminoalquil (C_1-C_6) amino, heterocicloalquiloxi (C_2-C_9) carbonilaminoalquil (C_1-C_6) amino, heteroariloxi (C_2-C_9) carbonilaminoalquil (C_1-C_6) amino, cianoguanidinoalquil (C_1-C_6) amino, alquil (C_1-C_6) cianoguanidinoalquil (C_1-C_6) amino, (alquil (C_1-C_6))$_2$cianoguanidinoalquil (C_1-C_6) amino, alquil (C_1-C_6) sulfonilaminoalquil (C_1-C_6) amino, ureidoalquil (C_1-C_6) amino,

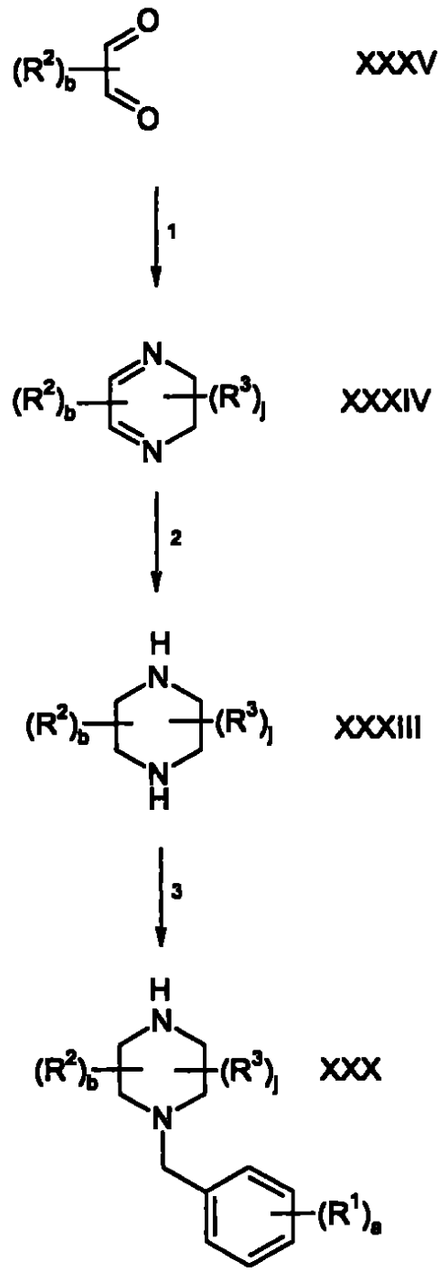
alquil(C_1-C_6)ureidoalquil(C_1-C_6)amino, (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquil(C_1-C_6)amino, aminocarboniloxialquil(C_1-C_6)amino, acetilaminoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, (acetil)((alquil(C_1-C_6))aminoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)carbonilamino, alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquil(C_1-C_6)carbonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilalquil(C_1-C_6)carbonilamino, ureidoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, alquil(C_1-C_6)ureidoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, aminosulfonilalquil(C_1-C_6)carbonilamino, hidroxialquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, alcoxi(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquil(C_1-C_6)carbonilamino, heterocicloalquiloxi(C_2-C_9)carbonilamino, heteroaril(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, heterocicloalquil(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, cianoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, alquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)amino-carbonilamino, aminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilamino, alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilamino, carboxialquil(C_1-C_6)aminocarbonilamino, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)aminocarbonilamino, alquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilamino, alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-

C_6)aminocarbonilo, alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, heterocicloalquiloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilamino, heteroariloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilamino, heterocicloalquil(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)aminocarbonilamino, heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)aminocarbonilamino, ureidoalquil(C_1-C_6)ureido, alquil(C_1-C_6)ureidoalquil(C_1-C_6)ureido, (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquil(C_1-C_6)ureido, cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)ureido, aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, acetilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, (acetil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, ureidoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)ureidoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)(cianoguanidino)alquil(C_1-C_6)sulfonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$(cianoguanidino)alquil(C_1-C_6)sulfonilamino, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, heterocicloalquiloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, heteroariloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, aminosulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminosulfonilamino, (alquil(C_1-

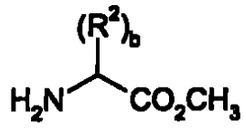
C_6))$_2$aminosulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), cianoguanidino, alquil(C_1-C_6)(cianoguanidino), (alquil(C_1-C_6))$_2$(cianoguanidino), heterocicloalquil(C_2-C_9)(cianoguanidino), heterocicloalquil(C_2-C_9)(cianoguanidino), heteroaril(C_2-C_9)(cianoguanidino), heterocicloalquil(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)(cianoguanidino), heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)(cianoguanidino), aminoalquil(C_1-C_6)(cianoguanidino), alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)(cianoguanidino), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6)(cianoguanidino), aminocarbonilalquil(C_1-C_6)(cianoguanidino), alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquil(C_1-C_6)(cianoguanidino), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilalquil(C_1-C_6)(cianoguanidino), heterocicloalquilo(C_2-C_9), aminoalquil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)amino, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6)amino, heteroaril(C_2-C_9)amino, ureidoalquil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)ureidoalquil(C_1-C_6)amino, (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)amino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)amino, heterocicloalquiloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)amino, heteroariloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)amino, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)amino, cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)amino, heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)amino, heterocicloalquil(C_2-C_9)amino, alquil(C_1-C_6)carbonilamino, haloalquil(C_1-C_6)carbonilamino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilamino, ureido, alquil(C_1-C_6)ureido, (alquil(C_1-

C_6))$_2$ureido, amino, alquil(C_1-C_6)amino, cicloalquil(C_3-C_{10})amino, (alquil(C_1-C_6))$_2$amino, hidroxialquil(C_1-C_6)amino, aril(C_6-C_{10})amino, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)carbonilamino, aril(C_6-C_{10})carbonilamino, (alquil(C_1-C_6)carbonil)(alquil(C_1-C_6))amino, cicloalquil(C_3-C_{10})alquil(C_1-C_6)amino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilamino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquil(C_1-C_6)carbonilamino, (alcoxi(C_1-C_6)carbonil)(alquil(C_1-C_6))amino, alquil(C_1-C_6)sulfonilamino, (alquil(C_1-C_6)sulfonil)(alquil(C_1-C_6))amino, aril(C_6-C_{10})sulfonilamino, (aril(C_6-C_{10})sulfonil)(alquil(C_1-C_6))amino, heterocicloalquil(C_2-C_9)amino, heteroaril(C_2-C_9)amino, haloalquil(C_1-C_6)amino, aril(C_6-C_{10})amino, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)amino, (aminocarbonilalquil(C_1-C_6))amino, (alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquil(C_1-C_6))amino, (carboxialquil(C_1-C_6))amino, (alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquil(C_1-C_6))amino, (aminoalquil(C_1-C_6))amino, (hidroxialquil(C_1-C_6))amino, ureido, alquil(C_1-C_6)ureido, (alquil(C_1-C_6))$_2$ureido, aril(C_6-C_{10})ureido, (aril(C_6-C_{10}))$_2$ureido, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)ureido, haloalquil(C_1-C_6)ureido, (haloalquil(C_1-C_6))(alquil(C_1-C_6))ureido, (alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquil(C_1-C_6))ureido y glicinamido.

PREPARACIÓN A

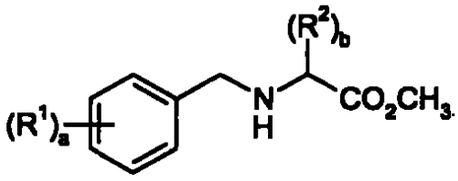


PREPARACIÓN B



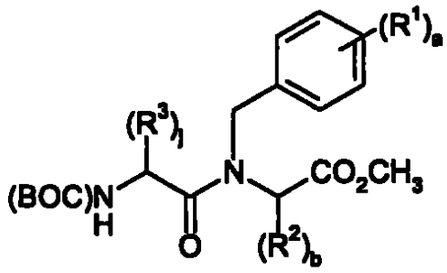
XXII

1



XXI

2

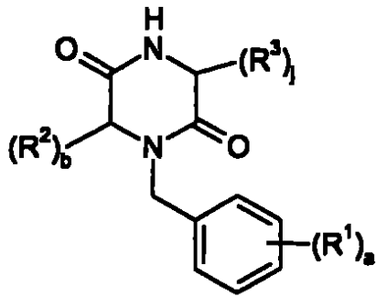


XX

3

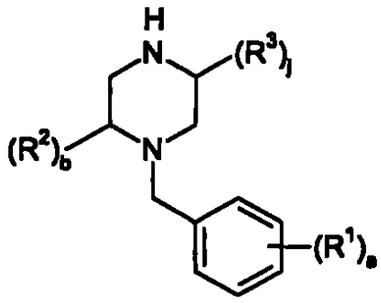
XIX

PREPARACIÓN B (Continuación)



XIX

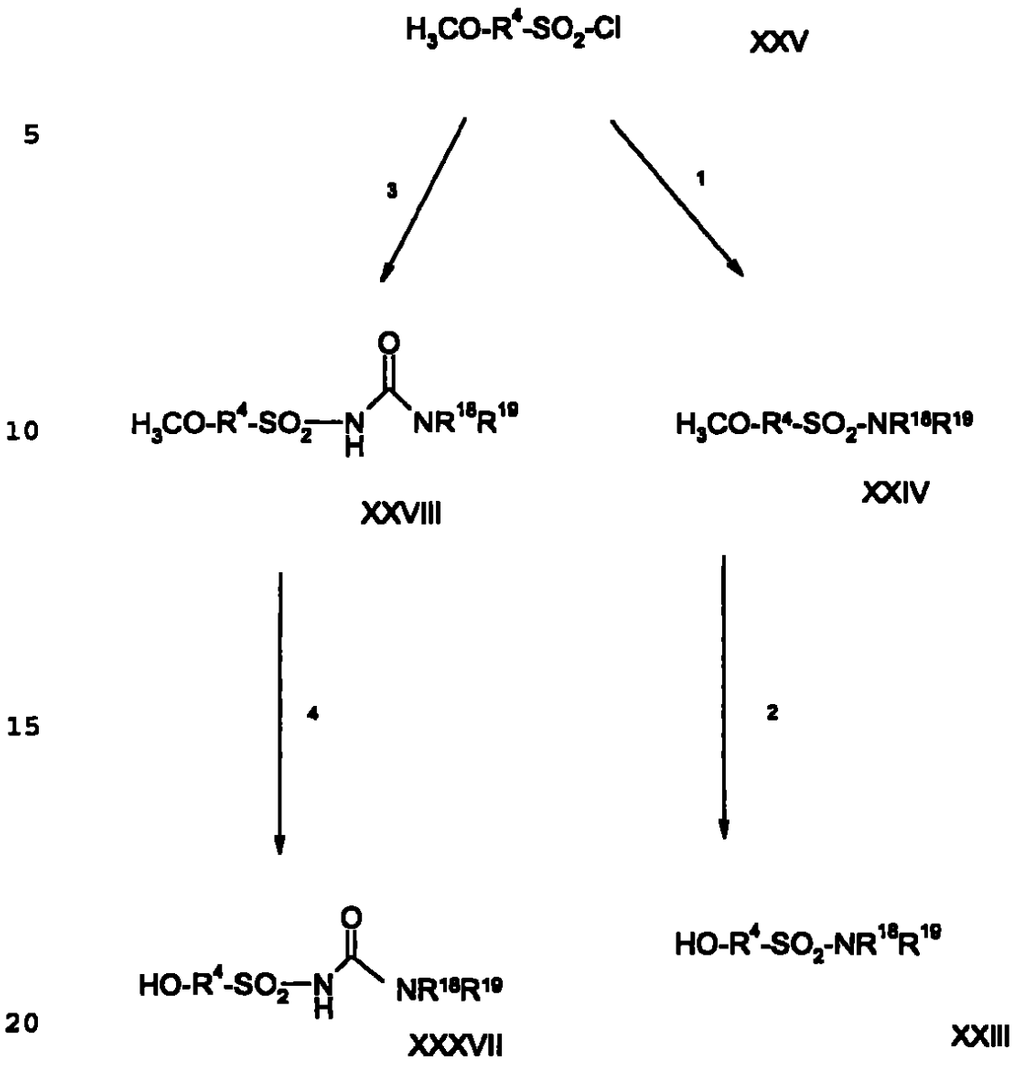
4



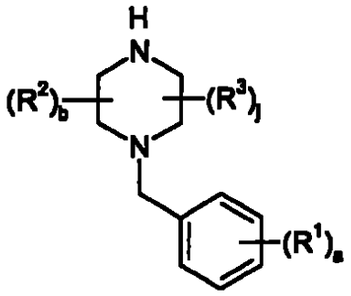
XVIII

55

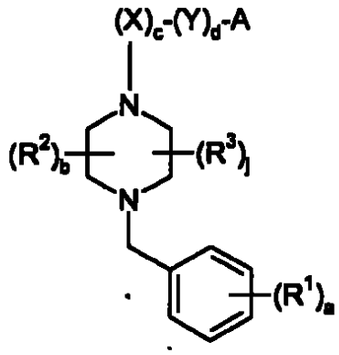
PREPARACIÓN C



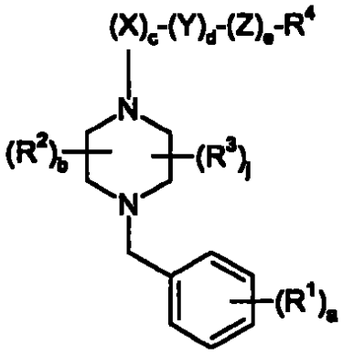
ESQUEMA 1



XXX

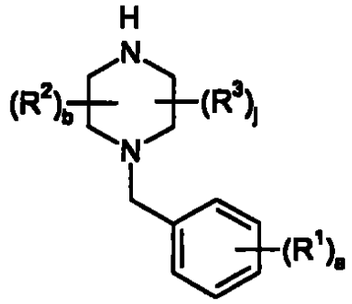


X

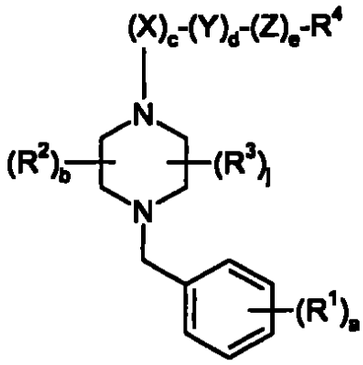


I

ESQUEMA 2

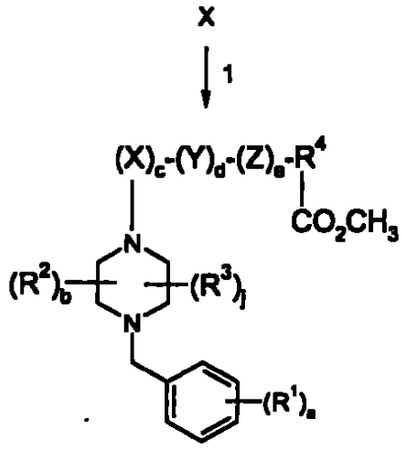


XXX

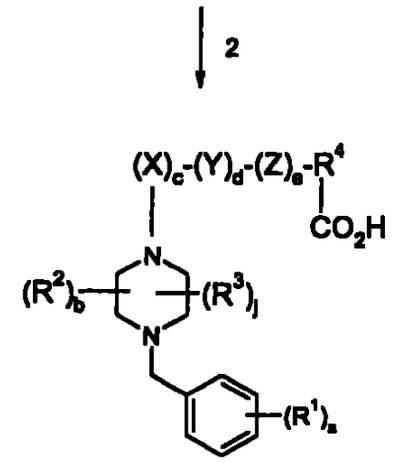


I

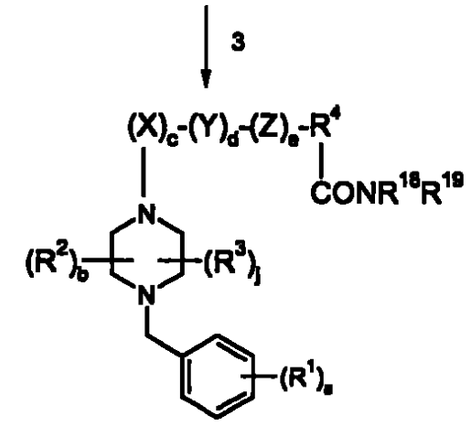
ESQUEMA 3



XII

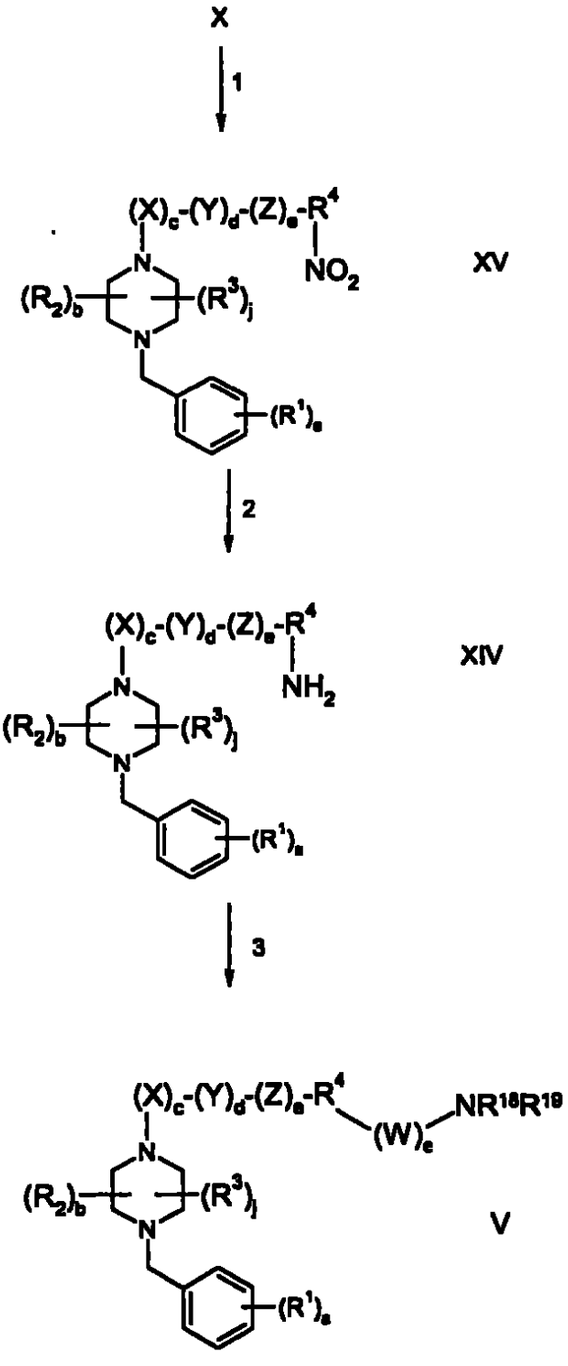


XI



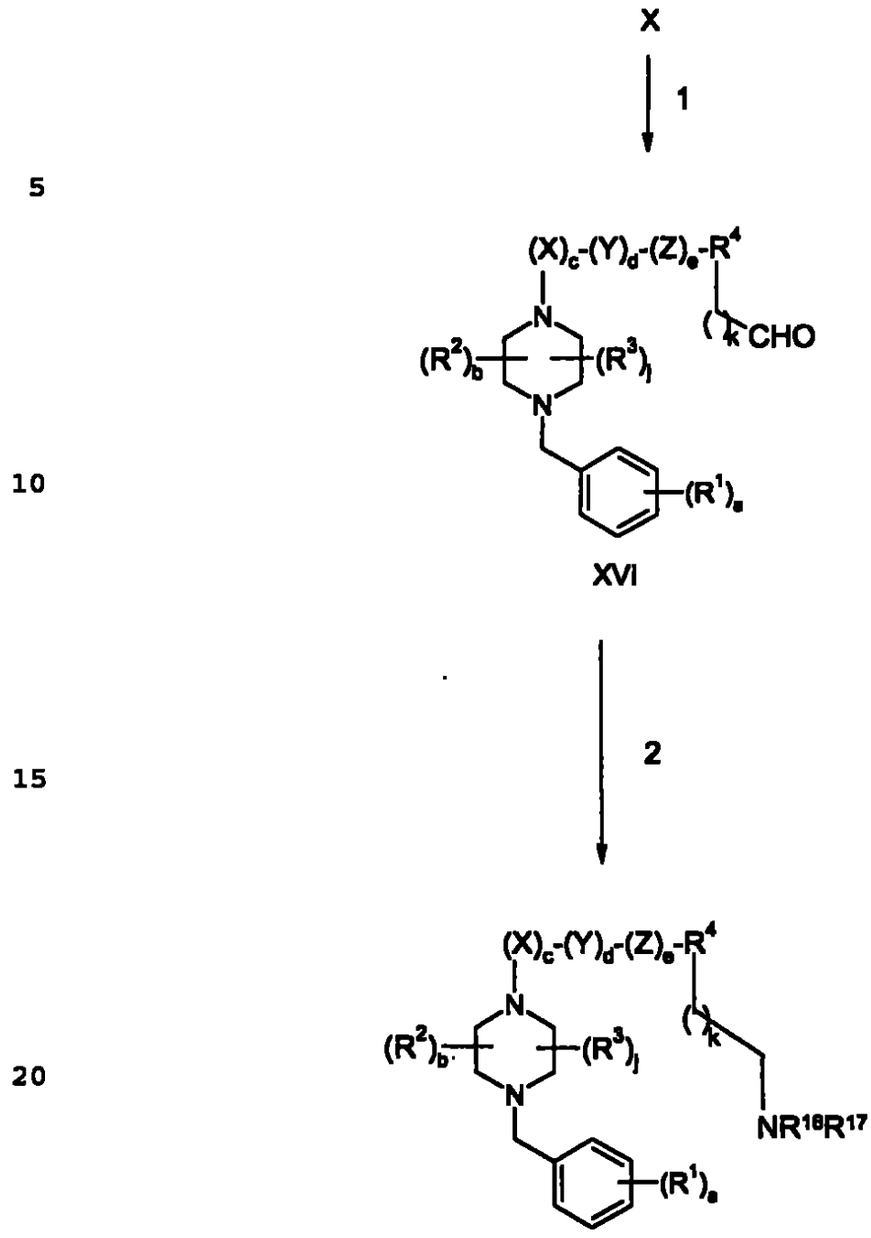
II

ESQUEMA 4

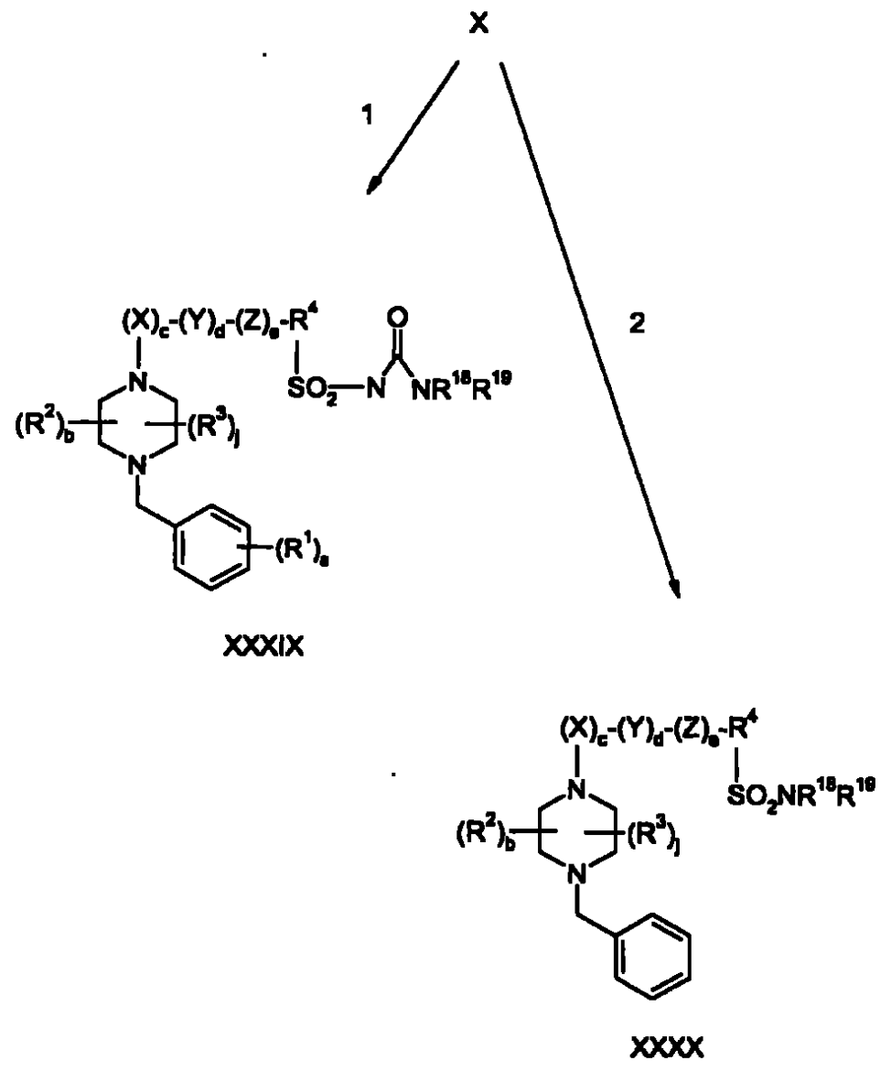

X
1
(X)c-(Y)d-(Z)e-R4
NO2
(R2)b
(R3)j
(R1)a
XV
2
(X)c-(Y)d-(Z)e-R4
NH2
XIV
3
(X)c-(Y)d-(Z)e-R4
(W)e
NR18R19
V

60

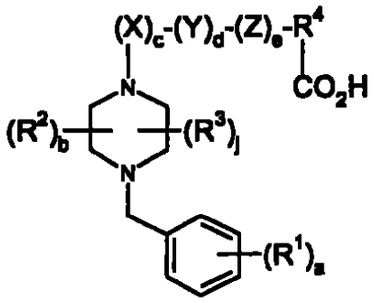
ESQUEMA 5


X
1
(X)c-(Y)d-(Z)e-R4
N
(R2)b
(R3)j
N
(R1)a
(k CHO
XVI
2
(X)c-(Y)d-(Z)e-R4
N
(R2)b
(R3)j
N
(R1)a
(k
NR16R17
VII

ESQUEMA 6


X
1
2
$(X)_c$-$(Y)_d$-$(Z)_e$-R^4
SO_2—N
O
$NR^{18}R^{19}$
$(R^2)_b$
$(R^3)_j$
$(R^1)_a$
XXXIX
$(X)_c$-$(Y)_d$-$(Z)_e$-R^4
$SO_2NR^{18}R^{19}$
$(R^2)_b$
$(R^3)_j$
XXXX

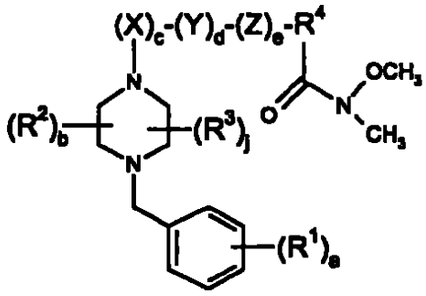
ESQUEMA 7



XXXVI

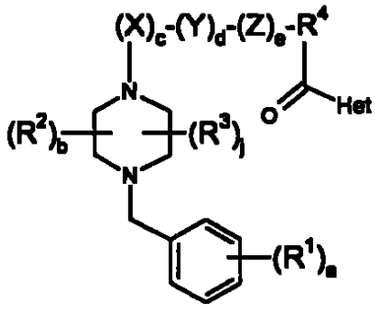
VIII

1



XXXII

2

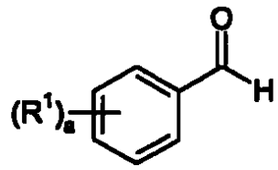


XXXI

En la reacción 1 de la Preparación A, el compuesto de fórmula **XXXV**, en la que b es 0, 1 ó 2, se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula **XXXIV** mediante la reacción de **XXXV** con un compuesto de etildiamina de fórmula $(R^3)_j$-etildiamina, en presencia de un disolvente aprótico tal como éter dietílico. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante un período de tiempo comprendido entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 12 horas.

En la reacción 2 de la Preparación A, el compuesto de fórmula **XXXIV** se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula **XXXIII** mediante la reducción de **XXXIV** con un agente reductor, tal como borohidruro sódico, en un disolvente prótico, tal como etanol, a reflujo.

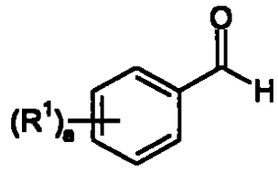
En la reacción 3 de la Preparación A, el compuesto de fórmula **XXXIII** se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula **XXX** mediante la reacción de **XXXIII** con un compuesto de benzaldehído de fórmula



en presencia de una base, tal como trietilamina, y un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico, en un disolvente aprótico, tal como 1,2-dicloroetano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante un período

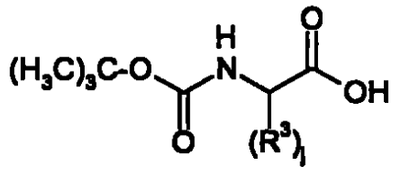
de tiempo comprendido entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 4 horas, preferiblemente de aproximadamente 2 horas.

En la reacción 1 de la Preparación B, el compuesto de fórmula **XXII**, en la que b es 0, 1 ó 2, se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula **XXI** mediante la reacción de **XXIII** con un compuesto de benzaldehído de fórmula



en presencia de una base, tal como trietilamina, un agente reductor, tal como borohidruro sódico, y un disolvente aprótico, tal como 1,2-dicloroetano. La reacción se agita a temperatura ambiente, durante un período de tiempo comprendido entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 4 horas, preferiblemente de aproximadamente 2 horas.

En la reacción 2 de la Preparación B, el compuesto de fórmula **XXI** se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula **XX** haciendo reaccionar primero un compuesto de fórmula



en la que j es 0, 1 ó 2, con 4-metil morfolina y cloroformiato de isobutilo, en presencia de un disolvente aprótico polar, tal como tetrahidrofurano, seguido de la reacción del intermedio así formado con el compuesto de fórmula **XXI**. La mezcla de reacción así formada se agita durante una noche a temperatura ambiente.

En la reacción 3 de la Preparación B, el compuesto de fórmula **XX** se convierte en el correspondiente compuesto de piperizina-2,5-diona de fórmula **XIX** mediante el tratamiento de **XX** con ácido trifluoroacético en presencia de un disolvente aprótico polar, tal como cloruro de metileno. La reacción se agita a temperatura ambiente durante un período de tiempo comprendido entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 4 horas, preferiblemente de aproximadamente 2 horas.

En la reacción 4 de la Preparación B, el compuesto de fórmula **XIX** se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula **XVIII** mediante la reducción de **XIX** con un agente reductor, tal como hidruro de litio y aluminio. La reacción se realiza a una temperatura comprendida entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 10°C, preferiblemente a aproximadamente 0°C, durante un período de tiempo comprendido entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 90 minutos, preferiblemente de aproximadamente 40 minutos.

En la reacción 1 de la Preparación C, el compuesto de fórmula **XXV** se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula **XXIV** mediante la reacción de **XXV** con una amina de fórmula $NHR^{18}R^{19}$, en la que cada uno de R^{18} y R^{19} se selecciona independientemente entre hidrógeno, un grupo heterocicloalquilo(C_2-C_9) o heteroarilo(C_2-C_9) que contiene nitrógeno, o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con hidroxi, aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$carbonilo, carboxi, alquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilamino, aminosulfonilo, alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminosulfonilo, alcoxi(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_2-C_9), heterocicloalquilo(C_2-C_9), alquil(C_1-C_6)carbonilamino, (alquil(C_1-C_6)carbonil)(alquil(C_1-C_6))amino, ciano, ureido, alquil(C_1-C_6)ureido, (alquil(C_1-C_6))$_2$ureido, cianoguanidino, alquil(C_1-C_6)cianoguanidino y (alquil(C_1-C_6))$_2$cianoguanidino, o R^{18} y R^{19} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heteroarilo(C_2-C_9) o heterocicloalquilo (C_2-C_9), en presencia de un disolvente aprótico polar, tal como cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante un período de tiempo comprendido entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 24 horas, preferiblemente de aproximadamente 12 horas.

En la reacción 2 de la Preparación C, el compuesto de fórmula **XXIV** se convierte en el correspondiente compuesto de

fórmula **XXXIII** mediante la reacción de **XXIV** con tiofenol en presencia de una base, tal como hidruro sódico, y un disolvente aprótico polar tal como dimetilformamida. La reacción se calienta a reflujo durante un período de tiempo comprendido entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 10 horas, preferiblemente de aproximadamente 4 horas.

En la reacción 3 de la Preparación C, el compuesto de fórmula **XXV** se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula **XXXVIII** mediante la reacción de **XXV** con cianato sódico en presencia de piridina y un disolvente aprótico polar tal como acetonitrilo. La reacción se agita a temperatura ambiente durante un período de tiempo comprendido entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 18 horas, preferiblemente de aproximadamente 10 horas. Después se añade una amina de fórmula $H_2N\text{-}C(O)\text{-}NR^{18}R^{19}$ y la mezcla de reacción así formada se agita a temperatura ambiente durante un período de tiempo comprendido entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 24 horas, preferiblemente de aproximadamente 8 horas.

En la reacción 4 de la Preparación C, el compuesto de fórmula **XXXVIII** se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula **XXXVII** de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la reacción 2 de la Preparación C.

En la reacción 1 del Esquema 1, el compuesto de fórmula **XXX** se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula

X mediante la reacción de XXX con un compuesto de fórmula A-$(X)_c$-$(Y)_d$-A, en la que A es cloro o bromo, en presencia de una base tal como trietilamina, y un disolvente aprótico polar tal como cloruro de metileno. La reacción se agita a una temperatura comprendida entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 10°C, durante un período de tiempo comprendido entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 90 minutos, preferiblemente de aproximadamente 30 minutos.

En la reacción 2 del esquema 1, el compuesto de fórmula X se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula I mediante la reacción de X con un compuesto de fórmula H-$(Z)_e$-R^4, en la que e es 1 y Z es oxígeno, en presencia de carbonato potásico, yoduro potásico y un disolvente aprótico tal como butanona. La reacción se calienta a reflujo durante un período de tiempo comprendido entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 8 horas, preferiblemente de aproximadamente 6 horas.

En la reacción 1 del Esquema 2, el compuesto de fórmula XXX se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula I mediante la reacción de XXX con un compuesto de fórmula A-$(X)_c$-$(Y)_d$-$(Z)_e$-R^4, en la que A es cloro o bromo, en presencia de una base, tal como trietilamina, y un disolvente aprótico polar, tal como cloruro de metileno. La reacción se agita a una temperatura comprendida entre aproximadamente -10°C y

aproximadamente 10°C, durante un período de tiempo comprendido entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 90 minutos, preferiblemente de aproximadamente 30 minutos.

En la reacción 1 del Esquema 3, el compuesto de fórmula X se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula XII de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la reacción 2 del Esquema 1.

En la reacción 2 del Esquema 3, el compuesto de fórmula XII se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula XI mediante la reacción de XII con hidróxido de litio monohidratado en presencia de metanol, tetrahidrofurano y agua. La mezcla de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente.

En la reacción 3 del Esquema 3, el compuesto de fórmula XI se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula II, mediante la reacción de XI con una amina, en presencia de 4-dimetilaminopiridina, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimina y un disolvente aprótico polar tal como cloruro de metileno. La mezcla de reacción resultante se agita durante una noche a temperatura ambiente.

En la reacción 1 del Esquema 4, el compuesto de fórmula X se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula XV de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la reacción 2 del Esquema 1.

En la reacción 2 del Esquema 4, el compuesto de fórmula **XV** se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula **XIV** mediante la hidrogenación de **XV** en presencia de un catalizador, tal como platino sobre carbono, y un disolvente prótico polar tal como etanol. La reacción se realiza a una presión comprendida entre aproximadamente 206,84 kPa y aproximadamente 275,79 kPa, preferiblemente de aproximadamente 241,31 kPa, durante un período de tiempo comprendido entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 1 hora, preferiblemente de aproximadamente 30 minutos.

En la reacción 3 del Esquema 4, para la formación de urea, el compuesto de fórmula **XIV** se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula **V** haciendo reaccionar primero **XIV** con cloroformiato de 4-nitrofenilo en presencia de una base, tal como piridina, y un disolvente aprótico polar, tal como cloruro de metileno, seguido de la reacción del intermedio así formado con una amina. La mezcla de reacción así formada se deja en agitación durante una noche a temperatura ambiente. Para la formación de la sulfonamida, el compuesto de fórmula **XIV** se hace reaccionar con un compuesto de cloruro de sulfonilo de fórmula R^{16}-Cl, en presencia de una base, tal como trietilamina, y un disolvente aprótico polar, tal como cloruro de metileno. La reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Para la

formación de cianoguanidina, el compuesto de fórmula **XIV** primero se trata con hidruro sódico en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano, seguido de la reacción del intermedio así formado con dimetil-N-cianoditio iminocarbonato. La mezcla de reacción así formada se calienta a reflujo durante una noche. El intermedio de N-ciano-S-metil-isotiourea después se hace reaccionar con una amina en presencia de un disolvente prótico polar tal como metanol. Para la formación de la amida, el compuesto de fórmula **XIV** se hace reaccionar con un ácido, tal como el ácido 3-terc-butoxicarbonilaminopropiónico, en presencia de N-metilmorfolina, hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio y un disolvente aprótico polar, tal como cloruro de metileno.

En la reacción 1 del Esquema 5, el compuesto de fórmula **X** se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula **XVI** en la que k es 0, 1, 2, 3 ó 4, de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la reacción 2 del Esquema 1.

En la reacción 2 del Esquema 5, el compuesto de fórmula **XVI** se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula **VII** mediante la reacción de **XVI** con una amina de fórmula $R^{16}R^{17}N$, en la que cada uno de R^{16} y R^{17} es independientemente hidrógeno, un grupo heterocicloalquilo(C_2-C_9) o heteroarilo(C_2-C_9) que contiene nitrógeno, o alquilo(C_1-C_6)

opcionalmente sustituido con hidroxi, aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$carbonilo, carboxi, alquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilamino, aminosulfonilo, alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminosulfonilo, alcoxi(C_1-C_6), heteroarilo(C_2-C_9), heterocicloalquilo(C_2-C_9), alquil(C_1-C_6)carbonilamino, (alquil(C_1-C_6)carbonil)(alquil(C_1-C_6))amino, ciano, ureido, alquil(C_1-C_6)ureido, (alquil(C_1-C_6))$_2$ureido, cianoguanidino, alquil(C_1-C_6)cianoguanidino y (alquil(C_1-C_6))$_2$cianoguanidino, en presencia de una solución de dicloroetano/ácido acético en una relación 10:1. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante un período de tiempo comprendido entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 2 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 hora. Después se añade a la mezcla de reacción un agente reductor, tal como cianoborohidruro sódico, y la reacción se deja en agitación durante una noche a temperatura ambiente. Cuando R^{16} y/o R^{17} son hidrógenos, el compuesto de fórmula VII puede hacerse reaccionar adicionalmente de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la reacción 3 del Esquema 4, proporcionando ureas, sulfonamidas, cianoguanidinos o amidas.

En la reacción 1 del Esquema 6, el compuesto de fórmula X se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula XXXIX de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la reacción 2 del Esquema 1.

En la reacción 2 del Esquema 6, el compuesto de fórmula **X** se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula **XXXX** de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la reacción 2 del Esquema 1.

En la reacción 1 del Esquema 7, el compuesto ácido de fórmula **XXXVI** se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula **XXXII** mediante el tratamiento de **XXXVI** con cloruro de tionilo puro o en un disolvente aprótico, a temperatura ambiente, durante un período de tiempo comprendido entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 24 horas, preferiblemente de 1 hora. El cloruro de ácido así formado se disuelve en un disolvente aprótico polar con un compuesto de fórmula $(H_3CO)(H_3C)NH \cdot HCl$, en presencia de una base de amina tal como trietilamina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante un período de tiempo comprendido entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 48 horas, preferiblemente de aproximadamente 12 horas.

En la reacción 2 del Esquema 7, el compuesto de amida de fórmula **XXXII** se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula **XXXI** mediante la reacción de **XXXII** con un reactivo de heteroaril(C_2-C_9) litio, en presencia de un disolvente aprótico polar, a una temperatura comprendida entre aproximadamente -100°C y la temperatura ambiente, preferiblemente a aproximadamente -78°C. La mezcla de reacción resultante se agita durante un período de tiempo

comprendido entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 24 horas, preferiblemente de aproximadamente 12 horas, a una temperatura comprendida entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 50°C, preferiblemente de aproximadamente 20°C.

A menos que se indique otra cosa, la presión de cada una de las reacciones anteriores no es crítica. Generalmente, las reacciones se realizarán a una presión de aproximadamente una a aproximadamente tres atmósferas, preferiblemente a presión ambiental (aproximadamente una atmósfera).

Los compuestos de fórmula I que son de naturaleza básica pueden formar una amplia diversidad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque tales sales tienen que ser farmacéuticamente aceptables para administrarse a animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente un compuesto de fórmula I de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente inaceptable, después simplemente convertir esta última en el compuesto de base libre mediante el tratamiento con un reactivo alcalino y, posteriormente, convertir la base libre en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de esta invención se preparan fácilmente mediante el tratamiento del compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido en un medio

disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado tal como metanol o etanol. Tras la evaporación cuidadosa del disolvente, se obtiene la sal sólida deseada.

Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos 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 clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 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 son de naturaleza ácida, pueden formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de tales sales incluyen las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y, particularmente, las sales de sodio y potasio. Todas estas sales se preparan por técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan 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 en este documento. Estas sales de bases no tóxicas incluyen las

derivadas de cationes farmacológicamente aceptables tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, etc. Estas sales pueden prepararse fácilmente mediante el tratamiento de los correspondientes compuestos ácidos con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados, y después evaporando la solución resultante hasta la sequedad, preferiblemente a presión reducida. Como alternativa, también pueden prepararse mezclando soluciones alcanólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado conjuntamente y después evaporando la solución resultante a sequedad de la misma manera que se ha indicado anteriormente. En cualquier caso, preferiblemente se emplean cantidades estequiométricas de los reactivos para asegurar que se completa la reacción y que se obtienen rendimientos máximos del producto.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables (también denominados en lo sucesivo colectivamente "los compuestos activos") son potentes antagonistas de los receptores CCR1. Los compuestos activos son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades autoinmunes (tales como artritis reumatoide, diabetes de tipo I (comienzo reciente), enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis y vasculitis), afecciones inflamatorias agudas y crónicas

(tales como osteoartritis, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, Síndrome del Distrés Respiratorio de la infancia, lesión de reperfusión de isquemia y glomerulonefritis), afecciones alérgicas (tales como asma y dermatitis atópica), infección asociada con inflamación (tal como inflamación vírica (incluyendo influenza y hepatitis) y Guillian-Barre), bronquitis crónica, xeno-trasplantes, rechazo de trasplantes de tejidos, aterosclerosis, reestenosis, infectividad por VIH (uso de co-receptores) y enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis).

La actividad de los compuestos de la invención puede evaluarse de acuerdo con procedimientos conocidos para los especialistas habituales en la técnica. Pueden encontrarse ejemplos de procedimientos reconocidos para determinar la migración inducida por CCR1 en Coligan, J. E., Kruisbeek, A.M., Margulies, D.H., Shevach. E.M., Strober, W. editores: Current Protocols In Immunology, 6.12.1-6.12.3 (John Wiley and Sons, NY, 1991). A continuación se describe con detalle un ejemplo específico de cómo determinar la actividad de un compuesto para inhibir la migración.

Ensayo de Quimiotaxis:

La capacidad de los compuestos para inhibir la quimiotaxis ante diversas quimiocinas puede evaluarse usando Cámaras Boyden convencionales de 48 o 96 pocillos con un

filtro de policarbonato de 5 micrómetros. Todos los reactivos y células pueden prepararse en medio de cultivo de tejidos RPMI convencional (BioWhitikker Inc.) suplementado con 1 mg/ml de albúmina de suero bovino. En resumen, se pusieron MIP-1α (Peprotech, Inc., P.O. Box 275, Rocky Hill NJ) u otros agonistas de ensayo, 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 elegida es la determinada para proporcionar la cantidad máxima de quimiotaxis en este sistema (por ejemplo, sería adecuada una concentración 1 nM para MIP-1α).

Después pueden añadirse células THP-1 (ATCC TIB-202), monocitos humanos primarios, o linfocitos primarios, aislados por técnicas convencionales, a las cámaras superiores por triplicado junto con diversas concentraciones del compuesto de ensayo. Pueden prepararse diluciones del compuesto usando técnicas serológicas convencionales y se mezclan con las células antes de la adición a la cámara.

Después de un período de incubación adecuado a 37 grados centígrados (por ejemplo, 3,5 horas para las células THP-1 y 90 minutos para los monocitos primarios), la cámara se retira, las células de la cámara superior se aspiran, la parte superior del filtro se limpia y puede determinarse el número de células que migran de acuerdo con el siguiente procedimiento.

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

Para los monocitos humanos primarios, o los linfocitos, el filtro puede teñirse con colorante Dif Quik® (American Scientific Products) y el número de células migratorias puede determinarse con la ayuda de un microscopio.

El número de células migratorias en presencia del compuesto se divide por el número de células migratorias en los pocillos de control (sin el compuesto). El cociente es el % de inhibición para el compuesto, que después puede representarse usando técnicas de gráficos convencionales frente a la concentración del compuesto usado. Después se determina el punto de inhibición al 50% usando un análisis de ajuste lineal para todas las concentraciones ensayadas. El ajuste lineal para todos los puntos de datos tiene que tener un coeficiente de correlación (R cuadrado) > 90% para considerarse un ensayo válido.

Todos los compuestos de la invención que se ensayaron tenían un CI_{50} menor de 25 μM en el ensayo de Quimiotaxis.

Las composiciones de la presente invención pueden formularse de una forma convencional usando uno o más

vehículos farmacéuticamente aceptables. Así pues, los compuestos activos de la invención pueden formularse para la administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación. Los compuestos activos de la invención también pueden formularse para la liberación sostenida.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil hipromelosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato cálcico); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse por procedimientos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse en forma de un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con

aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, hipromelosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres aceitosos o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

Para la administración bucal, la composición puede tomar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de una forma convencional.

Los compuestos activos de la invención pueden formularse para la administración parenteral mediante inyección, incluyendo el uso de técnicas de cateterización convencionales o infusión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o recipientes de dosis múltiples, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos acuosos o aceitosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstituirse con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos, antes del uso.

Los compuestos activos de la invención también pueden

formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención que contienen, por ejemplo, bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para la administración intranasal o la administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se administran convenientemente en forma de una solución o suspensión desde un recipiente de pulverización con una bomba, que se aprieta o bombea por el paciente, o como una presentación de pulverización de aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para liberar una cantidad dosificada. El recipiente presurizado o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Pueden formularse cápsulas y cartuchos (fabricados, por ejemplo, de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador, que contienen una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Una dosis propuesta de los compuestos activos de la invención para la administración oral, parenteral o bucal al

ser humano adulto medio para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente (por ejemplo, artritis reumatoide) es de 0,1 a 1000 mg del ingrediente activo por dosis unitaria que podría administrarse, por ejemplo, de 1 a 4 veces al día.

Las formulaciones de aerosol para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente (por ejemplo, la artritis reumatoide) en el ser humano adulto medio, preferiblemente se disponen de forma que cada dosis medida o "puff" de aerosol contenga de 20 μg a 1000 μg del compuesto de la invención. La dosis diaria global con un aerosol estará dentro del intervalo del 0,1 mg a 1000 mg. La administración puede realizarse varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, administrando, por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

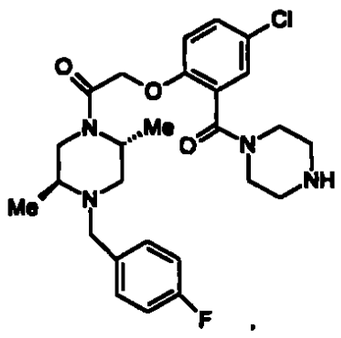
Los agentes activos pueden formularse para la liberación sostenida de acuerdo con procedimientos bien conocidos para las personas de experiencia habitual en la técnica. Pueden encontrarse ejemplos de tales formulaciones en las Patentes de Estados Unidos 3.538.214, 4.060.598, 4.173.626, 3.119.742 y 3.492.397.

Los compuestos de la invención también pueden utilizarse en una terapia de combinación con, pero sin limitación, otros agentes terapéuticos tales como con agentes inmunosupresores de las células T tales como rapamicina, ciclosporina A y FK-506, con agentes de ahorro de esteroides tales como

Cellcept®, o con agentes anti-inflamatorios clásicos (por ejemplo, inhibidores de ciclooxigenasa/lipooxigenasa) tales como tenidap, aspirina, paracetamol, naproxeno y piroxicam.

Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención. Los datos de RMN se presentan en partes por millón (δ) y están referidos a la señal de estabilización del deuterio del disolvente de la muestra (deuteriocloroformo, a menos que se especifique otra cosa). Los reactivos comerciales se utilizaron sin purificación adicional. THF se refiere a tetrahidrofurano. DMF se refiere a N,N-dimetilformamida. Cromatografía se refiere a cromatografía en columna realizada usando gel de sílice de 32-63 mm y ejecutada en condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía ultrarrápida). Los Espectros de Masas de Baja Resolución (LRMS) se registraron en un Hewlett Packard 5989®, utilizando ionización química (amonio), o en una plataforma de Ionización Química a Presión Atmosférica (APCI) Fisons (o Micro Mass) que usa una mezcla 50/50 de acetonitrilo/agua con un 0,1% de ácido fórmico como agente ionizante. Temperatura ambiente se refiere a 20-25°C. Todas las reacciones no acuosas se realizaron en una atmósfera de nitrógeno por motivos de conveniencia y para maximizar los rendimientos. Los nombres para los compuestos de la invención se crearon por la versión Autonom 2.0 PC-batch de Beilstein Informationssysteme GmbH (ISBN 3-89536-976-4).

Ejemplo 1



(2R,5S)-2-[4-Cloro-2-(piperazina-1-carbonil)-fenoxi]-1-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-etanona

Éster metílico del ácido (R)-2-(4-fluoro-bencilamino)-propiónico

A una solución de clorhidrato de éster metílico del ácido (R)-2-amino-propiónico (25 g, 179 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (23 ml, 215 mmol) en 1,2-dicloroetano (200 ml) se añadió trietilamina (25 ml, 179 mmol). La mezcla resultante se agitó durante dos horas a temperatura ambiente seguido de la adición de acetoxiborohidruro sódico (57 g, 268 mmol) en cuatro porciones. La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con solución acuosa diluida de hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano (2 veces). Las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título (34,4 g, rendimiento

del 91%).

Éster metílico del ácido (2R,5S)-2-[(2-terc-butoxicarbonilamino-propionil)-(4-fluoro-bencil)-amino]-propiónico

A una solución del ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (37 g, 195 mmol) en tetrahidrofurano seco (250 ml) a 0°C, se añadió 4-metil morfolina (21,5 ml, 195 mmol) seguido de cloroformiato de isobutilo (25,3 ml, 195 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante dos horas. Esto se continuó por la adición de éster metílico del ácido (S)-2-(4-fluoro-bencilamino)-propiónico (34,4 g, 162 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título (43,2 g, rendimiento del 70%).

(2R,5S)-1-(4-Fluoro-bencil)-3,6-dimetil-piperazina-2,5-diona

A una solución de éster metílico del ácido (2R,5S)-2-[(2-terc-butoxicarbonilamino-propionil)-(4-fluoro-bencil)-amino]-propiónico (43 g, 382 mmol) en diclorometano (120 ml)

a 0°C, se añadió ácido trifluoroacético (60 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se enfrió a 0°C y se inactivó lentamente mediante la adición de hidróxido sódico acuoso 3 N hasta que se hizo básica. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 veces). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío proporcionando el compuesto del título (22 g, rendimiento del 78%).

(2R,5S)-1-(4-Fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazina

A una solución de (2R, 5S)-1-(4-fluoro-bencil)-3,6-dimetil-piperazina-2,5-diona (22 g, 87,9 mmol) en tetrahidrofurano seco (160 ml) a 0°C, se añadió gota a gota una solución de hidruro de litio y aluminio (1 M en tetrahidrofurano, 373 ml, 373 mmol) durante 40 minutos. La mezcla de reacción después se calentó a reflujo durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó lentamente con agua. La mezcla resultante se filtró a través de una capa de celite y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado después se concentró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con carbonato ácido sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío proporcionando el compuesto del título. (17,7 g, 91% de rendimiento).

(2R,5S)-2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-etanona

A una solución de (2R,5S)-1-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazina (2,5 g, 11,25 mmol) en diclorometano seco (11 ml) a 0°C, se añadió trietilamina (1,57 ml, 11,2 mmol) seguido de cloruro de cloroacetilo (0,858 ml, 11,2 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 minutos. La reacción después se filtró a través de una capa de celite, se lavó con diclorometano y el filtrado resultante se concentró proporcionando un aceite amarillo. La cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título (2,84 g, rendimiento del 86%).

Éster metílico del ácido (2R,5S)-5-cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-benzoico

A una solución de (2R,5S)-2-cloro-1-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-etanona (2,75 g, 9,2 mmol) en butanona (50 ml), se añadió 5-cloro-2-hidroxibenzoato de metilo (1,55 g, 9,2 mmol), carbonato potásico (2,54 g, 18,4 mmol) y yoduro potásico (1,52 g, 9,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 6 horas. La reacción después se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío proporcionando un aceite de color

naranja. La cromatografía en gel de sílice proporcionó el compuesto del título (4,1 g, rendimiento del 100%).

Ácido (2R,5S)-5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-benzoico

A una solución de éster metílico del ácido (2R,5S)-5-cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}benzoico (4,12 g, 9,18 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), metanol (10 ml) y agua (4 ml), se añadió hidróxido de litio monohidratado (1,93 g, 45,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción después se concentró, se diluyó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con diclorometano (2 veces). Las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron proporcionando una espuma blanca. La titulación en diclorometano y éter dietílico proporcionó el compuesto del título. (1,38 g, rendimiento del 35%).

Éster terc-butílico del ácido (2R,5S)-4-(5-cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-benzoil)-piperazina-1-carboxílico

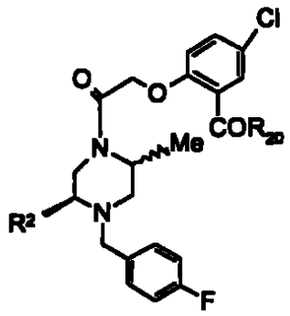
A una solución de ácido (2R,5S)-5-cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}benzoico (0,10 g, 0,212 mmol) en diclorometano (4 ml), se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,039 g, 0,318 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

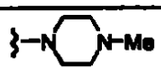
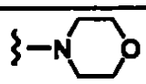
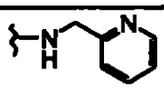
(0,061 g, 0,318 mmol) y 1-piperazinacarboxilato de terc-butilo (0,041 g, 0,222 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron proporcionando un aceite transparente. La cromatografía en gel de sílice proporcionó el compuesto de título (0,110 g, rendimiento del 85%).

(2R,5S)-2-[4-Cloro-2-(piperazina-1-carbonil)-fenoxi]-1-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-etanona

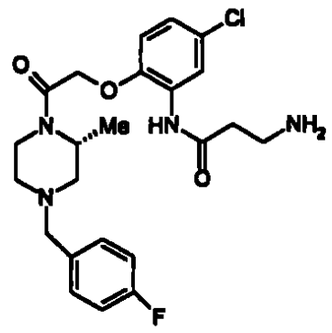
A una solución de éster terc-butílico del ácido (2R, 5S)-4-(5-cloro-2-{2-[4-(4-fluorobencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}benzoil)-piperazina-1-carboxílico (0,110 g, 0,182 mmol) en dicloroetano (10 ml), se añadió ácido trifluoroacético (5 ml). La reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. La reacción después se diluyó con diclorometano y se lavó con hidróxido sódico acuoso 1 N. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron proporcionando el compuesto del título (0,080 g, rendimiento del 87%).

Los compuestos del título de los Ejemplos 2-12 se prepararon por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1.



Ejemplo	R^{20}	R^2
2		Me
3		Me
4		H
5		H
6		H
7		H
8		H
9		H
10	-$NHSO_2Me$	Me
11	-$NH-(CH_2)_2-NHSO_2CH_3$	CH_3
12	-$NH-(CH_2)_2-NHC(O)NH_2$	CH_3

Ejemplo 13



(2R)-3-Amino-N-(5-cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-propionamida

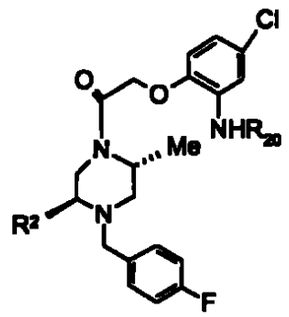
Éster terc-butílico del ácido [2-(5-cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenilcarbamoil)-etil]-carbámico

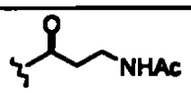
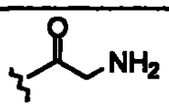
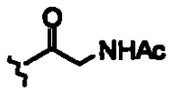
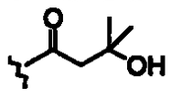
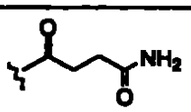
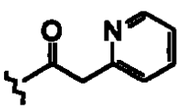
A una solución de 2-(2-amino-4-cloro-fenoxi)-1-[4-(4-fluoro-bencil)-2-metil-piperazin-1-il]-etanona (0,066 g, 0,17 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) a temperatura ambiente, se añadió N-metilmorfolina (0,025 ml, 0,23 mmol), ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (0,044 g, 0,23 mmol) y hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,076 g, 0,20 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas y después se concentró. La cromatografía radial (placa de 2 mm) dio el compuesto del título (0,114 g).

(2R)-3-Amino-N-(5-cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2-metil-piperazin-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-propionamida

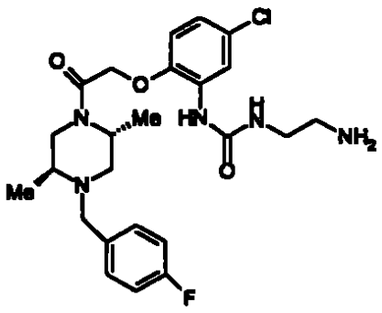
A una solución de éster terc-butílico del ácido [2-(5-cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenilcarbamoil)-etil]-carbámico (0,110 g, 0,2 mmol) en cloruro de metileno (3 ml), se añadió ácido trifluoroacético (0,50 ml). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se diluyó con carbonato ácido sódico acuoso saturado. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío proporcionando el compuesto del título (0,069 g).

Los compuestos del título para los Ejemplos 14-19 se prepararon por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 13.



Ejemplo	R^{20}	R^2
14		H
15		H
16		H
17		H
18		H
19		H

Ejemplo 20



(2R,5S)-1-(2-Amino-etil)-3-(5-cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-urea

(2R,5S)-2-(4-Cloro-2-nitro-fenoxi)-1-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-etanona

A una solución de éster metílico del ácido (2R,5S)-5-cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-benzoico (1,0 g, 3,35 mmol) en butanona (35 ml), se añadió 2-nitro-4-clorofenol (0,639 g, 3,69 mmol), carbonato potásico (0,925 g, 6,7 mmol) y yoduro potásico (0,556 g, 3,35 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción después se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron dando un aceite naranja. La cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título (1,35 g, rendimiento del 93%).

(2R,5S)-2-(2-Amino-4-cloro-fenoxi)-1-[4-(4-fluoro-

bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-etanona

A una solución de (2R,5S)-2-(4-cloro-2-nitro-fenoxi)-1-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]etanona(2,2 g, 5,05 mmol) en etanol (50 ml) en un frasco Parr, se añadió platino al 5% sobre carbono (2,2 g). La mezcla de reacción se sometió a gas hidrógeno (241,31 kPa) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró dando una espuma de color castaño. La cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título (1,42 g, rendimiento del 70%).

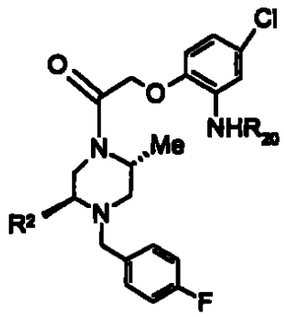
4-Nitro-fenil éster del ácido (2R,5S)-(5-cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-carbámico

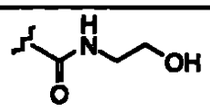
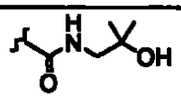
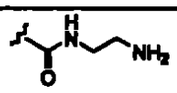
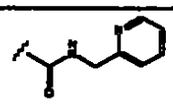
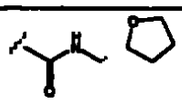
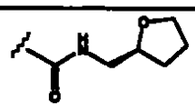
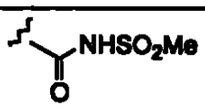
A una solución de (2R,5S)-2-(2-amino-4-cloro-fenoxi)-1-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-etanona (0,150 g, 0,37 mmol) en diclorometano (7 ml) se añadió piridina (0,066 ml, 0,82 mmol) seguido de cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,075 g, 0,41 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y a continuación se cromatografió en gel de sílice dando el compuesto del título (0,153 g, rendimiento del 74%).

(2R,5S)-1-(2-Amino-etil)-3-(5-cloro-2-{2-[4-(4-fluorobencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-urea

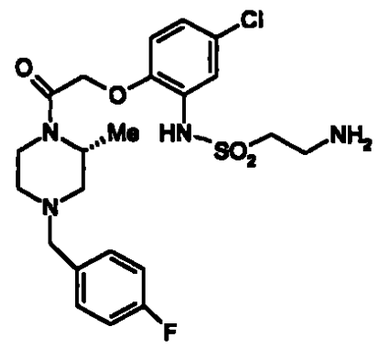
A una solución de 4-nitro-fenil éster del ácido (2R,5S)-(5-cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-carbámico (0,206 g, 0,37 mmol) en metanol seco (6 ml), se añadió etildiamina (0,05 ml, 0,814 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró y se cromatografió en gel de sílice dando el compuesto del título (0,115 g, rendimiento del 63%).

Los compuestos del título de los Ejemplos 21-27 se prepararon por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 20.



Ejemplo	R^{20}	R^2
21		Me
22		H
23		Me
24		H
25		H
26		H
27		Me

Ejemplo 28



(5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-amida del ácido (2R)-2-amino-etanosulfónico

(5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-amida del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfónico

A una solución de 2-(2-amino-4-cloro-fenoxi)-1-[4-(4-fluoro-bencil)-2-metil-piperazin-1-il]-etanona (0,050 g, 0,13 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) a temperatura ambiente, se añadió trietilamina (0,027 ml, 0,19 mmol) y cloruro de 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfonilo (0,045 g, 0,17 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió más trietilamina (0,027 ml, 0,19 mmol) y 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-insoindol-1-il)-etanosulfonilo (0,045 g, 0,17 mmol). La reacción se agitó durante una hora y después se añadió más trietilamina (0,055 ml, 0,34 mmol). La reacción se agitó durante una hora más y

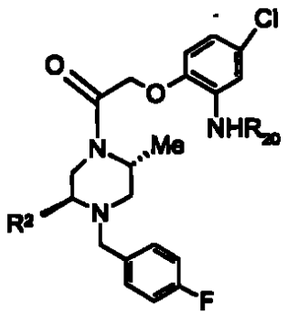
después se añadió más cloruro de 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfonilo (0,090 g, 0,34 mmol). Después de agitar durante 1 hora más, la reacción se trató con carbonato ácido sódico acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno (3 veces). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía radial (placa de 2 mm) dio el compuesto del título (0,030 g).

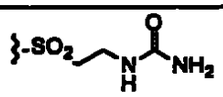
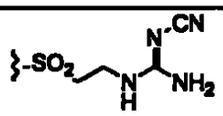
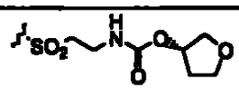
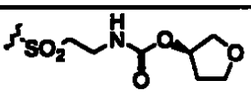
(5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil-amida del ácido (2R)-2-amino-etanosulfónico

A una solución de (5-cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-amida del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfónico (0,030 g, 0,048 mmol) en EtOH (1 ml) a temperatura ambiente se añadió hidrato de hidrazina (0,025 ml). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno (2 veces). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera acuosa saturada y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía radial (placa de 2 mm) dio el compuesto del título (0,014).

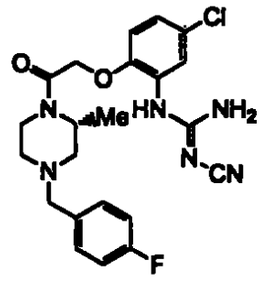
Los compuestos del título de los Ejemplos 29-34 se prepararon por un procedimiento análogo al descrito en el

Ejemplo 28.



Ejemplo	R^{20}	R^2
29	$-SO_2CF_3$	Me
30		H
31		H
32		H
33		H
34	$-SO_2N(Me)_2$	Me

Ejemplo 35



(2R)-N-(5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-cianoguanidina

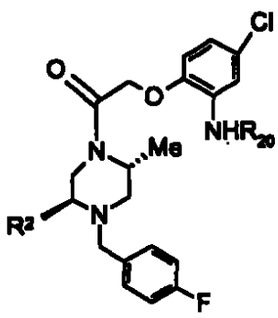
1-(5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-N-ciano-S-metil-isotiourea

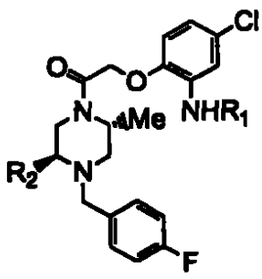
A una solución de 2-(2-amino-4-cloro-fenoxi)-1-[4-(4-fluoro-bencil)-2-metil-piperazin-1-il]-etanona (0,30 g, 0,77 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente, se añadió hidruro sódico (0,029 g, 1,22 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. A esto se añadió S,S1-dimetil N-cianoditio iminocarbonato (0,168, 1,15 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se enfrió y se inactivó con cloruro amónico acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio el compuesto el título (0,350 g).

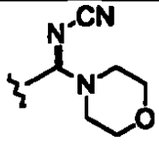
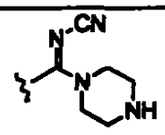
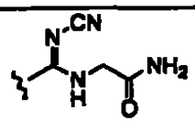
(2R)-N-(5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-cianoguanidina

A una solución de 1-(5-cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-N-ciano-S-metil-isotiourea (0,045 g, 0,092 mmol) en EtOH (1 ml), se añadió hidróxido amónico (0,100 ml) y la solución resultante se agitó a 60°C durante una noche. La mezcla de reacción bruta se purificó directamente mediante cromatografía radial (placa de 2 mm) dando el compuesto del título (0,027 g).

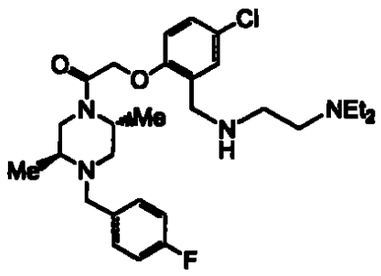
Los compuestos del título de los Ejemplos 36 -- 38 se prepararon por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 35.





Ejemplo	R^{20}	R^2
36		H
37		H
38		H

Ejemplo 39



(2R,5S)-2-{4-Cloro-2-[(2-dietilamino-etilamino)-metil]-fenoxi}-1-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-etanona

(2R,5S)-5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-benzaldehído

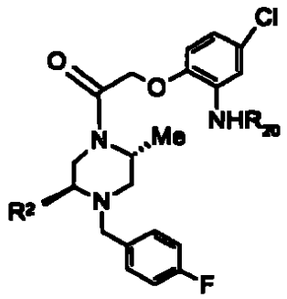
A una solución de 2-cloro-1-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-etanona (2,87 g, 9,6 mmol) en DMF (20 ml), se añadió 5-clorosalicilaldehído (1,65 g, 10,5 mmol), carbonato potásico (2,64 g, 19,2 mmol) y yoduro potásico (1,59 g, 9,6 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100°C durante 12 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con salmuera acuosa saturada y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío dando el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 15%/Hexanos) dio el compuesto de título (3,40 g, rendimiento del 85%).

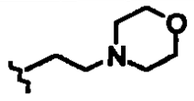
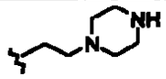
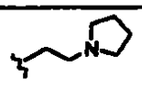
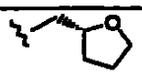
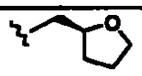
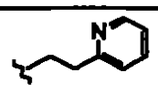
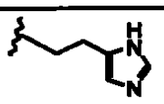
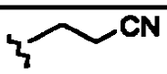
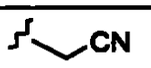
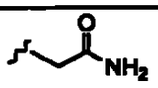
(2R,5S)-2-{4-Cloro-2-[(2-dietilamino-etilamino)-metil]-

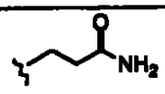
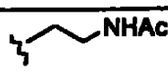
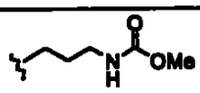
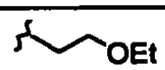
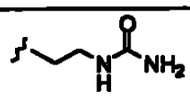
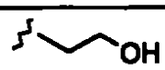
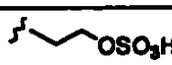
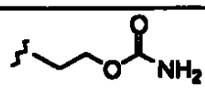
fenoxi}-1-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-etanona

A una solución de (2R,5S)-5-cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-benzaldehído (0,100 g, 0,25 mmol) en una mezcla 10:1 de dicloroetano:ácido acético (2,2 ml), se añadió (dietilamino)etilamina (0,088 ml, 0,625 mmol) y la solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A esto se añadió cianoborohidruro sódico (0,0094 g, 0,15 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Tras completarse se añadió agua y la mezcla se basificó con bicarbonato sódico sólido (pH > 10). El producto se extrajo con diclorometano (2 veces) y éter dietílico (2 veces). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título (0,039 g, rendimiento del 30%).

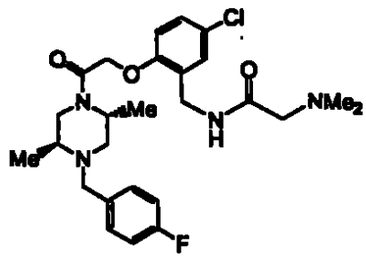
Los compuestos del título de los Ejemplos 40 - 62 se prepararon por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 39.



Example	R^{20}	R^2
40		Me
41		Me
42		Me
43		Me
44		Me
45		Me
46		Me
47		Me
48		Me
49		Me
50		Me
51		Me

Ejemplo	R^{20}	R^2
52		Me
53		Me
54		Me
55		Me
56		Me
57		Me
58		Me
59		Me
60		Me
61		Me
62		Me

Ejemplo 63



N-(5-Cloro-2-{2-[4-[4-fluoro-bencil-2,5-dimetil-piperazin-

1-il]-2-oxo-etoxi}-bencil)-2-dietilamino-acetamida

(2R,5S)-2-(2-Aminometil-4-cloro-fenoxi)-1-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-etanona

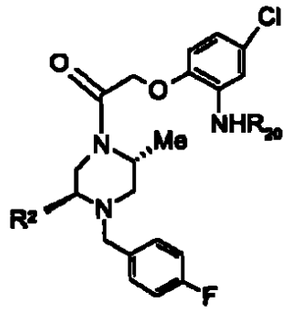
A una solución de (2R,5S)-5-cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-benzaldehído (1,86 g, 4,44 mmol) en MeOH (20 ml), se añadió acetato amónico (3,42 g, 44 mmol) y cianoborohidruro sódico (0,195 g, 3,1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con ácido clorhídrico concentrado y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua y se basificó con NaOH acuso 3 N (pH > 10). El producto se extrajo con diclorometano (2 veces) y acetato de etilo (2 veces). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título (1,29 g, rendimiento del 69%)

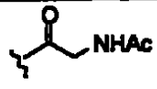
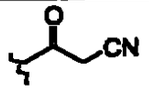
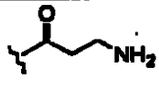
N-(5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-bencil)-2-dietilamino-acetamida

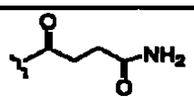
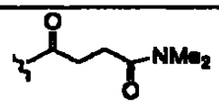
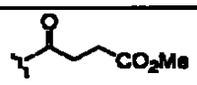
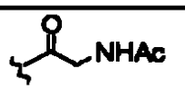
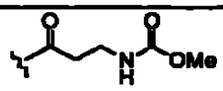
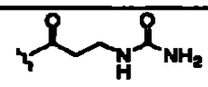
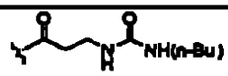
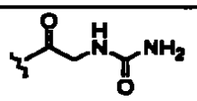
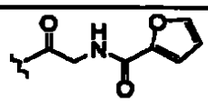
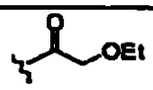
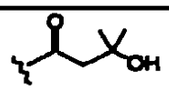
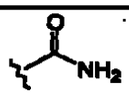
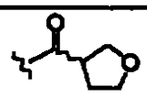
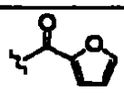
A una solución de N,N-dimetilglicina (0,014 g, 0,13 mmol) y (2R,5S)-2-(2-aminometil-4-cloro-fenoxi)-1-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-etanona (0,063 g, 0,15 mmol) en diclorometano (2 ml), se añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,034 g, 0,18 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,021 g, 0,15 mmol) y trietilamina (0,036 ml, 0,36 mmol). Después, la reacción se agitó durante

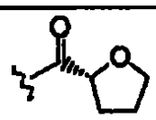
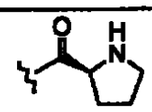
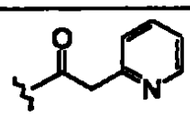
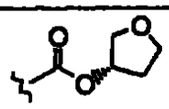
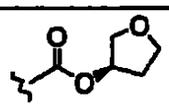
48 horas, la solución se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (3 veces). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título (0,063 g, 80%).

Los compuestos del título para los Ejemplos 64 - 85 se prepararon por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 63

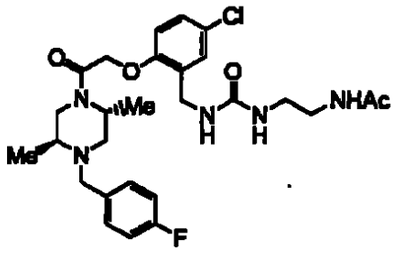


Example	R^{20}	R^2
64		Me
65		Me
66		Me

Ejemplo	R^{20}	R^4
67		Me
68		Me
69		Me
70		Me
71		Me
72		Me
73		Me
74		Me
75		Me
76		Me
77		Me
78		H
79		H
80		Me

Ejemplo	R^{20}	R^2
81		Me
82		Me
83		Me
84		H
85		H

Ejemplo 86

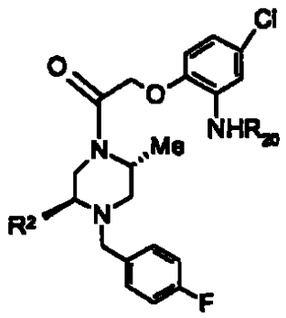


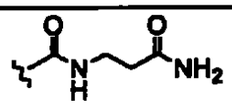
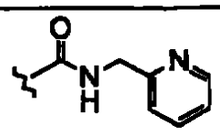
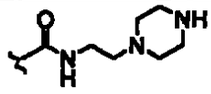
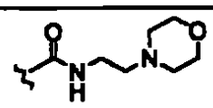
(2R,5S)-(N-{2-[3-(5-Cloro-2-{2[-4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-bencil)-ureido]-etil}-acetamida

A una solución de (2R,5S)-5-cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-bencilamina (0,200 g, 0,477 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se añadió piridina (0,077 ml, 0,954 mmol) y cloroformiato de 4-

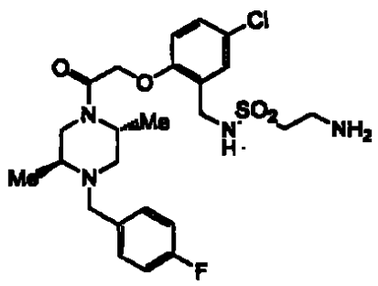
nitro fenilo (0,097 g, 0,525 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una hora a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo (0,055 g, 0,094 mmol) se disolvió en metanol (1 ml). Se añadió N-acetiletilendiamina (0,019 ml, 0,188 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró al vacío y la cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título (0,019 g, 27%).

Los compuestos del título para los Ejemplos 87 - 90 se prepararon por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 86.



Ejemplo	R^{20}	R^2
87		Me
88		Me
89		Me
90		Me

Ejemplo 91



(2R,5S)-5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-bencilamida del ácido 2-

amino-etanosulfónico

(2R,5S)-5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-bencilamida del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfónico

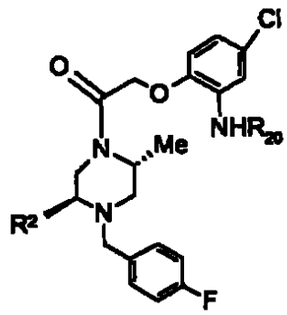
A una solución de (2R,5S)-5-cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-bencilamina (0,060 g, 0,143 mmol) en cloruro de metileno (3 ml), se añadió cloruro de 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfonilo (0,043 g, 0,150 mmol) y trietilamina (0,060 ml, 0,43 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con carbonato ácido sódico acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título (0,073 g, 77%).

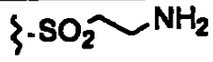
(2R,5S)-5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-bencilamida del ácido 2-amino-etanosulfónico

A una solución de (2R,5S)-5-cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-bencilamida del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfónico (0,073 g, 0,111 mmol) en EtOH (1 ml) se añadió hidrazina (35% ac., 0,25 ml, 2,73 mmol) y la solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción

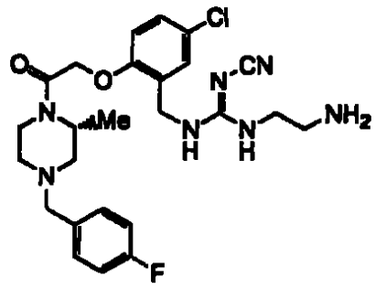
se filtró a través de una frita de vidrio y se lavó con EtOH. El filtrado se concentró al vacío dando el compuesto del título (0,056 g, 96%).

Los compuestos del título para los Ejemplos 92 - 93 se prepararon por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 91.



Ejemplo	R^{20}	R^2
92		H
93	$-SO_2NMe_2$	Me

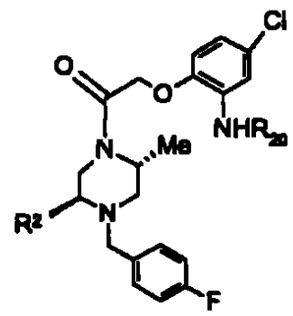
Ejemplo 94

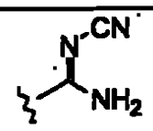
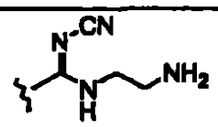


(2R)-N-(2-Amino-etil)-N'-(5-cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-bencil)-

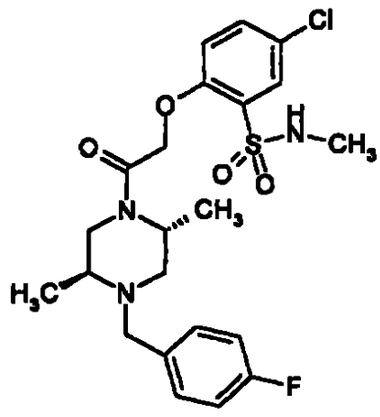
cianoguanidina

Una solución de 2-(2-aminometil-4-cloro-fenoxi)-1-[4-(4-fluoro-bencil)-2-metil-piperazin-1-il]-etanona (0025 g, 0,062 mmol) y cianocarbonimidato de difenilo (0,016 g, 0,068 mmol) en etanol (1 ml) se calentó en una placa de agitación a 60°C. Después de 22 horas, se añadió etilendiamina (0,008 ml, 0,123 mmol) y la solución resultante se calentó en una placa de agitación a 60°C durante 21 h más. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó usando cromatografía radial para producir el compuesto del título (0,021 g 67%). Los compuestos del título para los Ejemplos 95 - 96 se prepararon por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 94.



Ejemplo	R^{20}	R^2
95		H
96		H

Ejemplo 97



(2R,5S)-5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-N-metil-bencenosulfonamida

5-Cloro-2-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida

A una solución de cloruro de 5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilo (1,0 g, 4,15 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se burbujeó gas metilamina hasta que se saturó. La mezcla de reacción se cerró herméticamente con un septo y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se concentró, se trituró en diclorometano y éter, se filtró y se secó produciendo el compuesto del título anterior, 1,05 g (> 100%) en forma de un sólido blanco.

5-Cloro-2-hidroxi-N-metil-bencenosulfonamida

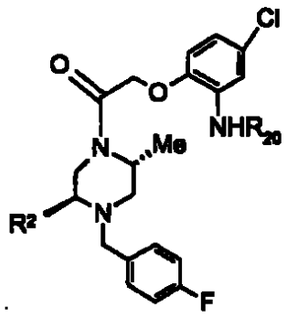
A una solución de hidruro sódico (60% en aceite mineral, 90,24 mg, 2,25 mmol) en dimetilformamida seca, se añadió gota a gota tiofenol (0,225 ml, 2,25 mmol). A esta mezcla después

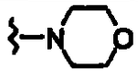
se añadió 5-cloro-2-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida (531 mg, 2,25 mmol) seguido de un calentamiento a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de ácido sulfúrico 1 N. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice produjo el compuesto del título anterior (320 mg, rendimiento del 53%).

(2R,5S)-5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-N-metil-bencenosulfonamida

A una solución de (2R,5S)-2-cloro-1-[4-(4-fluoro-bencil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-etanona (375 mg, 1,26 mmol) en butanona (12 ml), se añadió 5-cloro-2-hidroxi-N-metil-bencenosulfonamida (280 mg, 1,26 mmol), carbonato potásico (348 mg, 2,52 mmol) y yoduro potásico (209 mg, 1,26 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. Se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título anterior (320 mg, rendimiento del 53%).

Los compuestos del título para los Ejemplos 98 - 100 se prepararon por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 97.

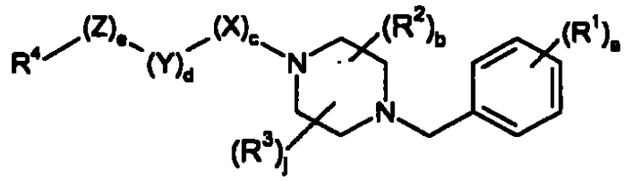


Ejemplo	R^{20}	R^2
98	$-NH_2$	Me
99		Me
100		Me

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

a es 1, 2, 3, 4 ó 5;

b es 0, 1, 2, 3 ó 4;

c es 0 ó 1;

d es 1, 2, 3, 4 ó 5;

e es 0 ó 1;

j es 1, 2, 3 ó 4;

X es C(O), C(S) o CH_2;

Y es CH_2, o si e es 0, Y es CHR^8 siendo R^8 hidrógeno, arilo (C_6-C_{10}) o NR^9R^{10};

Z es oxígeno, NR^9 o $CR^{11}R^{12}$;

cada R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxi, hidroxisulfonilo, halo, alquilo(C_1-C_6), mercapto, mercaptoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)tio, alquil(C_1-C_6)sulfinilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilo, alquil(C_1-C_6)tioalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfinilalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfonilalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), ariloxi(C_6-

C_{10}), haloalquilo(C_1-C_6), trifluorometilo, formilo, formilalquilo(C_1-C_6), nitro, nitroso, ciano, aril(C_6-C_{10})alcoxi(C_1-C_6), haloalcoxi(C_1-C_6), trifluorometoxi, cicloalquilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_6), hidroxicicloalquil(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_6), cicloalquil(C_3-C_7)amino, cicloalquil(C_3-C_7)aminoalquilo(C_1-C_6), (cicloalquil(C_3-C_7))(alquil(C_1-C_6))amino, (cicloalquil(C_3-C_7)(alquil(C_1-C_6))aminoalquilo(C_1-C_6), cianoalquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_7), alquinilo(C_2-C_7), arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquenilo(C_2-C_6), hidroxialquilo(C_1-C_6), hidroxiaril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), hidroxialquil(C_1-C_6)tioalquilo(C_1-C_6), hidroxialquenilo(C_2-C_6), hidroxialquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), ariloxi(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6), amino, alquil(C_1-C_6)amino, (alquil(C_1-C_6))$_2$amino, aril(C_6-C_{10})amino, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)amino, aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquilo(C_1-C_6), hidroxialquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})aminoalquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), alquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)carbonilamino, (alquil(C_1-C_6)carbonil)(alquil(C_1-C_6))amino, alquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6)carbonil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilamino, (alcoxi(C_1-C_6)carbonil)alquil(C_1-C_6)amino,

alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), (alcoxi(C_1-C_6)carbonil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquilo(C_1-C_6), carboxi, alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, aril(C_6-C_{10})alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, alquil(C_1-C_6)carbonilo, alquil(C_1-C_6)carbonilalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})carbonilo, aril(C_6-C_{10})carbonilalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)carbonilo, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)carbonilalquilo(C_1-C_6), carboxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)alquil(C_1-C_6)carboniloxialquilo(C_1-C_6), aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilo, aril(C_6-C_{10})aminocarbonilo, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), amidino, guanidino, ureido, alquil(C_1-C_6)ureido, (alquil(C_1-C_6))$_2$ureido, ureidoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)ureidoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquilo(C_1-C_6), heterocicloalquilo(C_2-C_9), heteroarilo(C_2-C_9), heterocicloalquil(C_2-C_9)alquilo(C_1-C_6) y heteroaril(C_2-C_9)alquilo(C_1-C_6);

cada R^2 y R^3 se selecciona independientemente de oxo, halo, alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_8), cicloalquil(C_3-C_8)alquilo(C_1-C_6), cicloalquil(C_3-C_8)aminoalquilo(C_1-C_6),

cicloalquil(C_3-C_8)alquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquenilo(C_2-C_6), H-C(O)-, H-C(O)-alquilo(C_1-C_6), hidroxialquilo(C_1-C_6), hidroxialquenilo(C_2-C_6), hidroxialquinilo(C_2-C_6), hidroxiaril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), hidroxicicloalquil(C_3-C_8)alquilo(C_1-C_6), tioalquilo(C_1-C_6), cianoalquilo(C_1-C_6), haloalquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6), ariloxi(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)tioalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfinilalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfonilalquilo(C_1-C_6), hidroxialquil(C_1-C_6)tioalquilo(C_1-C_6), aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})aminoalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), azidoalquilo(C_1-C_6), aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), hidroxialquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), ariloxi(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)carboniloxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)alquil(C_1-C_6)carboniloxialquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alcoxi(C_1-C_6)alquil(C_1-

C_6)carboniloxialquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)carbonilo, alquil(C_1-C_6)carbonilalquilo(C_1-C_6), carboxi, alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, aril(C_6-C_{10})alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilo, aril(C_6-C_{10})aminocarbonilo, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, carboxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquilo(C_1-C_6), aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})sulfonilo, heterocicloalquilo(C_2-C_9), heteroarilo(C_2-C_9), heterocicloalquil(C_2-C_9)alquilo(C_1-C_6), heteroaril(C_2-C_9)alquilo(C_1-C_6) o $R^{14}R^{15}N$-alquilo(C_1-C_6), siendo cada uno de R^{14} y R^{15}, independientemente, alquilo(C_1-C_6) o alquil(C_1-C_6)carbonilo;

R^4 es $(R^5)_f(R^6)_g$arilo(C_6-C_{10}), $(R^5)_f(R^6)_g$cicloalquilo(C_3-C_{10}), $(R^5)_f(R^7)_h$heteroarilo(C_2-C_9) o $(R^5)_f(R^7)_h$heterocicloalquilo(C_2-C_9),

siendo f 1, 2, 3 ó 4; y

siendo g y h independientemente 0, 1, 2 ó 3;

R^5 es de uno a tres grupos seleccionados independientemente de heterocicloalquil(C_2-C_9)carbonilo, heteroaril(C_2-C_9)carbonilo, heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, heterocicloalquil(C_2-C_9)alquil(C_1-

C_6)aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, ureidoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)ureidoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, haloalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, aminosulfonilalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)aminosulfonilalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, alquil(C_1-C_6)cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)carbonilamino, heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)carbonilamino, heterocicloalquil(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)carbonilamino, aminosulfonilalquil(C_1-C_6)carbonilamino, hidroxialquil(C_1-C_6)ureido, aminoalquil(C_1-C_6)ureido, alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)ureido, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6)ureido, heterocicloalquil(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)ureido, heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)ureido, aminosulfonilalquil(C_1-C_6)ureido, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)ureido, alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquil(C_1-C_6)ureido, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilalquil(C_1-C_6)ureido, acetilaminoalquil(C_1-C_6)ureido, (acetil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquil(C_1-C_6)ureido, haloalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, acetilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino,

(acetil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, ureidoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)ureidoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, (alquil(C_1-C_6)$_2$)ureidoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, aminosulfonilamino, alquil(C_1-C_6)aminosulfonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminosulfonilamino, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, heterocicloalquiloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, heteroariloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, cianoguanidino, alquil(C_1-C_6)cianoguanidino, (alquil(C_1-C_6))$_2$cianoguanidino, heterocicloalquil(C_2-C_9)cianoguanidino, heteroaril(C_2-C_9)cianoguanidino, heterocicloalquil(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)cianoguanidino, heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)cianoguanidino, aminoalquil(C_1-C_6)cianoguanidino, alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)cianoguanidino, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6)cianoguanidino, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)cianoguanidino, alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquil(C_1-C_6)cianoguanidino, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilalquil(C_1-C_6)cianoguanidino, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)amino, alcoxi(C_1-

C_6) carbonilaminoalquil (C_1-C_6) amino, aminosulfonilalquil (C_1-C_6) amino, heteroaril (C_2-C_9) alquil (C_1-C_6) amino, acetilaminoalquil (C_1-C_6) amino, (acetil) (alquil (C_1-C_6)) aminoalquil (C_1-C_6) amino, alcoxi (C_1-C_6) carbonilalquil (C_1-C_6) aminoalquilo (C_1-C_6), cianoalquil (C_1-C_6) aminoalquilo, aminocarbonilalquil (C_1-C_6) aminoalquilo (C_1-C_6), acetilaminoalquil (C_1-C_6) aminoalquilo (C_1-C_6), (acetil) (alquil (C_1-C_6)) aminoalquil (C_1-C_6) aminoalquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilaminoalquil (C_1-C_6) aminoalquilo (C_1-C_6), heterocicloalquiloxi (C_2-C_9) carbonilaminoalquil (C_1-C_6) aminoalquilo (C_1-C_6), heteroariloxi (C_2-C_9) carbonilaminoalquil (C_1-C_6) aminoalquilo (C_1-C_6), cianoguanidinoalquil (C_1-C_6) aminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6) cianoguanidinoalquil (C_1-C_6) aminoalquilo (C_1-C_6), (alquil (C_1-C_6))$_2$cianoguanidinoalquil (C_1-C_6) aminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6) sulfonilaminoalquil (C_1-C_6) aminoalquilo (C_1-C_6), ureidoalquil (C_1-C_6) aminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6) ureidoalquil (C_1-C_6) aminoalquilo (C_1-C_6), (alquil (C_1-C_6))$_2$ureidoalquil (C_1-C_6) aminoalquilo (C_1-C_6), aminocarboniloxialquil (C_1-C_6) aminoalquilo (C_1-C_6), aminocarbonilalquil (C_1-C_6) carbonilaminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6) aminocarbonilalquil (C_1-C_6) carbonilaminoalquilo (C_1-C_6), (alquil (C_1-C_6))$_2$aminocarbonilalquil (C_1-C_6) carbonilaminoalquilo (C_1-C_6), aminosulfonilalquil (C_1-C_6) carbonilaminoalquilo (C_1-C_6), heterocicloalquiloxi (C_2-

C_9)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), heterocicloalquil(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), cianoalquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), aminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), ((alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), hidroxialquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), aminocarbonilalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), heterocicloalquiloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), heteroariloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), heterocicloalquil(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), ureidoalquil(C_1-C_6)ureidoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)ureidoalquil(C_1-C_6)ureidoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquil(C_1-C_6)ureidoalquilo(C_1-C_6), cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)ureidoalquilo(C_1-C_6), haloalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-

C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), acetilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), (acetil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), ureidoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)ureidoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)(cianoguanidino)alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$(cianoguanidino)alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), aminocarbonilalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), heterociclo-alquiloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), heteroariloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), aminosulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminosulfonil-aminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminosulfonilamino-alquilo(C_1-C_6), cianoguanidino-alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)(cianoguanidino)alquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$(cianoguanidino)alquilo(C_1-C_6), heterocicloalquil(C_2-C_9)(cianoguanidino)alquilo(C_1-C_6), heterocicloalquil(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)(cianoguanidino)-alquilo(C_1-C_6), heterocicloalquil(C_2-C_9)(cianoguanidino)amino, heteroaril(C_2-C_9)(cianoguanidino)alquilo(C_1-C_6), heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)(cianoguanidino)alquilo(C_1-C_6), aminoalquil(C_1-

C_6) (cianoguanidino)alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6) (cianoguanidino)alquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6) (cianoguanidino)alquilo(C_1-C_6), aminocarbonilalquil(C_1-C_6) (cianoguanidino)alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquil(C_1-C_6) (cianoguanidino)-alquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$-aminocarbonilalquil(C_1-C_6) (cianoguanidino)alquilo(C_1-C_6), aminosulfonilo, alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminosulfonilo, heterocicloalquil(C_2-C_9)sulfonilo, aminoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, heteroaril(C_2-C_9)aminosulfonilo, hidroxialquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, alcoxi(C_1-C_6)alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, ureidoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, alquil(C_1-C_6)ureidoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, heterocicloalquiloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, heteroariloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, aminocarbonilalquilo(C_1-C_6)aminosulfonilo, cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, heterocicloalquil(C_2-C_9)aminosulfonilo, R^6 es de uno a tres grupos seleccionados independientemente de hidrógeno, hidroxi, hidroxisulfonilo,

halo, alquilo(C_1-C_6), mercapto, mercaptoalquilo(C_1-C_6), alquiltio(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfinilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilo, aril(C_6-C_{10})sulfonilo, alquil(C_1-C_6)tioalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfinilalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfonilalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), hidroxialcoxi(C_1-C_6), ariloxi(C_6-C_{10}), haloalquilo(C_1-C_6), trifluoroalquilo(C_1-C_6), formilo, formilalquilo(C_1-C_6), nitro, nitroso, ciano, aril(C_6-C_{10})alcoxi(C_1-C_6), haloalcoxi(C_1-C_6), trifluoroalcoxi(C_1-C_6), aminoalcoxi(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquil(C_3-C_{10})alquilo(C_1-C_6), hidroxicicloalquil(C_3-C_{10})alquilo(C_1-C_6), cicloalquil(C_3-C_{10})amino, cicloalquil(C_3-C_{10})aminoalquilo(C_1-C_6), cianoalquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquenilo(C_2-C_6), hidroxialquilo(C_1-C_6), (hidroxi)aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6)amino)aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), hidroxialquil(C_1-C_6)tioalquilo(C_1-C_6), hidroxialquenilo(C_2-C_6), hidroxialquenilo(C_2-C_6), hidroxialquinilo(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), ariloxialquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6), amino, alquil(C_1-C_6)amino, (alquil(C_1-C_6))$_2$amino, aril(C_6-C_{10})amino, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)amino, aminoalquil(C_1-C_6)amino, heterocicloalquil(C_2-C_9)amino, heteroaril(C_2-C_9)amino, cicloalquil(C_3-C_{10})(alquil(C_1-C_6))amino, alquil(C_1-C_6)carbonilamino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilamino, alquenil(C_2-C_6)carbonilamino, cicloalquil(C_3-C_{10})carbonilamino, aril(C_6-

C_{10}) carbonilamino, heterocicloalquil (C_2-C_9) carbonilamino, haloalquil (C_1-C_6) carbonilamino, alcoxi (C_1-C_6) alquil (C_1-C_6) carbonilamino, alcoxi (C_1-C_6) carbonilalquil (C_1-C_6) carbonilamino, (alquil (C_1-C_6) carbonil) (alquil (C_1-C_6)) amino, (alcoxi (C_1-C_6) carbonil) (alquil (C_1-C_6)) amino, alquil (C_1-C_6) sulfonilamino, aminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6) aminoalquilo (C_1-C_6), (alquil (C_1-C_6))$_2$aminoalquilo (C_1-C_6), hidroxialquil (C_1-C_6) aminoalquilo (C_1-C_6), aril (C_6-C_{10}) aminoalquilo (C_1-C_6), aril (C_6-C_{10}) alquil (C_1-C_6) aminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6) carbonilaminoalquilo (C_1-C_6), aril (C_6-C_{10}) carbonilaminoalquilo (C_1-C_6), (alquil (C_1-C_6) carbonil) (alquil (C_1-C_6)) aminoalquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_{10}) (alquil (C_1-C_6)) aminoalquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilaminoalquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilalquil (C_1-C_6) carbonilaminoalquilo (C_1-C_6), (alcoxi (C_1-C_6) carbonil) (alquil (C_1-C_6)) aminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6) sulfonilaminoalquilo (C_1-C_6), (alquil (C_1-C_6) sulfonil) (alquil (C_1-C_6)) aminoalquilo (C_1-C_6), aril (C_6-C_{10}) sulfonilaminoalquilo (C_1-C_6), (aril (C_6-C_{10}) sulfonil) (alquil (C_1-C_6)) aminoalquilo (C_1-C_6), heterocicloalquil (C_2-C_9) aminoalquilo (C_1-C_6), heteroaril (C_2-C_9) aminoalquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, aril (C_6-C_{10}) alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, alquil (C_1-C_6) carbonilo, aril (C_6-C_{10}) carbonilo, aril (C_6-C_{10}) alquil (C_1-C_6) carbonilo, hidroxialcoxi (C_1-C_6) carbonilo, alcoxi (C_1-C_6) carbonilalquilo (C_1-

C_6), aril(C_6-C_{10})alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)alquil(C_1-C_6)carboniloxialquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarboniloxialquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)carbonilalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})carbonilalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)carbonilalquilo(C_1-C_6), aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilo, aril(C_6-C_{10})aminocarbonilo, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, (aminocarbonilalquil(C_1-C_6))aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, (aminoalquil(C_1-C_6))aminocarbonilo, hidroxialquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), amidino, hidroxiamidino, guanidino, ureido, alquil(C_1-C_6)ureido, aril(C_6-C_{10})ureido, (aril(C_6-C_{10}))$_2$ureido, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)ureido, haloalquil(C_1-C_6)ureido, (alquil(C_1-C_6))(aril(C_6-C_{10}))ureido, (alquil(C_1-C_6))$_2$ureido, haloalquil(C_1-C_6)carbonilureido, ureidoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)ureidoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})ureidoalquilo(C_1-C_6), (aril(C_6-C_{10}))$_2$ureidoalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)ureidoalquilo(C_1-C_6), haloalquil(C_1-C_6)ureidoalquilo(C_1-C_6), (haloalquil(C_1-C_6))(alquil(C_1-

C_6))ureidoalquilo(C_1-C_6), (alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquil(C_1-C_6))ureidoalquilo(C_1-C_6), glicinamido, alquil(C_1-C_6)glicinamido, aminocarbonilglicinamido, alcoxi(C_1-C_6)alquil(C_1-C_6)carbonilglicinamido, (aminocarbonil)(alquil(C_1-C_6))glicinamido, (alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquil(C_6-C_{10})carbonil)(alquil(C_1-C_6))glicinamido, (alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)carbonil)glicinamido, aril(C_6-C_{10})carbonilglicinamido, (aril(C_6-C_{10})carbonil)(alquil(C_1-C_6))glicinamido, (aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)aminocarbonil)-glicinamido, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)aminocarbonil)((alquil(C_1-C_6))glicinamido, aril(C_6-C_{10})aminocarbonilglicinamido, (aril(C_6-C_{10})aminocarbonil)(alquil(C_1-C_6))glicinamido, glicinamidoalquilo(C_1-C_6), alaninamido, alquil(C_1-C_6)alaninamido, alaninamidoalquilo(C_1-C_6), heteroarilo(C_2-C_9), heterocicloalquilo(C_2-C_9), heteroaril(C_2-C_9)alquilo(C_1-C_6) y heterocicloalquil(C_2-C_9)alquilo(C_1-C_6);

R^7 es de uno a tres grupos seleccionados independientemente de hidrógeno, hidroxi, halo, alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfonilo, aril(C_6-C_{10})sulfonilo, alcoxi(C_1-C_6), hidroxialcoxi(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), formilo, nitro, ciano, haloalcoxi(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), amino, alquil(C_1-C_6)amino, (alquil(C_1-C_6))$_2$amino, aril(C_6-C_{10})amino, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)carbonilamino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilamino, alquenil(C_2-C_6)carbonilamino,

cicloalquilcarbonilamino, aril(C_6-C_{10})carbonilamino, haloalquil(C_1-C_6)carbonilamino, alcoxi(C_1-C_6)alquil(C_1-C_6)carbonilamino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquil(C_1-C_6)carbonilamino, (alquil(C_1-C_6)carbonil)(alquil(C_1-C_6))amino, (alcoxi(C_1-C_6)carbonil)(alquil(C_1-C_6))amino, alquil(C_1-C_6)sulfonilamino, aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6)carbonil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, aril(C_6-C_{10})alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, alquil(C_1-C_6)carbonilo, aril(C_6-C_{10})carbonilo, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilo, aril(C_6-C_{10})aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), guanidino, ureido, alquil(C_1-C_6)ureido, ureidoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)ureidoalquilo(C_1-C_6) y glicinamido;

cada uno de R^9 y R^{10} se selecciona independientemente del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)carbonilo, alquil(C_1-C_6)carbonilalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)carbonilo, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)carbonilalquilo(C_1-C_6), aminocarbonilo,

alquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilo y alcoxi(C_1-C_6)carbonilo; y

cada uno de R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}) aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), hidroxi, alcoxi(C_1-C_6), hidroxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6), amino, alquil(C_1-C_6)amino, (alquil(C_1-C_6))$_2$amino, alquil(C_1-C_6)carbonilamino, cicloalquil(C_3-C_8)carbonilamino, cicloalquil(C_3-C_8)alquil(C_1-C_6)carbonilamino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilamino, alquil(C_1-C_6)sulfonilamino, aril(C_6-C_{10})carbonilamino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquil(C_1-C_6)carbonilamino, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)carbonilamino, (aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)carbonil)(alquil(C_1-C_6))amino, alquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), cicloalquil(C_3-C_8)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), heterocicloaquil(C_2-C_9)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), heteroaril(C_2-C_9)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), aminocarbonilamino, alquil(C_1-C_6)aminocarbonilamino, haloalquil(C_1-C_6)aminocarbonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilamino, aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), haloalquil(C_1-

C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquilo(C_1-C_6), carboxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquilo(C_1-C_6), aminocarbonilalquilo(C_1-C_6) y alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquilo(C_1-C_6).

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es hidrógeno, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_6, hidroxi o alquil(C_1-C_6)carboniloxi.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente de alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_8), aminoalquilo(C_1-C_6), aminocicloalquilo(C_3-C_8), alquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminocicloalquilo(C_3-C_8), hidroxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquilo(C_1-C_6), ureidoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)ureidoalquilo(C_1-C_6), heteroaril(C_2-C_9)alquilo(C_1-C_6) o heterocicloalquil(C_2-C_9)alquilo(C_1-C_6).

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que c es 1; X es C(O) o CH_2; d es 2; Y es etileno y e es 0.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que c es 1; X es C(O) o CH_2; d es 1 ó 2; Y es CH_2 o etileno; e es 1; y Z es oxígeno o NR^9, siendo R^9 hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que c es 1; X es C(O) o CH_2; d es 1; Y es CHR^8, siendo R^8 NR^9R^{10}; R^9 y R^{10} es cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C_1-

C_6) o alquil(C_1-C_6)carbonilo; e es 1; y Z se selecciona del grupo formado por oxígeno, $CR^{11}R^{12}$, siendo R^{11} y R^{12} hidrógeno, y NR^9, siendo R^9 hidrógeno o alquilo(C_1-C_6).

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^4 es $(R^5)_f(R^6)_g$arilo(C_6-C_{10}) o $(R^5)_f(R^7)_h$heteroarilo(C_2-C_9), siendo f, g y h independientemente 1 ó 2.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^5 se selecciona del grupo formado por heterocicloalquil(C_2-C_9)carbonilo, heteroaril(C_2-C_9)carbonilo, heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, heterocicloalquil(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, ureidoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)ureidoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, aminosulfonilalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)aminosulfonilalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, alquil(C_1-C_6)cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)carbonilamino, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)carbonilamino, heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)carbonilamino, heterocicloalquil(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)carbonilamino, aminosulfonilalquil(C_1-C_6)carbonilamino, aminoalquil(C_1-C_6)ureido, alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)ureido, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-

C_6)ureido, heterocicloalquil(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)ureido, heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)ureido, aminosulfonilalquil(C_1-C_6)ureido, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)ureido, alquil(C_1-C_6)aminocarbonilalquil(C_1-C_6)ureido, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminocarbonilalquil(C_1-C_6)ureido, acetilaminoalquil(C_1-C_6)ureido, (acetil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquil(C_1-C_6)ureido, aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, acetilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, (acetil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, ureidoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)ureidoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(C_1-C_6)cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, aminosulfonilamino, alquil(C_1-C_6)aminosulfonilamino, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminosulfonilamino, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, heterocicloalquiloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, heteroariloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, aminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6),

(alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), aminocarbonilalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), heterocicloalquiloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), heteroariloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo (C_1-C_6), heterocicloalquil(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), ureidoalquil(C_1-C_6)ureidoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)ureidoalquil(C_1-C_6)ureidoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquil(C_1-C_6)ureidoalquilo(C_1-C_6), cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)ureidoalquilo(C_1-C_6), aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), acetilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), (acetil)(alquil(C_1-C_6))aminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), ureidoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)ureidoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6),

cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)(cianoguanidino)alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$(cianoguanidino)alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), aminocarbonilalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), heterocicloalquiloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), heteroariloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), aminosulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminosulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), (alquil(C_1-C_6))$_2$aminosulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), heterocicloalquil(C_2-C_9)sulfonilo, aminoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, alquil(C_1-C_6)aminoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, heteroaril(C_2-C_9)aminosulfonilo, ureidoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, alquil(C_1-C_6)ureidoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$ureidoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, heterocicloalquiloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, heteroariloxi(C_2-C_9)carbonilaminoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, aminocarbonilalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, cianoguanidinoalquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, heteroaril(C_2-C_9)alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, heterocicloalquil(C_2-

C_9)aminosulfonilo, haloalquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, hidroxialquil(C_1-C_6)ureido, haloalquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), hidroxialquil(C_1-C_6)aminocarbonilaminoalquilo(C_1-C_6), haloalquil(C_1-C_6)sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6), aminosulfonilo, alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, (alquil(C_1-C_6))$_2$aminosulfonilo, hidroxialquil(C_1-C_6)aminosulfonilo y alcoxi(C_1-C_6)alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^6 y R^7 son cada uno independientemente halo, halo(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxi, aminocarbonilo, ciano, ureido, alquil(C_1-C_6)sulfonilamino, alcoxi(C_1-C_6)carbonilamino o glicinamino.

10. Una composición farmcéutica para tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionado de enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, diabetes de tipo I (de comienzo reciente), lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis y vasculitis, afecciones inflamatorias agudas y crónicas, osteoartritis, síndrome del distrés respiratorio en adultos, síndrome del distrés respiratorio en la infancia, lesión por reperfusión isquémica, glomerulonefritis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), afecciones alérgicas, asma y

dermatitis atópica, inflamación asociada con infección, inflamación vírica, gripe, hepatitis y Guillian-Barre, bronquitis crónica, rechazo crónico o agudo del trasplante de tejidos, células u órganos sólidos, xenotrasplantes, aterosclerosis, reestenosis, infectividad por VIH (uso de un receptor común), y enfermedades granulomatosas, sarcoidosis, lepra y tuberculosis, y secuelas asociadas con cánceres, mieloma múltiple; limitar la producción de citocinas y/o TNF en sitios inflamatorios como consecuencia de la reducción de la infiltración celular; tratar enfermedades y/o insuficiencia cardíaca congestiva, asociadas a TNF e IL-1, y tratar enfisema pulmonar o disnea asociada con el mismo, enfisema; VIH-1, VIH-2, VIH-3; citomegalovirus (CMV), adenovirus y virus del Herpes (*Herpes zoster* y *Herpes simplex*); para tratar las secuelas asociadas con una infección, cuando tal infección induce la producción de citocinas inflamatorias perjudiciales y/o TNF, meningitis fúngica, lesión tisular de las articulaciones, hiperplasia, formación de pannus y resorción ósea, artritis psoriática, insuficiencia hepática, meningitis bacteriana, síndrome de Kawasaki, infarto de miocardio, insuficiencia hepática aguda, enfermedad de Lyme, choque séptico, cáncer, traumatismos y malaria en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, que es eficaz en

el tratamiento o prevención de dicho trastorno o afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse mediante la inhibición de la unión de quimiocinas al receptor CCR1 en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, eficaz en el tratamiento o prevención de dicho trastorno o afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Un procedimiento para tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionado de enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, diabetes de tipo I (de comienzo reciente), lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis y vasculitis, afecciones inflamatorias agudas y crónicas, osteoartritis, síndrome del distrés respiratorio en adultos, síndrome del distrés respiratorio en la infancia, lesión por reperfusión isquémica, glomerulonefritis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), afecciones alérgicas, asma y dermatitis atópica, inflamación asociada con infección, inflamación vírica, gripe, hepatitis y Guillian-Barre, bronquitis crónica, rechazo crónico o agudo del trasplante de tejidos, células u órganos sólidos, xenotrasplantes,

aterosclerosis, reestenosis, infectividad por VIH (uso de un receptor común), y enfermedades granulomatosas, sarcoidosis, lepra y tuberculosis, y secuelas asociadas con cánceres, mieloma múltiple; limitar la producción de citocinas y/o TNF en sitios inflamatorios como consecuencia de la reducción de la infiltración celular; tratar enfermedades y/o insuficiencia cardíaca congestiva, asociadas a TNF e IL-1, y tratar enfisema pulmonar o disnea asociada con el mismo, enfisema; VIH-1, VIH-2, VIH-3; citomegalovirus (CMV), adenovirus y virus del Herpes (*Herpes zoster* y *Herpes simplex*); para tratar las secuelas asociadas con una infección, cuando tal infección induce la producción de citocinas inflamatorias perjudiciales y/o TNF, meningitis fúngica, lesión tisular de las articulaciones, hiperplasia, formación de pannus y resorción ósea, artritis psoriática, insuficiencia hepática, meningitis bacteriana, síndrome de Kawasaki, infarto de miocardio, insuficiencia hepática aguda, enfermedad de Lyme, choque séptico, cáncer, traumatismos y malaria en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, que es eficaz en el tratamiento o prevención de dicho trastorno o afección.

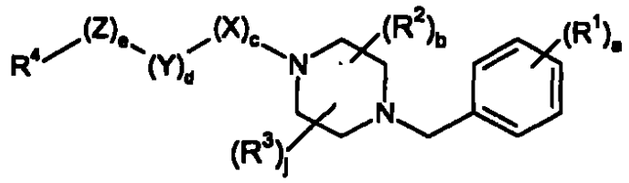
13. Un procedimiento para tratar o prevenir un

trastorno o afección que se puede tratar o prevenir antagonizando el receptor CCR1 en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, eficaz en el tratamiento o prevención de dicho trastorno o afección.

NUEVOS DERIVADOS DE PIPERAZINA

Resumen

Un compuesto de fórmula



I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en la que a, b, c, d, e, j, R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente, útil para tratar inflamaciones u otros trastornos inmunes.

232 19 25

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
PC10770AIXN		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB01/00375	14/03/2001	31/03/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC		
C07D295/185		
Applicant		
PFIZER PRODUCTS INC. et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

   ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

   These annexes consist of a total of 12 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   - I ☒ Basis of the report
   - II ☐ Priority
   - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - IV ☐ Lack of unity of invention
   - V ☐ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations suporting such statement
   - VI ☐ Certain documents cited
   - VII ☐ Certain defects in the international application
   - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
10/10/2001	09.07.2002
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:	Authorized officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Traegler-Goeidel, M Telephone No. +49 89 2399 8278

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 1994)

233 257

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/IB01/00375

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17))*:
Description, pages:

1-64	as originally filed				

Claims, No.:

1-13	as received on	27/05/2002	with letter of	23/05/2002	

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

   These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

   - ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
   - ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
   - ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

   - ☐ contained in the international application in written form.
   - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
   - ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
   - ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
   - ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
   - ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

   - ☐ the description, pages:
   - ☐ the claims, Nos.:
   - ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 1-13.

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1-13.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

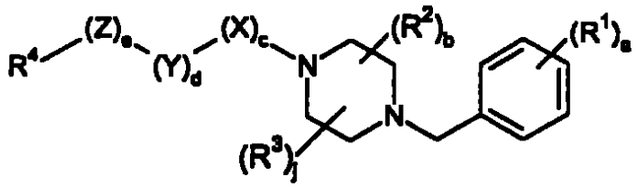
International application No. PCT/IB01/00375

re item III:

According to what has been set out in the international search report in Box an international search has been carried out on method claim 1 to 7 as originally filed, which were directed to methods of preparing piperazine derivatives of formula I only. But present claims 1 to 1, filed after establishment of the International Search Report under Art. 34 PCT, relate to a totally different subject matter, i.e. those piperazine derivatives of formula I per se, these compounds having not been searched at all. Therefore, an international preliminary examination will not be carried out on claims 1 to 13. Since there is no remaining claim, which has been searched, no opinion can be given with respect to the question whether the present application does fulfil the requirements of Art. 33 (2) and (3) PCT.

CLAIMS

1. A compound of the formula



I

or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

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

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

c is 0 or 1;

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

e is 0 or 1;

j is 1, 2, 3, or 4;

X is C(O), C(S) or CH_2;

Y is CH_2, or if e is 0, Y is CHR^8 wherein R^8 is hydrogen, (C_6-C_{10})aryl or NR^9R^{10};

Z is oxygen, NR^9 or $CR^{11}R^{12}$;

each R^1 is independently selected from hydrogen, hydroxy, hydroxysulfonyl, halo, (C_1-C_6)alkyl, mercapto, mercapto(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylthio, (C_1-C_6)alkylsulfinyl, (C_1-C_6)alkylsufonyl, (C_1-C_6)alkylthio(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfinyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, halo(C_1-C_6)alkyl, trifluoromethyl, formyl, formyl(C_1-C_6)alkyl, nitro, nitroso, cyano, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy, halo(C_1-C_6)alkoxy, trifluoromethoxy, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkylamino, (C_3-C_7)cycloalkylamino(C_1-C_6)alkyl, $((C_3-C_7)$cycloalkyl$)((C_1-C_6)$alkyl$)$amino, $((C_3-C_7)$cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl$)$amino(C_1-C_6)alkyl, cyano(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_7)alkenyl, (C_2-C_7)alkynyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylthio(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryloxy(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$amino, (C_6-C_{10})arylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylamino, amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$amino(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino, $((C_1-C_6)$alkylcarbonyl$)((C_1-C_6)$alkyl$)$amino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, $((C_1-C_6)$alkylcarbonyl$)((C_1-C_6)$alkyl$)$amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl$)(C_1-C_6)$alkylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbnony$)((C_1-C_6)$alkyl$)$amino(C_1-C_6)alkyl, carboxy, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl, $(C_6-$

EPO - DG 1

27. 05. 2002

(46)

C_{10})arylcarbonyl, (C_6-C_{10})arylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, carboxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylcarbonyloxy(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, amidino, guanidino, ureido, (C_1-C_6)alkylureido, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido, ureido(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkyl and (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkyl;

each R^2 and R^3 are independently selected from oxo, halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_2-C_6)alkenyl, H-C(O)-, H-C(O)-(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_2-C_6)alkynyl, hydroxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_3-C_6)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, thio(C_1-C_6)alkyl, cyano(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryloxy(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylthio(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfinyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonyl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylthio(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, azido(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryloxy(C_1-C_6)alkylcarbonyloxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylcarbonyloxy(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylcarbonyloxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl, carboxy, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl, aminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, carboxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylsulfonyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-

C_8)alkyl, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_6)alkyl or $R^{14}R^{15}N$(C_1-C_6)alkyl wherein R^{14} and R^{15} are each independently (C_1-C_8)alkyl or (C_1-C_8)alkylcarbonyl;

R^4 is $(R^5)_f(R^6)_g$(C_6-C_{10})aryl, $(R^5)_f(R^6)_g$(C_3-C_{10})cycloalkyl, $(R^5)_f(R^7)_h$(C_2-C_8)heteroaryl, or $(R^5)_f(R^7)_h$(C_2-C_8)heterocycloalkyl,

wherein f is 1, 2, 3 or 4;

g and h are each independently 0, 1, 2 or 3;

R^5 is one to three groups independently selected from (C_2-C_8)heterocycloalkylcarbonyl, (C_2-C_8)heteroarylcarbonyl, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, ureido(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, halo(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminosulfonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, hydroxy(C_1-C_6)alkylureido, amino(C_1-C_6)alkylureido, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylureido, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylureido, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylureido, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_6)alkylureido, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylureido, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylureido, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylureido, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylureido, acetylamino(C_1-C_6)alkylureido, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylureido, halo(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, acetylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, aminosulfonylamino, (C_1-C_6)alkylaminosulfonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminosulfonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_2-C_8)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_2-C_8)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, cyanoguanidino, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$cyanoguanidino, (C_2-C_8)heterocycloalkylcyanoguanidino, (C_2-C_8)heteroarylcyanoguanidino, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino,

amino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylamino, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylamino, acetylamino(C_1-C_6)alkylamino, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, cyano(C_1-C_6)alkylaminoalkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, acetylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ureido(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyloxy(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, cyano(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ureido(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl,

VA 240

acetylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_8)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_8)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminosulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminosulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminosulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(cyanoguanidino)amino, (C_2-C_8)heteroaryl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, aminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminosulfonyl, (C_2-C_8)heterocycloalkylsulfonyl, amino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_8)heteroarylaminosulfonyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ureido(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_8)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_8)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_8)heterocycloalkylaminosulfonyl, R^6 is one to three groups independently selected from hydrogen, hydroxy, hydroxysulfonyl, halo, (C_1-C_6)alkyl, mercapto, mercapto(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylthio, (C_1-C_6)alkylsulfinyl, (C_1-C_6)alkylsulfonyl, (C_6-C_{10})arylsulfonyl, (C_1-C_6)alkylthio(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfinyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, halo(C_1-C_6)alkyl, trifluoro(C_1-C_6)alkyl, formyl, formyl(C_1-C_6)alkyl, nitro, nitroso, cyano, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy, halo(C_1-C_6)alkoxy, trifluoro(C_1-C_6)alkoxy, amino(C_1-C_6)alkoxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl,

(C_3-C_{10})cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_3-C_{10})cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_{10})cycloalkylamino, (C_3-C_{10})cycloalkylamino(C_1-C_6)alkyl, cyano(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (hydroxy)(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, $((C_1-C_6)$alkylamino$)(C_6-C_{10})$aryl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylthio(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, aryloxy(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$amino, (C_6-C_{10})arylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylamino, amino(C_1-C_6)alkylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkylamino, (C_2-C_9)heteroarylamino, (C_3-C_{10})cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl)amino, (C_1-C_9)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino, (C_2-C_6)alkenylcarbonylamino, (C_3-C_{10})cycloalkylcarbonylamino, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkylcarbonylamino, halo(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, $((C_1-C_9)$alkylcarbonyl$)((C_1-C_6)$alkyl)amino, $((C_1-C_6)$alkoxycarbonyl$)((C_1-C_6)$alkyl)amino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino, amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$amino(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, $((C_1-C_6)$alkylcarbonyl$)($ (C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkyl, $C_3-C_{10})$cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, $((C_1-C_6)$alkoxycarbonyl$)((C_1-C_6)$alkyl)amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, $((C_1-C_6)$alkylsulfonyl$)((C_1-C_6)$alkyl)amino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, $((C_6-C_{10})$arylsulfonyl$)((C_1-C_6)$alkyl)amino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroarylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_6-C_{10})arylcarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylcarbonyloxy(C_1-C_6)alkyl, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$aminocarbonyloxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$aminocarbonyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, $((C_1-C_6)$alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, $((C_1-C_6)$alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (amino(C_1-C_6)alkyl)aminocarbonyl, (hydroxy(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, amidino, hydroxyamidino, guanidino, ureido, (C_1-C_6)alkylureido, (C_6-C_{10})arylureido, $((C_6-C_{10})$aryl$)_2$ureido, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylureido,

halo(C_1-C_6)alkylureido, ((C_1-C_6)alkyl)((C_6-C_{10})aryl)ureido, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido, halo(C_1-C_6)alkylcarbonylureido, ureido(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylureido(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, (halo(C_1-C_6)alkyl)((C_1-C_6)alkyl)ureido(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl)ureido(C_1-C_6)alkyl, glycinamido, (C_1-C_6)alkylglycinamido, aminocarbonylglycinamido, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylcarbonylglycinamido, (aminocarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)glycinamido, ((C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)glycinamido, ((C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonyl)glycinamido, (C_6-C_{10})arylcarbonylglycinamido, ((C_6-C_{10})arylcarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)glycinamido, ((C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl)glycinamido, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)glycinamido, (C_6-C_{10})arylaminocarbonylglycinamido, ((C_6-C_{10})arylaminocarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)glycinamido, glycinamido(C_1-C_6)alkyl, alaninamido, (C_1-C_6)alkylalaninamido, alaninamido(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkyl and (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkyl;

R^7 is one to three groups independently selected from hydrogen, hydroxy, halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonyl, (C_6-C_{10})arylsulfonyl, (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy, halo(C_1-C_6)alkyl, formyl, nitro, cyano, halo(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino, (C_6-C_{10})arylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino, (C_2-C_6)alkenylcarbonylamino, cycloalkylcarbonylamino, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino, halo(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_6)alkylcarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)amino, ((C_1-C_6)alkoxycarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)amino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino, amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkylcarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_6-C_{10})arylcarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl, aminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, guanidino, ureido, (C_1-C_6)alkylureido, ureido(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, and glycinamido;

R^9 and R^{10} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl,

aminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, $((C_1-C_6)alkyl)_2$aminocarbonyl and (C_1-C_6)alkoxycarbonyl; and

R^{11} and R^{12} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl, $(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl$, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, $hydroxy(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl$, amino, (C_1-C_6)alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$amino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_3-C_6)cycloalkylcarbonylamino, $(C_3-C_6)cycloalkyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino$, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino, $(C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino$, $(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino$, $((C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)amino$, $(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl$, $(C_3-C_6)cycloalkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkyl$, $(C_2-C_9)heterocycloalkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl$, $(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl$, $(C_2-C_9)heteroarylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl$, (C_6-C_{10})arylsulfonylamino, $(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl$, aminocarbonylamino, (C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino, $halo(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino$, $((C_1-C_6)alkyl)_2$aminocarbonylamino, $aminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl$, $((C_1-C_6)alkyl)_2aminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl$, $halo(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl$, $amino(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl$, $((C_1-C_6)alkyl)_2amino(C_1-C_6)alkyl$, $carboxy(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl$, $aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl$ and $(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl$.

2. A compound according to claim 1, wherein R^1 is hydrogen, halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy or (C_1-C_6)alkylcarbonyloxy.

3. A compound according to claim 1, wherein R^2 and R^3 are each independently selected from (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, $amino(C_1-C_6)alkyl$, $amino(C_3-C_6)cycloalkyl$, $(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkylamino(C_3-C_6)cycloalkyl$, $hydroxy(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkyl$, $ureido(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkyureido(C_1-C_6)alkyl$, $(C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkyl$ or $(C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkyl$.

4. A compound according to claim 1, wherein c is 1; X is C(O) of CH_2; d is 2; Y is ethylene; and e is 0.

5. A compound according to claim 1, wherein c is 1; X is C(O) or CH_2; d is 1or 2; Y is CH_2 or ethylene; e is 1; and Z is oxygen or NR^9 wherein R^9 is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl.

6. A compound according to claim 1, wherein c is 1; X is C(O) or CH_2; d is 1; Y is CHR^8 wherein R^8 is NR^9R^{10}; R^9 and R^{10} are each independently hydrogen, (C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6)alkylcarbonyl; e is 1; and Z is selected from the group consisting of oxygen; $CR^{11}R^{12}$ wherein R^{11} and R^{12} are hydrogen, and NR^9 wherein R^9 is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl.

7. A compound according to claim 1, wherein R^4 is $(R^5)_f(R^6)_g(C_6-C_{10})$aryl or $(R^5)_f(R^7)_h(C_2-C_9)$heteroaryl wherein f, g and h are independently 1 or 2.

244

8. A compound according to claim 1, wherein R^8 is selected from the group consisting of (C_2-C_8)heterocycloalkylcarbonyl, (C_2-C_8)heteroarylcarbonyl, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, ureido(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, $((C_1-C_8)alkyl)_2$ureido(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_8)alkylaminosulfonyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, cyanoguanidino(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_1-C_8)alkylcyanoguanidino(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, $((C_1-C_8)alkyl)_2$cyanoguanidino(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, aminosulfonyl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, amino(C_1-C_8)alkylureido, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkylureido, $((C_1-C_8)alkyl)_2$amino(C_1-C_8)alkylureido, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_8)alkylureido, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_8)alkylureido, aminosulfonyl(C_1-C_8)alkylureido, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylureido, (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkylureido, $((C_1-C_8)alkyl)_2$aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylureido, acetylamino(C_1-C_8)alkylureido, (acetyl)$((C_1-C_8)$alkyl)amino(C_1-C_8)alkylureido, amino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, $((C_1-C_8)alkyl)_2$amino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, acetylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (acetyl)$((C_1-C_8)$alkyl)amino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, ureido(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, $((C_1-C_8)alkyl)_2$ureido(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, cyanoguanidino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkylcyanoguanidino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, $((C_1-C_8)alkyl)_2$cyanoguanidino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, aminosulfonylamino, (C_1-C_8)alkylaminosulfonylamino, $((C_1-C_8)alkyl)_2$aminosulfonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_2-C_8)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_2-C_8)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, amino(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl amino(C_1-C_8)alkyl, $((C_1-C_8)alkyl)_2$amino(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8) alkylcarbonylamino(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl amino(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heterocycloalkyloxycarbonyl amino(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, ureido(C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkyl, $((C_1-$

C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, acetylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_8)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_8)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminosulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminosulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminosulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_8)heterocycloalkylsulfonyl, amino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_8)heteroarylaminosulfonyl, ureido(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_8)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_8)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_8)heterocycloalkylaminosulfonyl halo(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylureido, halo(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl; halo(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminosulfonyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, and (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl.

9. A compound according to claim 1, wherein R^6 and R^7 are each independently halo, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl; (C_1-C_6)alkoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, hydroxy, aminocarbonyl, cyano, ureido, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino or glycinamino.

10. A pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease; optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, and vasculitis, acute and chronic inflammatory conditions osteoarthritis, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, Ischemia

reperfusion injury, glomerulonephritis, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) allergic conditions, asthma and atopic dermatitis, inflammation associated with infection, viral inflammation, influenza, hepatitis and Guillian-Barre, chronic bronchitis, chronic or acute tissue, cell, and solid organ transplant rejection, xeno-transplantation, atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity (co-receptor usage), and granulomatous diseases, sarcoidosis, leprosy and tuberculosis, and sequelae associated with cancers, multiple myelomax; limiting the production of cytokines and/or TNF at inflammatory sites, as a consequence of decreasing cell infiltration; for treating diseases and/or congestive heart failure, linked to TNF and IL-1 and for treating pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith, emphysema; HIV-1, HIV-2, HIV-3; cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (*Herpes zoster* and *Herpes simplex*), for treating sequelae associated with infection where such infection induces production of detrimental inflammatory cytokines and/or TNF, fungal meningitis, joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, psoriatic arthritis, hepatic failure, bacterial meningitis, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, lyme disease, septic shock, cancer, trauma, and malaria, in a mammal, comprising an amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof, that is effective in treating or preventing such disorder or condition and a pharmaceutically acceptable carrier.

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

12. A method for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, and vasculitis, acute and chronic inflammatory conditions osteoarthritis, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) allergic conditions, asthma and atopic dermatitis, inflammation associated with infection, viral inflammation, influenza, hepatitis and Guillian-Barre, chronic bronchitis, chronic or acute tissue, cell, and solid organ transplant rejection, xeno-transplantation, atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity (co-receptor usage), and granulomatous diseases, sarcoidosis, leprosy and tuberculosis, and sequelae associated with cancers, multiple myelomax; limiting the production of cytokines and/or TNF at inflammatory sites, as a consequence of decreasing cell infiltration; for treating diseases and/or congestive heart failure, linked to TNF and IL-1 and for treating pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith,

emphysema; HIV-1, HIV-2, HIV-3; cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (*Herpes zoster* and *Herpes simplex*), for treating sequelae associated with infection where such infection induces production of detrimental inflammatory cytokines and/or TNF, fungal meningitis, joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, psoriatic arthritis, hepatic failure, bacterial meningitis, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, lyme disease, septic shock, cancer, trauma, and malaria,in a mammal, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof, that is effective in treating or preventing such disorder or condition.

13. 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.

IN THE INTERNATIONAL BUREAU

SENT VIA FEDERAL EXPRESS

IN RE APPLICATION OF:	**Pfizer Products Inc. et al.**
INTERNATIONAL APPLICATION NO.:	**PCT/IB01/00375**
INTERNATIONAL FILING DATE:	**14 March 2001**
PRIORITY DATE(S) CLAIMED:	**United States Serial No. 60/193,789 Filed 31 March 2000**
FOR:	**NOVEL PIPERAZINE DERIVATIVES**
Our Ref.:	**PC10770A/IXN**

WIPO
34 Chemen des Colombettes
1211 Geneva 20
Switzerland

AMENDMENT UNDER ARTICLE 19

Sir:

Pursuant to the provisions of Article 19 of the Patent Cooperation Treaty, applicant(s) hereby submit the enclosed replacement pages 65 to 77 for the originally submitted pages 65 to 80 of the above-identified international application. The replacement pages contain claims 1 to 13 that now replace originally filed claims 1 to 7. Since the amendment resulted in the claims and abstract being moved to different pages, replacement pages for all the pages with the claims and abstract are being submitted.

The replacement pages contain claims 1 to 13 directed to the compounds of formula I (as well as pharmaceutical compositions and method of treating claims using said compounds of formula I) which replace original claims 1 to 7 directed to the method of preparing the compounds of formula I. The claims directed to the method of preparing the compounds of formula I were inadvertently sent instead of the claims directed to the compounds themselves. Support for this amendment can be found in the originally filed specification, claims, and abstract of the present application including, for example, the following sections of the specification identified for each of the cited claims: Claim 1 – page 2, line 11 to page 9, line 26; Claim 2 – page 9, lines 27-28; Claim 3 – page 9, lines 29-33; Claim 4 – page 9, lines 36-37 and page 10, lines 5-6; Claim 5 – page 9, lines 34-35 and page 10, lines 1-4; Claim 6 – page 10, lines 9-26; Claim 7 – page 10, lines 27-28; Claim 8, page 10, line 29 to page 13, line 3; Claim 9 – page 13, lines 34-37; Claim 10 – page 15, line 26 to page 16, line 18; Claim 11 – page 16, lines 19-24; Claim 12 – page 16, line 25 to page 17, line 11; and Claim 13 – page 17, lines 12-16.

The International Search Report in this application issued on 15 May 2002, so this amendment is timely filed.

Respectfully Submitted,

Date _____

_____

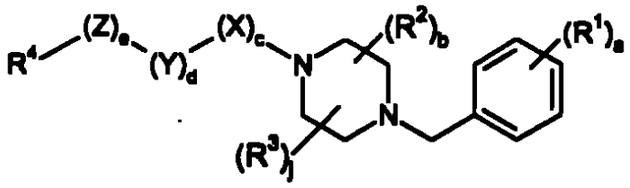
Grover F. Fuller Jr.
Attorney for applicant(s)
Reg. No. 31,760

Pfizer Inc.
150 East 42nd Street
Mail Stop 150/5/49
New York, NY 10017-5755
(212) 573-1390

250 of 254

CLAIMS

1. A compound of the formula



I

or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

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

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

c is 0 or 1;

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

e is 0 or 1;

j is 1, 2, 3, or 4;

X is C(O), C(S) or CH_2;

Y is CH_2, or if e is 0, Y is CHR^8 wherein R^8 is hydrogen, (C_6-C_{10})aryl or NR^9R^{10};

Z is oxygen, NR^9 or $CR^{11}R^{12}$;

each R^1 is independently selected from hydrogen, hydroxy, hydroxysulfonyl, halo, (C_1-C_6)alkyl, mercapto, mercapto(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylthio, (C_1-C_6)alkylsulfinyl, (C_1-C_6)alkylsufonyl, (C_1-C_6)alkylthio(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfinyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, halo(C_1-C_6)alkyl, trifluoromethyl, formyl, formyl(C_1-C_6)alkyl, nitro, nitroso, cyano, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy, halo(C_1-C_6)alkoxy, trifluoromethoxy, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkylamino, (C_3-C_7)cycloalkylamino(C_1-C_6)alkyl, $((C_3-C_7)$cycloalkyl$)((C_1-C_6)$alkyl$)$amino, $((C_3-C_7)$cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl$)$amino(C_1-C_6)alkyl, cyano(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_7)alkenyl, (C_2-C_7)alkynyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylthio(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryloxy(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$amino, (C_6-C_{10})arylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylamino, amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$amino(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino, $((C_1-C_6)$alkylcarbonyl$)((C_1-C_6)$alkyl$)$amino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, $((C_1-C_6)$alkylcarbonyl$)((C_1-C_6)$alkyl$)$amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl$)(C_1-C_6)$alkylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbnony$)((C_1-C_6)$alkyl$)$amino(C_1-C_6)alkyl, carboxy, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl, $(C_6-$

251
255

C_{10})arylcarbonyl, (C_6-C_{10})arylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, carboxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylcarbonyloxy(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, amidino, guanidino, ureido, (C_1-C_6)alkylureido, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido, ureido(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkyl and (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkyl;

each R^2 and R^3 are independently selected from oxo, halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_2-C_6)alkenyl, H-C(O)-, H-C(O)-(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_2-C_6)alkynyl, hydroxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, thio(C_1-C_6)alkyl, cyano(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryloxy(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylthio(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfinyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonyl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylthio(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, azido(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryloxy(C_1-C_6)alkylcarbonyloxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylcarbonyloxy(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylcarbonyloxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl, carboxy, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl, aminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, carboxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylsulfonyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-

C_8)alkyl, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_8)alkyl or $R^{14}R^{15}N$(C_1-C_8)alkyl wherein R^{14} and R^{15} are each independently (C_1-C_8)alkyl or (C_1-C_8)alkylcarbonyl;

R^4 is $(R^5)_f(R^6)_g$(C_6-C_{10})aryl, $(R^5)_f(R^6)_g$(C_3-C_{10})cycloalkyl, $(R^6)_f(R^7)_h$(C_2-C_9)heteroaryl, or $(R^5)_f(R^7)_h$(C_2-C_9)heterocycloalkyl,

wherein f is 1, 2, 3 or 4;

g and h are each independently 0, 1, 2 or 3;

R^6 is one to three groups independently selected from (C_2-C_8)heterocycloalkylcarbonyl, (C_2-C_8)heteroarylcarbonyl, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, ureido(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, halo(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_8)alkylaminosulfonyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, cyanoguanidino(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_1-C_8)alkylcyanoguanidino(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$cyanoguanidino(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, aminosulfonyl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, hydroxy(C_1-C_8)alkylureido, amino(C_1-C_8)alkylureido, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkylureido, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$amino(C_1-C_8)alkylureido, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_8)alkylureido, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_8)alkylureido, aminosulfonyl(C_1-C_8)alkylureido, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylureido, (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkylureido, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylureido, acetylamino(C_1-C_8)alkylureido, (acetyl)((C_1-C_8)alkyl)amino(C_1-C_8)alkylureido, halo(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, amino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$amino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, acetylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (acetyl)((C_1-C_8)alkyl)amino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, ureido(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, cyanoguanidino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkylcyanoguanidino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$cyanoguanidino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, aminosulfonylamino, (C_1-C_8)alkylaminosulfonylamino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminosulfonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_2-C_8)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_2-C_8)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, cyanoguanidino, (C_1-C_8)alkylcyanoguanidino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$cyanoguanidino, (C_2-C_8)heterocycloalkylcyanoguanidino, (C_2-C_8)heteroarylcyanoguanidino, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_8)alkylcyanoguanidino, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_8)alkylcyanoguanidino,

amino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylamino, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylamino, acetylamino(C_1-C_6)alkylamino, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, cyano(C_1-C_6)alkylaminoalkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, acetylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ureido(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyloxy(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, cyano(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ureido(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl,

acetylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminosulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminosulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminosulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(cyanoguanidino)amino, (C_2-C_9)heteroaryl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, aminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminosulfonyl, (C_2-C_9)heterocycloalkylsulfonyl, amino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_9)heteroarylaminosulfonyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ureido(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_9)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_9)heterocycloalkylaminosulfonyl, R^6 is one to three groups independently selected from hydrogen, hydroxy, hydroxysulfonyl, halo, (C_1-C_6)alkyl, mercapto, mercapto(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylthio, (C_1-C_6)alkylsulfinyl, (C_1-C_6)alkylsulfonyl, (C_6-C_{10})arylsulfonyl, (C_1-C_6)alkylthio(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfinyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, halo(C_1-C_6)alkyl, trifluoro(C_1-C_6)alkyl, formyl, formyl(C_1-C_6)alkyl, nitro, nitroso, cyano, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy, halo(C_1-C_6)alkoxy, trifluoro(C_1-C_6)alkoxy, amino(C_1-C_6)alkoxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl,

(C_3-C_{10})cycloalkyl(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_3-C_{10})cycloalkyl(C_1-C_8)alkyl, (C_3-C_{10})cycloalkylamino, (C_3-C_{10})cycloalkylamino(C_1-C_8)alkyl, cyano(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)alkenyl, (C_2-C_8)alkynyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_2-C_8)alkenyl, hydroxy(C_1-C_8)alkyl, (hydroxy)(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkyl, $((C_1-C_8)$alkylamino$)(C_6-C_{10})$aryl(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_1-C_8)alkylthio(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_2-C_8)alkenyl, hydroxy(C_2-C_8)alkenyl, hydroxy(C_2-C_8)alkynyl, (C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkyl, aryloxy(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkyl, amino, (C_1-C_8)alkylamino, $((C_1-C_8)$alkyl$)_2$amino, (C_6-C_{10})arylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylamino, amino(C_1-C_8)alkylamino, (C_2-C_8)heterocycloalkylamino, (C_2-C_8)heteroarylamino, (C_3-C_{10})cycloalkyl(C_1-C_8)alkyl)amino, (C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino, (C_2-C_8)alkenylcarbonylamino, (C_3-C_{10})cycloalkylcarbonylamino, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino, (C_2-C_8)heterocycloalkylcarbonylamino, halo(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, $((C_1-C_8)$alkylcarbonyl$)((C_1-C_8)$alkyl)amino, $((C_1-C_8)$alkoxycarbonyl$)((C_1-C_8)$alkyl)amino, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino, amino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, $((C_1-C_8)$alkyl$)_2$amino(C_1-C_8)alkyl, hydroxy(C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylcarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, $((C_1-C_8)$alkylcarbonyl$)(C_1-C_8)$alkyl)amino(C_1-C_8)alkyl, $C_3-C_{10})$cycloalkyl(C_1-C_8)alkyl)amino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, $((C_1-C_8)$alkoxycarbonyl$)((C_1-C_8)$alkyl)amino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, $((C_1-C_8)$alkylsulfonyl$)((C_1-C_8)$alkyl)amino(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylsulfonylamino(C_1-C_8)alkyl, $((C_6-C_{10})$arylsulfonyl$)((C_1-C_8)$alkyl)amino(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heterocycloalkylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heteroarylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkoxycarbonyl, (C_1-C_8)alkylcarbonyl, (C_6-C_{10})arylcarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylcarbonyl, hydroxy(C_1-C_8)alkoxycarbonyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkylcarbonyloxy(C_1-C_8)alkyl, $((C_1-C_8)$alkyl$)_2$aminocarbonyloxy(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylcarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylcarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylcarbonyl(C_1-C_8)alkyl, aminocarbonyl, (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, $((C_1-C_8)$alkyl$)_2$aminocarbonyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, (aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, $((C_1-C_8)$alkylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, $((C_1-C_8)$alkoxycarbonyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, (amino(C_1-C_8)alkyl)aminocarbonyl, (hydroxy(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, $((C_1-C_8)$alkyl$)_2$aminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkyl, amidino, hydroxyamidino, guanidino, ureido, (C_1-C_8)alkylureido, (C_6-C_{10})arylureido, $((C_6-C_{10})$aryl$)_2$ureido, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_8)alkylureido,

260
256

halo(C_1-C_6)alkylureido, ((C_1-C_6)alkyl)((C_6-C_{10})aryl)ureido, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido, halo(C_1-C_6)alkylcarbonylureido, ureido(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylureido(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, (halo(C_1-C_6)alkyl)((C_1-C_6)alkyl)ureido(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl)ureido(C_1-C_6)alkyl, glycinamido, (C_1-C_6)alkylglycinamido, aminocarbonylglycinamido, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylcarbonylglycinamido, (aminocarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)glycinamido, ((C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)glycinamido, ((C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonyl)glycinamido, (C_6-C_{10})arylcarbonylglycinamido, ((C_6-C_{10})arylcarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)glycinamido, ((C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl)glycinamido, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)glycinamido, (C_6-C_{10})arylaminocarbonylglycinamido, ((C_6-C_{10})arylaminocarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)glycinamido, glycinamido(C_1-C_6)alkyl, alaninamido, (C_1-C_6)alkylalaninamido, alaninamido(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkyl and (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkyl;

R^7 is one to three groups independently selected from hydrogen, hydroxy, halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonyl, (C_6-C_{10})arylsulfonyl, (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy, halo(C_1-C_6)alkyl, formyl, nitro, cyano, halo(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino, (C_6-C_{10})arylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino, (C_2-C_6)alkenylcarbonylamino, cycloalkylcarbonylamino, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino, halo(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_6)alkylcarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)amino, ((C_1-C_6)alkoxycarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)amino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino, amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkylcarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_6-C_{10})arylcarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl, aminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, guanidino, ureido, (C_1-C_6)alkylureido, ureido(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, and glycinamido;

R^9 and R^{10} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl,

aminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, $((C_1-C_6)alkyl)_2$aminocarbonyl and (C_1-C_6)alkoxycarbonyl; and

R^{11} and R^{12} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$amino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_3-C_6)cycloalkylcarbonylamino, (C_3-C_6)cycloalkyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, $((C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)$amino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)heterocycloalkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)heteroarylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonylamino, (C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino, halo(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$aminocarbonylamino, aminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, $((C_1-C_6)alkyl)_2$aminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, $((C_1-C_6)alkyl)_2$amino(C_1-C_6)alkyl, carboxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl and (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl.

2. A compound according to claim 1, wherein R^1 is hydrogen, halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy or (C_1-C_6)alkylcarbonyloxy.

3. A compound according to claim 1, wherein R^2 and R^3 are each independently selected from (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, amino(C_3-C_6)cycloalkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_3-C_6)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ureido(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyureido(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)heteroaryl(C_1-C_6)alkyl or (C_2-C_6)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkyl.

4. A compound according to claim 1, wherein c is 1; X is C(O) of CH_2; d is 2; Y is ethylene; and e is 0.

5. A compound according to claim 1, wherein c is 1; X is C(O) or CH_2; d is 1or 2; Y is CH_2 or ethylene; e is 1; and Z is oxygen or NR^9 wherein R^9 is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl.

6. A compound according to claim 1, wherein c is 1; X is C(O) or CH_2; d is 1; Y is CHR^8 wherein R^8 is NR^9R^{10}; R^9 and R^{10} are each independently hydrogen, (C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6)alkylcarbonyl; e is 1; and Z is selected from the group consisting of oxygen; $CR^{11}R^{12}$ wherein R^{11} and R^{12} are hydrogen, and NR^9 wherein R^9 is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl.

7. A compound according to claim 1, wherein R^4 is $(R^5)_f(R^6)_g(C_6-C_{10})$aryl or $(R^5)_f(R^7)_h(C_2-C_9)$heteroaryl wherein f, g and h are independently 1 or 2.

8. A compound according to claim 1, wherein R^8 is selected from the group consisting of (C_2-C_8)heterocycloalkylcarbonyl, (C_2-C_8)heteroarylcarbonyl, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, ureido(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_8)alkylaminosulfonyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, cyanoguanidino(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_1-C_8)alkylcyanoguanidino(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$cyanoguanidino(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, aminosulfonyl(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, amino(C_1-C_8)alkylureido, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkylureido, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$amino(C_1-C_8)alkylureido, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_8)alkylureido, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_8)alkylureido, aminosulfonyl(C_1-C_8)alkylureido, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylureido, (C_1-C_8)alkylaminocarbonyl(C_1-C_8)alkylureido, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylureido, acetylamino(C_1-C_8)alkylureido, (acetyl)((C_1-C_8)alkyl)amino(C_1-C_8)alkylureido, amino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$amino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, acetylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (acetyl)((C_1-C_8)alkyl)amino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, ureido(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, cyanoguanidino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkylcyanoguanidino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$cyanoguanidino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_1-C_8)alkoxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, aminosulfonylamino, (C_1-C_8)alkylaminosulfonylamino, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$aminosulfonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_2-C_8)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, (C_2-C_8)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylsulfonylamino, amino(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl amino(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-C_8)alkyl)$_2$amino(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8) alkylcarbonylamino(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl amino(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heterocycloalkyloxycarbonyl amino(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_8)heteroaryl(C_1-C_8)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_8)alkyl, ureido(C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkylureido(C_1-C_8)alkyl, ((C_1-

C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, acetylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminosulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminosulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminosulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)heterocycloalkylsulfonyl, amino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_6)heteroarylaminosulfonyl, ureido(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_6)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_6)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_6)heteroaryl(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_6)heterocycloalkylaminosulfonyl halo(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylureido, halo(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl; halo(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminosulfonyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, and (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl.

9. A compound according to claim 1, wherein R^6 and R^7 are each independently halo, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl; (C_1-C_6)alkoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, hydroxy, aminocarbonyl, cyano, ureido, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino or glycinamino.

10. A pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease; optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, and vasculitis, acute and chronic inflammatory conditions osteoarthritis, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, ischemia

reperfusion injury, glomerulonephritis, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) allergic conditions, asthma and atopic dermatitis, inflammation associated with infection, viral inflammation, influenza, hepatitis and Guillian-Barre, chronic bronchitis, chronic or acute tissue, cell, and solid organ transplant rejection, xeno-transplantation, atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity (co-receptor usage), and granulomatous diseases, sarcoidosis, leprosy and tuberculosis, and sequelae associated with cancers, multiple myelomax; limiting the production of cytokines and/or TNF at inflammatory sites, as a consequence of decreasing cell infiltration; for treating diseases and/or congestive heart failure, linked to TNF and IL-1 and for treating pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith, emphysema; HIV-1, HIV-2, HIV-3; cytomegalovirus (CMV), adenoviruses; Herpes viruses (*Herpes zoster* and *Herpes simplex*), for treating sequelae associated with infection where such infection induces production of detrimental inflammatory cytokines and/or TNF, fungal meningitis, joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, psoriatic arthritis, hepatic failure, bacterial meningitis, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, lyme disease, septic shock, cancer, trauma, and malaria, in a mammal, comprising an amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof, that is effective in treating or preventing such disorder or condition and a pharmaceutically acceptable carrier.

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

12. A method for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, and vasculitis, acute and chronic inflammatory conditions osteoarthritis, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) allergic conditions, asthma and atopic dermatitis, inflammation associated with infection, viral inflammation, influenza, hepatitis and Guillian-Barre, chronic bronchitis, chronic or acute tissue, cell, and solid organ transplant rejection, xeno-transplantation, atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity (co-receptor usage), and granulomatous diseases, sarcoidosis, leprosy and tuberculosis, and sequelae associated with cancers, multiple myelomax; limiting the production of cytokines and/or TNF at inflammatory sites, as a consequence of decreasing cell infiltration; for treating diseases and/or congestive heart failure, linked to TNF and IL-1 and for treating pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith,

261

265

emphysema; HIV-1, HIV-2, HIV-3; cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (*Herpes zoster* and *Herpes simplex*), for treating sequelae associated with infection where such infection induces production of detrimental inflammatory cytokines and/or TNF, fungal meningitis, joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, psoriatic arthritis, hepatic failure, bacterial meningitis, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, lyme disease, septic shock, cancer, trauma, and malaria,in a mammal, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof, that is effective in treating or preventing such disorder or condition.

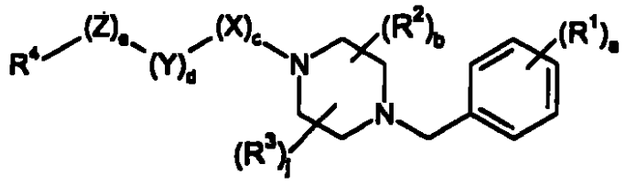
13. A method for treating or preventing a disorder or condition that can be treated or prevented by antagonizing the CCR1 receptor in a mammal, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt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

262
266

NOVEL PIPERAZINE DERIVATIVES

Abstract

A compound of the formula



I

or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein a, b, c, d, e, j, R^1, R^2, R^3, and R^4 are as defined above useful to treat inflammation and other immune disorders.

IN THE EUROPEAN PATENT OFFICE

SENT VIA FEDERAL EXPRESS

IN RE APPLICATION OF:	Pfizer Products Inc. et al.
INTERNATIONAL APPLICATION NO. :	PCT/IB01/00375
INTERNATIONAL FILING DATE:	March 14, 2001
PRIORITY DATE(S) CLAIMED:	United States Serial No. 60/193,789 Filed March 31, 2000
FOR:	NOVEL PIPERAZINE DERIVATIVES
Our Ref.:	PC10770A/JXN

European Patent Office
Patentlaan 2
Postbus 58 18
NL-2280 HV Rijswijk
The Netherlands

AMENDMENT UNDER ARTICLE 34

Sir:

Pursuant to the provisions of Article 34 of the Patent Cooperation Treaty, applicant(s) hereby submit the enclosed replacement pages 65 to 77 for the originally submitted pages 65 to 80 of the above-identified international application. The replacement pages contain claims 1 to 13 that now replace originally filed claims 1 to 7. Since the amendment resulted in the claims and abstract being moved to different pages, replacement pages for all the pages with the claims and abstract are being submitted.

The replacement pages contain claims 1 to 13 directed to the compounds of formula I (as well as pharmaceutical compositions and method of treating claims using said compounds of formula I) which replace original claims 1 to 7 directed to the method of preparing the compounds of formula I. The claims directed to the method of preparing the compounds of formula I were inadvertently sent instead of the claims directed to the compounds themselves. Support for this amendment can be found in the originally filed specification, claims, and abstract of the present application including, for example, the following sections of the specification identified for each of the cited claims: Claim 1 – page 2, line 11 to page 9, line 26; Claim 2 – page 9, lines 27-28; Claim 3 – page 9, lines 29-33; Claim 4 – page 9, lines 36-37 and page 10, lines 5-6; Claim 5 – page 9, lines 34-35 and page 10, lines 1-4; Claim 6 – page 10, lines 9-26; Claim 7 – page 10, lines 27-28; Claim 8, page 10, line 29 to page 13, line 3; Claim 9 – page 13, lines 34-37; Claim 10 – page 15, line 26 to

764

page 16, line 18; Claim 11 – page 16, lines 19-24; Claim 12 – page 16, line 25 to page 17, line 11; and Claim 13 – page 17, lines 12-16.

Respectfully Submitted,

Date _____

_____

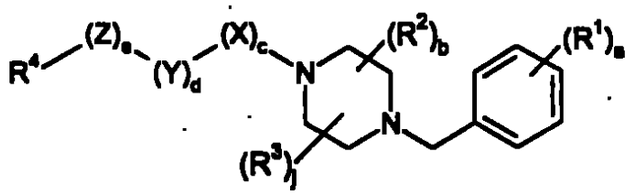
Grover F. Fuller Jr.
Attorney for applicant(s)
Reg. No. 31,760

Pfizer Inc.
150 East 42nd Street
Mail Stop 150/5/49
New York, NY 10017-5755
(212) 573-1390

264
265

CLAIMS

1. A compound of the formula



I

or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

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

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

c is 0 or 1;

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

e is 0 or 1;

j is 1, 2, 3, or 4;

X is C(O), C(S) or CH_2;

Y is CH_2, or if e is 0, Y is CHR^9 wherein R^9 is hydrogen, (C_6-C_{10})aryl or NR^9R^{10};

Z is oxygen, NR^9 or $CR^{11}R^{12}$;

each R^1 is independently selected from hydrogen, hydroxy, hydroxysulfonyl, halo, (C_1-C_6)alkyl, mercapto, mercapto(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylthio, (C_1-C_6)alkylsulfinyl, (C_1-C_6)alkylsufonyl, (C_1-C_6)alkylthio(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfinyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, halo(C_1-C_6)alkyl, trifluoromethyl, formyl, formyl(C_1-C_6)alkyl, nitro, nitroso, cyano, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy, halo(C_1-C_6)alkoxy, trifluoromethoxy, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkylamino, (C_3-C_7)cycloalkylamino(C_1-C_6)alkyl, $((C_3-C_7)$cycloalkyl$)((C_1-C_6)$alkyl)amino, $((C_3-C_7)$cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkyl, cyano(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_7)alkenyl, (C_2-C_7)alkynyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylthio(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryloxy(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$amino, (C_6-C_{10})arylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylamino, amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$amino(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino, $((C_1-C_6)$alkylcarbonyl$)((C_1-C_6)$alkyl)amino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, $((C_1-C_6)$alkylcarbonyl$)((C_1-C_6)$alkyl)amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl$)(C_1-C_6)$alkylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbnony$)((C_1-C_6)$alkyl)amino(C_1-C_6)alkyl, carboxy, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl, $(C_6-$

C_{10})arylcarbonyl, (C_6-C_{10})arylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, carboxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylcarbonyloxy(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, amidino, guanidino, ureido, (C_1-C_6)alkylureido, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido, ureido(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)heterocycloalkyl, (C_2-C_6)heteroaryl, (C_2-C_6)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkyl and (C_2-C_6)heteroaryl(C_1-C_6)alkyl;

each R^2 and R^3 are independently selected from oxo, halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_2-C_6)alkenyl, H-C(O)-, H-C(O)-(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_2-C_6)alkynyl, hydroxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_3-C_6)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, thio(C_1-C_6)alkyl, cyano(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryloxy(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylthio(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfinyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonyl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylthio(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, azido(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryloxy(C_1-C_6)alkylcarbonyloxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylcarbonyloxy(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylcarbonyloxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl, carboxy, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl, aminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, carboxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylsulfonyl, (C_2-C_6)heterocycloalkyl, (C_2-C_6)heteroaryl, (C_2-C_6)heterocycloalkyl(C_1-

C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkyl or $R^{14}R^{15}N(C_1$-C_6)alkyl wherein R^{14} and R^{15} are each independently (C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6)alkylcarbonyl;

R^4 is $(R^5)_f(R^6)_g(C_6$-$C_{10})$aryl, $(R^5)_f(R^6)_g(C_3$-$C_{10})$cycloalkyl, $(R^5)_f(R^7)_h(C_2$-$C_9)$heteroaryl, or $(R^5)_f(R^7)_h(C_2$-$C_9)$heterocycloalkyl,

wherein *f* is 1, 2, 3 or 4;

g and h are each independently 0, 1, 2 or 3;

R^5 is one to three groups independently selected from (C_2-C_9)heterocycloalkylcarbonyl, (C_2-C_9)heteroarylcarbonyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, ureido(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, halo(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminosulfonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, hydroxy(C_1-C_6)alkylureido, amino(C_1-C_6)alkylureido, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylureido, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylureido, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylureido, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylureido, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylureido, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylureido, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylureido, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylureido, acetylamino(C_1-C_6)alkylureido, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylureido, halo(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, acetylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, aminosulfonylamino, (C_1-C_6)alkylaminosulfonylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminosulfonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_2-C_9)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, cyanoguanidino, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$cyanoguanidino, (C_2-C_9)heterocycloalkylcyanoguanidino, (C_2-C_9)heteroarylcyanoguanidino, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino,

268

amino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcyanoguanidino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylamino, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylamino, acetylamino(C_1-C_6)alkylamino, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, cyano(C_1-C_6)alkylaminoalkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, acetylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ureido(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyloxy(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)heterocycloalkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, cyano(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ureido(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl,

acetylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminosulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminosulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminosulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)heterocycloalkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)heterocycloalkyl(cyanoguanidino)amino, (C_2-C_6)heteroaryl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)heteroaryl(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkyl, aminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminosulfonyl, (C_2-C_6)heterocycloalkylsulfonyl, amino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_6)heteroarylaminosulfonyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ureido(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_6)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_6)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_6)heteroaryl(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_6)heterocycloalkylaminosulfonyl. R^6 is one to three groups independently selected from hydrogen, hydroxy, hydroxysulfonyl, halo, (C_1-C_6)alkyl, mercapto, mercapto(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylthio, (C_1-C_6)alkylsulfinyl, (C_1-C_6)alkylsulfonyl, (C_6-C_{10})arylsulfonyl, (C_1-C_6)alkylthio(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfinyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, halo(C_1-C_6)alkyl, trifluoro(C_1-C_6)alkyl, formyl, formyl(C_1-C_6)alkyl, nitro, nitroso, cyano, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy, halo(C_1-C_6)alkoxy, trifluoro(C_1-C_6)alkoxy, amino(C_1-C_6)alkoxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl,

(C_3-C_{10})cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_3-C_{10})cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_{10})cycloalkylamino, (C_3-C_{10})cycloalkylamino(C_1-C_6)alkyl, cyano(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (hydroxy)(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, $((C_1-C_6)$alkylamino$)(C_6-C_{10})$aryl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylthio(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, aryloxy(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$amino, (C_6-C_{10})arylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylamino, amino(C_1-C_6)alkylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkylamino, (C_2-C_9)heteroarylamino, (C_3-C_{10})cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl)amino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino, (C_2-C_6)alkenylcarbonylamino, (C_3-C_{10})cycloalkylcarbonylamino, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkylcarbonylamino, halo(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_5)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, $((C_1-C_6)$alkylcarbonyl$)((C_1-C_6)$alkyl)amino, $((C_1-C_6)$alkoxycarbonyl$)((C_1-C_6)$alkyl)amino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino, amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_5)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$amino(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, $((C_1-C_6)$alkylcarbonyl$)(C_1-C_6)$alkyl)amino(C_1-C_6)alkyl, $C_3-C_{10})$cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_5)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, $((C_1-C_6)$alkoxycarbonyl$)((C_1-C_6)$alkyl)amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_5)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, $((C_1-C_5)$alkylsulfonyl$)((C_1-C_6)$alkyl)amino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, $((C_6-C_{10})$arylsulfonyl$)((C_1-C_6)$alkyl)amino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroarylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_6-C_{10})arylcarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylcarbonyloxy(C_1-C_6)alkyl, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$aminocarbonyloxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$aminocarbonyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, $((C_1-C_6)$alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, $((C_1-C_6)$alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (amino(C_1-C_6)alkyl)aminocarbonyl, (hydroxy(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, amidino, hydroxyamidino, guanidino, ureido, (C_1-C_6)alkylureido, (C_6-C_{10})arylureido, $((C_6-C_{10})$aryl$)_2$ureido, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylureido,

halo(C_1-C_6)alkylureido, ((C_1-C_6)alkyl)((C_6-C_{10})aryl)ureido, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido, halo(C_1-C_6)alkylcarbonylureido, ureido(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylureido(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, (halo(C_1-C_6)alkyl)((C_1-C_6)alkyl)ureido(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl)ureido(C_1-C_6)alkyl, glycinamido, (C_1-C_6)alkylglycinamido, aminocarbonylglycinamido, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylcarbonylglycinamido, (aminocarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)glycinamido, ((C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)glycinamido, ((C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonyl)glycinamido, (C_6-C_{10})arylcarbonylglycinamido, ((C_6-C_{10})arylcarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)glycinamido, ((C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl)glycinamido, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)glycinamido, (C_6-C_{10})arylaminocarbonylglycinamido, ((C_6-C_{10})arylaminocarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)glycinamido, glycinamido(C_1-C_6)alkyl, alaninamido, (C_1-C_6)alkylalaninamido, alaninamido(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkyl and (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkyl;

R^7 is one to three groups independently selected from hydrogen, hydroxy, halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonyl, (C_6-C_{10})arylsulfonyl, (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy, halo(C_1-C_6)alkyl, formyl, nitro, cyano, halo(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino, (C_6-C_{10})arylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino, (C_2-C_6)alkenylcarbonylamino, cycloalkylcarbonylamino, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino, halo(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, ((C_1-C_6)alkylcarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)amino, ((C_1-C_6)alkoxycarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)amino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino, amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkylcarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_6-C_{10})arylcarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl, aminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl, guanidino, ureido, (C_1-C_6)alkylureido, ureido(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, and glycinamido;

R^9 and R^{10} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_1-C_6)alkylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl(C_1-C_6)alkyl,

aminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, $((C_1-C_6)alkyl)_2$aminocarbonyl and (C_1-C_6)alkoxycarbonyl; and

R^{11} and R^{12} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$amino, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_3-C_8)cycloalkylcarbonylamino, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_6-C_{10})arylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, $((C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonyl)((C_1-C_6)alkyl)amino$, (C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_8)heterocycloalkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_5)heteroarylcarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonylamino, (C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino, halo(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$aminocarbonylamino, aminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, $((C_1-C_6)alkyl)_2$aminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, $((C_1-C_6)alkyl)_2$amino(C_1-C_6)alkyl, carboxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl and (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkyl.

2. A compound according to claim 1, wherein R^1 is hydrogen, halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy or (C_1-C_6)alkylcarbonyloxy.

3. A compound according to claim 1, wherein R^2 and R^3 are each independently selected from (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, amino(C_3-C_8)cycloalkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_3-C_8)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ureido(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyureido(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_5)heteroaryl(C_1-C_6)alkyl or (C_2-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkyl.

4. A compound according to claim 1, wherein c is 1; X is C(O) of CH_2; d is 2; Y is ethylene; and e is 0.

5. A compound according to claim 1, wherein c is 1; X is C(O) or CH_2; d is 1or 2; Y is CH_2 or ethylene; e is 1; and Z is oxygen or NR^9 wherein R^9 is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl.

6. A compound according to claim 1, wherein c is 1; X is C(O) or CH_2; d is 1; Y is CHR^8 wherein R^8 is NR^9R^{10}; R^9 and R^{10} are each independently hydrogen, (C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6)alkylcarbonyl; e is 1; and Z is selected from the group consisting of oxygen; $CR^{11}R^{12}$ wherein R^{11} and R^{12} are hydrogen, and NR^9 wherein R^9 is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl.

7. A compound according to claim 1, wherein R^4 is $(R^5)_f(R^6)_g(C_6-C_{10})$aryl or $(R^6)_f(R^7)_h(C_2-C_5)$heteroaryl wherein f, g and h are independently 1 or 2.

8. A compound according to claim 1, wherein R^5 is selected from the group consisting of (C_2-C_9)heterocycloalkylcarbonyl, (C_2-C_9)heteroarylcarbonyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, ureido(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ureido(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylaminosulfonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylcarbonylamino, amino(C_1-C_6)alkylureido, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylureido, $((C_1-C_6)alkyl)_2$amino(C_1-C_6)alkylureido, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylureido, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylureido, aminosulfonyl(C_1-C_6)alkylureido, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylureido, (C_1-C_6)alkylaminocarbonyl(C_1-C_6)alkylureido, $((C_1-C_6)alkyl)_2$aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylureido, acetylamino(C_1-C_6)alkylureido, (acetyl)$((C_1-C_6)$alkyl)amino(C_1-C_6)alkylureido, amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, acetylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (acetyl)$((C_1-C_6)$alkyl)amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkylcyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, aminosulfonylamino, (C_1-C_6)alkylaminosulfonylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$aminosulfonylamino, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_2-C_9)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, amino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl amino(C_1-C_6)alkyl, $((C_1-C_6)alkyl)_2$amino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6) alkylcarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl amino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyloxycarbonyl amino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl, ureido(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, $((C_1-$

C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, acetylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (acetyl)((C_1-C_6)alkyl)amino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$(cyanoguanidino)(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminosulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylaminosulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminosulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)heterocycloalkylsulfonyl, amino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_6)heteroarylaminosulfonyl, ureido(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylureido(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$ureido(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_6)heterocycloalkyloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_6)heteroaryloxycarbonylamino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, aminocarbonyl(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, cyanoguanidino(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_6)heteroaryl(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (C_2-C_6)heterocycloalkylaminosulfonyl halo(C_1-C_6)alkylaminocarbonyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylureido, halo(C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylaminocarbonylamino(C_1-C_6)alkyl; halo(C_1-C_6)alkylsulfonylamino(C_1-C_6)alkyl, aminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminosulfonyl, hydroxy(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, and (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl.

9. A compound according to claim 1, wherein R^6 and R^7 are each independently halo, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl; (C_1-C_6)alkoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, hydroxy, aminocarbonyl, cyano, ureido, (C_1-C_6)alkylsulfonylamino, (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino or glycinamino.

10. A pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease; optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, and vasculitis, acute and chronic inflammatory conditions osteoarthritis, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, Ischemia

reperfusion injury, glomerulonephritis, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) allergic conditions, asthma and atopic dermatitis, inflammation associated with infection, viral inflammation, influenza, hepatitis and Guillian-Barre, chronic bronchitis, chronic or acute tissue, cell, and solid organ transplant rejection, xeno-transplantation, atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity (co-receptor usage), and granulomatous diseases, sarcoidosis, leprosy and tuberculosis, and sequelae associated with cancers, multiple myelomax; limiting the production of cytokines and/or TNF at inflammatory sites, as a consequence of decreasing cell infiltration; for treating diseases and/or congestive heart failure, linked to TNF and IL-1 and for treating pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith, emphysema; HIV-1, HIV-2, HIV-3; cytomegalovirus (CMV), adenoviruses; Herpes viruses (*Herpes zoster* and *Herpes simplex*), for treating sequelae associated with infection where such infection induces production of detrimental inflammatory cytokines and/or TNF, fungal meningitis, joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, psoriatic arthritis, hepatic failure, bacterial meningitis, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, lyme disease, septic shock, cancer, trauma, and malaria, in a mammal, comprising an amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof, that is effective in treating or preventing such disorder or condition and a pharmaceutically acceptable carrier.

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

12. A method for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, and vasculitis, acute and chronic inflammatory conditions osteoarthritis, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) allergic conditions, asthma and atopic dermatitis, inflammation associated with infection, viral inflammation, influenza, hepatitis and Guillian-Barre, chronic bronchitis, chronic or acute tissue, cell, and solid organ transplant rejection, xeno-transplantation, atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity (co-receptor usage), and granulomatous diseases, sarcoidosis, leprosy and tuberculosis, and sequelae associated with cancers, multiple myelomax; limiting the production of cytokines and/or TNF at inflammatory sites, as a consequence of decreasing cell infiltration; for treating diseases and/or congestive heart failure, linked to TNF and IL-1 and for treating pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith,

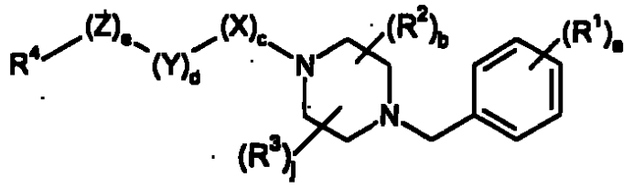
emphysema; HIV-1, HIV-2, HIV-3; cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (*Herpes zoster* and *Herpes simplex*), for treating sequelae associated with infection where such infection induces production of detrimental inflammatory cytokines and/or TNF, fungal meningitis, joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, psoriatic arthritis, hepatic failure, bacterial meningitis, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, lyme disease, septic shock, cancer, trauma, and malaria,in a mammal, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof, that is effective in treating or preventing such disorder or condition.

13. 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.

NOVEL PIPERAZINE DERIVATIVES

Abstract

A compound of the formula



I

or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein a, b, c, d, e, j, R^1, R^2, R^3, and R^4 are as defined above useful to treat inflammation and other immune disorders.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

D48

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN [ ]	**MODELO DE UTILIDAD**	[ ]	[ ]
• Indicación de que se solicita la concesión de una patente		[ ]	[ ]
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		[ ]	[ ]
• Descripción de la invención		[ ]	[ ]
• Dibujos de ser estos pertinentes		[ ]	[ ]
• Comprobante de Pago de las tasas establecidas		[ ]	[ ]
COMPLETA [ ]	INCOMPLETA	[ ]	[ ]
DISEÑO INDUSTRIAL [ ]			
• Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.		[ ]	[ ]
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.		[ ]	[ ]
• Representación gráfica 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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Fecha: Radicacion : 02043307 00000000 Folios: 002
Fecha (AMD): 2002-09-17 16:57:12
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 011 PRESENTAC
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 2 mezzanine
Conmutador: 382 06 40
Fax: 350 52 20 e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2005 2 279

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Cairos R. Olarte
Apoderado
Pfizer Products Inc

Oficio N°

06583

ASUNTO:

Radicación N°	02-83307
Solicitud internacional	PCT/IB01/00375
Fecha inicio fase nacional	31/10/2002
Trámite	011
Evento	379
Actuación	330
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento el el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la traducción de las reivindicaciones tal como fueron modificadas. (Numeral 5.2.5, capítulo quinto del título décimo de la Circular Única de la SIC).
- La solicitud no contiene la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT).

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 15 AGO. 2003.

22047