

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS PIPERIDINA FARMACEUTICAMENTE ACTIVOS, EN PARTICULAR COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DE LOS RECEPTORES DE QUIMIOKINAS".-Clase C07D 211/58.-Expediente número 02-102.882.-

1. Me refiero a mi memorial de 5 de Marzo de 2003.
2. Por medio del presente me permito manifestar a usted que en ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado al momento de su presentación en Fase Nacional, quedando con 15 reivindicaciones.

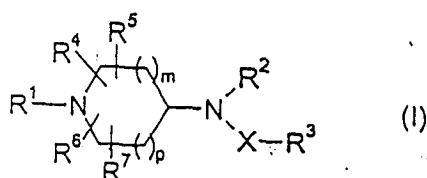
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

3. Por consiguiente anexo me permito presentar copia del capítulo reivindicatorio correspondiente a la solicitud de la referencia, que consta de 16 reivindicaciones, tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional, junto con su traducción.

203
177

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde:

R^1 es alquil C_{1-6} , cicloalquil C_{3-7} , alquenil C_{3-8} ó alquinil C_{3-8} , cada uno opcionalmente sustituido con uno ó más sustituyentes seleccionados entre: halo, hidroxí, ciano, nitro, cicloalquil C_{3-7} , NR^8R^9 , $C(O)R^{10}$, $NR^{13}C(O)R^{14}$, $C(O)NR^{17}R^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, $S(O)_nR^{22}$, alcoxi C_{1-6} (en sí mismo opcionalmente sustituido con heterociclil ó $C(O)NR^{23}R^{24}$), heterociclil, heterocicliloxi, aril, ariloxi, heteroaril ó heteroariloxi;

R^2 es hidrógeno, alquil C_{1-8} , alquenil C_{3-8} , alquinil C_{3-8} , cicloalquil C_{3-7} , aril, heteroaril, heterociclil, arilalquil C_{1-4} , heteroarilalquil C_{1-4} ó heterociclilalquil C_{1-4} ;

R^3 es alquil C_{1-8} , alquenil C_{2-8} , $NR^{45}R^{46}$, alquinil C_{2-8} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquenil C_{3-7} , aril, heteroaril, heterociclil, arilalquil C_{1-4} , heteroarilalquil C_{1-4} ó heterociclilalquil C_{1-4} ;

R^{46} es alquil C_{1-8} , alquenil C_{3-8} , alquinil C_{3-8} , cicloalquil C_{3-7} , aril, heteroaril, heterociclil, arilalquil C_{1-4} , heteroarilalquil C_{1-4} ó heterociclilalquil C_{1-4} ;

en donde los grupos R^2 , R^3 y R^{46} , y las porciones moleculares heterociclil, aril y heteroaril de R^1 , van independientemente y opcionalmente sustituidos con uno ó más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxí, $S(O)_qR^{25}$, $OC(O)NR^{26}R^{27}$, $NR^{28}R^{29}$, $NR^{30}C(O)R^{31}$, $NR^{32}C(O)NR^{33}R^{34}$,

204
178

$S(O)_2NR^{35}R^{36}$, $NR^{37}S(O)_2R^{38}$, $C(O)NR^{39}R^{40}$, $C(O)R^{41}$, CO_2R^{42} , $NR^{43}CO_2R^{44}$, alquil C_{1-6} , cicloalquil C_{3-10} , haloalquil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , fenil, fenilalquil C_{1-4} , fenoxi, feniltio, fenilalcoxi C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heteroariloxi ó heteroarilalcoxi C_{1-4} ; en donde cualquiera de las porciones moleculares inmediatamente anteriores fenil y heteroaril van opcionalmente substituidas con halo, hidroxil, nitro, $S(O)_k$ -alquil C_{1-4} , $S(O)_2NH_2$, ciano, alquil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquil C_{1-4}), CO_2H , CO_2 (alquil C_{1-4}), $NHC(O)$ (alquil C_{1-4}), $NHS(O)_2$ (alquil C_{1-4}), $C(O)$ (alquil C_{1-4}), CF_3 ó OCF_3 ; las porciones moleculares cicloalquil C_{3-7} , aril, heteroaril y heterociclil de R^1 , R^2 y R^3 se encuentran adicionalmente y opcionalmente substituidas con alquil C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinil C_{2-6} ó alcoxi C_{1-6} -alquil C_{1-6} ;

R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son, independientemente, hidrógeno, alquil C_{1-6} {opcionalmente substituido con halo, ciano, hidroxil, alcoxi C_{1-4} , OCF_3 , NH_2 , NH (alquil C_{1-4}), N (alquil $C_{1-4})_2$, $NHC(O)$ (alquil C_{1-4}), N (alquil $C_{1-4})C(O)$ (alquil C_{1-4}), $NHS(O)_2$ (alquil C_{1-4}), N (alquil $C_{1-4})S(O)_2$ (alquil C_{1-4}), CO_2 (alquil C_{1-4}), $C(O)NH$ (alquil C_{1-4}), $C(O)N$ (alquil $C_{1-4})_2$, $C(O)NH_2$, CO_2H , $S(O)_2$ (alquil C_{1-4}), $S(O)_2NH$ (alquil C_{1-4}), $S(O)_2N$ (alquil $C_{1-4})_2$, heterociclil ó $C(O)$ heterociclil}, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH$ (alquil C_{1-4}), $C(O)N$ (alquil $C_{1-4})_2$, $C(O)$ (alquil C_{1-4}), CO_2H , CO_2 (alquil C_{1-4}) ó $C(O)$ (heterociclil); ó dos, entre, R^4 , R^5 , R^6 y R^7 pueden unirse para formar, junto con el anillo al cual van ligados, un sistema anular bicíclico; ó dos, entre, R^4 , R^5 , R^6 y R^7 pueden formar un enlace endocíclico (dando como resultado un sistema anular insaturado);

X es $C(O)$, $S(O)_2$, $C(O)C(O)$, un enlace directo ó $C(O)C(O)NR^{47}$;

k, m, n, p y q son, independientemente, 0, 1 ó 2;

R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} y R^{44} son, independientemente, alquil C_{1-8} , alquenil C_{3-8} , alquinil C_{3-8} , cicloalquil C_{3-7} , aril, heteroaril ó heterociclil, los cuales

205
179

pueden ir opcionalmente sustituidos con halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , SCH_3 , $S(O)CH_3$, $S(O)_2CH_3$, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $NHC(O)NH_2$, $C(O)NH_2$, $NHC(O)CH_3$, $S(O)_2N(CH_3)_2$, $S(O)_2NHCH_3$, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 ó OCF_3 ; y R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} y R^{44} pueden adicionalmente ser hidrógeno;

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{13} , R^{14} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{23} , R^{24} , R^{45} y R^{47} son, independientemente, hidrógeno, alquilo {opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , heterociclilo ó fenilo (en sí mismo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} ó alcoxi C_{1-4})}, fenilo (en sí mismo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, nitro, $S(O)_k$ -alquilo C_{1-4} , $S(O)_2NH_2$, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-4}), $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4}), $NHS(O)_2$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)$ (alquilo C_{1-4}), CF_3 ó OCF_3) ó heteroarilo (en sí mismo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, nitro, $S(O)_k$ -alquilo C_{1-4} , $S(O)_2NH_2$, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-4}), $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4}), $NHS(O)_2$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)$ (alquilo C_{1-4}), CF_3 ó OCF_3);

R^{22} es alquilo {opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , heterociclilo ó fenilo (en sí mismo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, ciano, ó alcoxi C_{1-4})}, fenilo (en sí mismo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, ciano, alquilo ó alcoxi C_{1-4}) ó heteroarilo (en sí mismo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} ó alcoxi C_{1-4});

las parejas de sustituyentes: R^8 y R^9 , R^{13} y R^{14} , R^{17} y R^{18} , R^{20} y R^{21} , R^{23} y R^{24} , R^{26} y R^{27} , R^{28} y R^{29} , R^{30} y R^{31} , R^{32} con ya sea R^{33} ó R^{34} , R^{33} y R^{34} , R^{35} y R^{36} , R^{37} y R^{38} , R^{39} y R^{40} , y, R^{43} y R^{44} pueden, independientemente, unirse para formar un anillo y tal anillo puede también comprender un átomo de oxígeno, azufre ó de nitrógeno;

206
180

en donde, en cualquiera de los grupos heterocíclicos anteriores que tengan una porción molecular anular -N(H)-, dicha porción molecular -N(H)- puede ir opcionalmente sustituida con alquil C₁₋₄ (en sí mismo opcionalmente sustituido con hidroxilo), C(O)(alquil C₁₋₄), C(O)NH(alquil C₁₋₄), C(O)N(alquil C₁₋₄)₂ ó S(O)₂ (alquil C₁₋₄);

un átomo de nitrógeno y/o de azufre, en el anillo, va opcionalmente oxidado para formar un N-óxido y/o un S-óxido;

y en donde los anillos heteroaril ó heterociclil anteriores van ligados a un C ó, en donde fuere posible, ligados a un N;

ó una sal ó un solvato farmacéuticamente aceptable de éste.

2. Un compuesto acorde con la Reivindicación 1, en donde el heteroaril es pirrolil, imidazolil, pirazolil, 1,2,3-triazolil, 1,2,4-triazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, piridinil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, tienil, furil, quinolinil, isoquinolinil, dihidroisoquinolinil, indolil, bencimidazolil, benzofuril, benzo[b]tienil, ftalazinil, indanil, oxadiazolil ó benzotiazolil.

3. Un compuesto acorde con las Reivindicaciones 1 ó 2, en donde el aril es fenil.

4. Un compuesto acorde con las Reivindicaciones 1, 2 ó 3, en donde heterociclil es piperidinil, morfolinil, pirrolidinil, piperazinil ó tetrahidrofuril.

5. Un compuesto acorde con las Reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, en donde R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son todos hidrógeno.

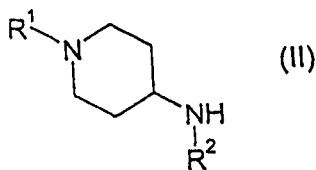
6. Un compuesto acorde con las Reivindicaciones 1, 2, 3, 4, ó 5, en donde X es C(O).

204
181

7. Un compuesto acorde con las Reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, en donde m y p son ambos 1.
8. Un compuesto acorde con las Reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, en donde R^2 es metil, etil, alil, ciclopropil ó propargil.
9. Un compuesto acorde con las Reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en donde R^3 es $NR^{45}R^{46}$, aril, heteroaril, arilalquil C_{1-4} ó heteroarilalquil C_{1-4} ; R^{45} es hidrógeno ó alquil C_{1-6} ; R^{46} es aril, heteroaril, arilalquil C_{1-4} ó heteroarilalquil C_{1-4} ; en donde los grupos aril y heteroaril de R^3 y R^{46} van independientemente sustituidos con $S(O)_qR^{25}$, $OC(O)NR^{26}R^{27}$, $NR^{32}C(O)NR^{33}R^{34}$ ó $C(O)R^{41}$, y opcionalmente sustituidos además con uno ó más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxil, alquil C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinil C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} -alquil C_{1-6} , $S(O)_qR^{25}$, $OC(O)NR^{26}R^{27}$, $NR^{28}R^{29}$, $NR^{30}C(O)R^{31}$, $NR^{32}C(O)NR^{33}R^{34}$, $S(O)_2NR^{35}R^{36}$, $NR^{37}S(O)_2R^{38}$, $C(O)NR^{39}R^{40}$, $C(O)R^{41}$, CO_2R^{42} , $NR^{43}CO_2R^{44}$, cicloalquil C_{3-10} , haloalquil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , fenil, fenilalquil C_{1-4} , fenoxil, feniltio, fenilalcoxi C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heteroariloxil ó heteroarilalcoxi C_{1-4} ; en donde cualquiera de las porciones moleculares fenil y heteroaril inmediatamente anteriores van opcionalmente sustituidas con halo, hidroxil, nitro, $S(O)_k$ -alquil C_{1-4} , $S(O)_2NH_2$, ciano, alquil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquil C_{1-4}), CO_2H , CO_2 (alquil C_{1-4}), $NHC(O)$ (alquil C_{1-4}), $NHS(O)_2$ (alquil C_{1-4}), $C(O)$ (alquil C_{1-4}), CF_3 ó OCF_3 ; en donde q, k, R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} y R^{44} corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1.
10. Un compuesto acorde con las Reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9, en donde R^1 es 2,6-dimetoxibencil, 2,4,6-trimetoxibencil, 2,4-dimetoxi-6-hidroxibencil, 3-(4-dimetilamino-fenil)prop-2-enil, (1-fenil-2,5-dimetilpirrol-3-il)metil, 2-feniletil, 3-fenilpropil, 3-R/S-fenilbutil, 3-ciano-3,3-difenilpropil, 3-ciano-3-fenilpropil, 4-(N-metilbenzamido)-3-fenilbutil ó 3,3-difenilpropil.

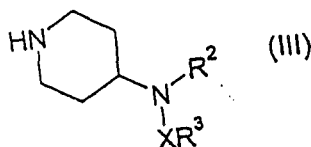
208
182

11. Una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de fórmula (I) acorde con la Reivindicación 1, o una sal ó un solvato farmacéuticamente aceptable de éste, y un excipiente, diluyente ó vehículo portador farmacéuticamente aceptable.
12. Un compuesto de fórmula (I), ó una sal ó un solvato farmacéuticamente aceptable de éste, de uso como un medicamento
13. Un compuesto de fórmula (I), ó una sal ó un solvato farmacéuticamente aceptable de éste, de uso en la manufactura de un medicamento útil en terapia.
14. Un compuesto de fórmula (I), ó una sal ó un solvato farmacéuticamente aceptable de éste, de uso en la manufactura de un medicamento útil para modular la actividad de los receptores CCR5 en un animal de sangre caliente.
15. Un método de tratamiento de un paciente, método que comprende la administración de un compuesto de fórmula (I) acorde con la Reivindicación 1, ó de una sal ó solvato farmacéuticamente aceptable de éste, ó de una composición acorde con la Reivindicación 11.
16. un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) acorde con la Reivindicación 1, proceso que comprende:
- a) aminación reductiva de un compuesto de fórmula (II):



con un aldehído $R^3\text{CHO}$; ó

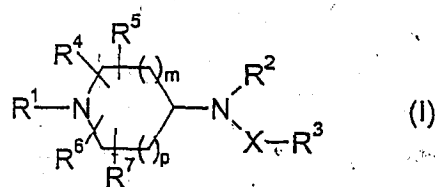
- b) en el caso en donde R^1 es alquil opcionalmente sustituido, reacción de un compuesto de fórmula (III):



con un alquilhaluro, en presencia de una base.

CLAIMS

1. A compound of formula (I):



5 wherein:

R^1 is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-8} alkenyl or C_{3-8} alkynyl, each optionally substituted with one or more of: halo, hydroxy, cyano, nitro, C_{3-7} cycloalkyl, NR^8R^9 , $C(O)R^{10}$, $NR^{13}C(O)R^{14}$, $C(O)NR^{17}R^{18}$, $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$, $S(O)_qR^{22}$, C_{1-6} alkoxy (itself optionally substituted by heterocyclyl or $C(O)NR^{23}R^{24}$), heterocyclyl, heterocyclloxy, aryl, aryloxy, heteroaryl or heteroaryloxy;

R^2 is hydrogen, C_{1-8} alkyl, C_{3-8} alkenyl, C_{3-8} alkynyl, C_{3-7} cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(C_{1-4})alkyl, heteroaryl(C_{1-4})alkyl or heterocyclyl(C_{1-4})alkyl;

R^3 is C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, $NR^{45}R^{46}$, C_{2-8} alkynyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(C_{1-4})alkyl, heteroaryl(C_{1-4})alkyl or heterocyclyl(C_{1-4})alkyl;

R^{46} is C_{1-8} alkyl, C_{3-8} alkenyl, C_{3-8} alkynyl, C_{3-7} cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(C_{1-4})alkyl, heteroaryl(C_{1-4})alkyl or heterocyclyl(C_{1-4})alkyl;

wherein the groups of R^2 , R^3 and R^{46} , and the heterocyclyl, aryl and heteroaryl moieties of R^1 , are independently optionally substituted by one or more of halo, cyano, nitro,

hydroxy, $S(O)_qR^{25}$, $OC(O)NR^{26}R^{27}$, $NR^{28}R^{29}$, $NR^{30}C(O)R^{31}$, $NR^{32}C(O)NR^{33}R^{34}$, $S(O)_2NR^{35}R^{36}$, $NR^{37}S(O)_2R^{38}$, $C(O)NR^{39}R^{40}$, $C(O)R^{41}$, CO_2R^{42} , $NR^{43}CO_2R^{44}$, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, phenyl, phenyl(C_{1-4})alkyl, phenoxy, phenylthio, phenyl(C_{1-4})alkoxy, heteroaryl, heteroaryl(C_{1-4})alkyl,

heteroaryloxy or heteroaryl(C_{1-4})alkoxy; wherein any of the immediately foregoing

phenyl and heteroaryl moieties are optionally substituted with halo, hydroxy, nitro,

$S(O)_kC_{1-4}$ alkyl, $S(O)_2NH_2$, cyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4}$ alkyl), CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $NHC(O)(C_{1-4}$ alkyl), $NHS(O)_2(C_{1-4}$ alkyl), $C(O)(C_{1-4}$ alkyl), CF_3 or OCF_3 ; the C_{3-7} cycloalkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl moieties of

210
184

R^1 , R^2 and R^3 being additionally optionally substituted with C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl or C_{1-6} alkoxy(C_{1-6})alkyl;

R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are, independently, hydrogen, C_{1-6} alkyl {optionally substituted by halo, cyano, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, OCF_3 , NH_2 , $NH(C_{1-4}$ alkyl), $N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$,

5 $NHC(O)(C_{1-4}$ alkyl), $N(C_{1-4}$ alkyl) $C(O)(C_{1-4}$ alkyl), $NHS(O)_2(C_{1-4}$ alkyl), $N(C_{1-4}$ alkyl) $S(O)_2(C_{1-4}$ alkyl), $CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $C(O)NH(C_{1-4}$ alkyl), $C(O)N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, $C(O)NH_2$, CO_2H , $S(O)_2(C_{1-4}$ alkyl), $S(O)_2NH(C_{1-4}$ alkyl), $S(O)_2N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$,

heterocyclyl or $C(O)(\text{heterocyclyl})$ }, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-4}$ alkyl), $C(O)N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, $C(O)(C_{1-4}$ alkyl), CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ alkyl) or $C(O)(\text{heterocyclyl})$; or two of R^4 ,
10 R^5 , R^6 and R^7 can join to form, together with the ring to which they are attached, a bicyclic ring system; or two of R^4 , R^5 , R^6 and R^7 can form an endocyclic bond (thereby resulting in an unsaturated ring system);

X is $C(O)$, $S(O)_2$, $C(O)C(O)$, a direct bond or $C(O)C(O)NR^{47}$;

k, m, n, p and q are, independently, 0, 1 or 2;

15 R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} and R^{44} are, independently, C_{1-8} alkyl, C_{3-8} alkenyl, C_{3-8} alkynyl, C_{3-7} cycloalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl each or which is optionally substituted by halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, SCH_3 , $S(O)CH_3$, $S(O)_2CH_3$, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $NHC(O)NH_2$, $C(O)NH_2$, $NHC(O)CH_3$, $S(O)_2N(CH_3)_2$, $S(O)_2NHCH_3$, CF_3 , CHF_2 , CH_2F ,
20 CH_2CF_3 or OCF_3 ; and R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} and R^{44} may additionally be hydrogen;

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{13} , R^{14} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{23} , R^{24} , R^{45} and R^{47} are, independently, hydrogen, alkyl {optionally substituted by halo, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, heterocyclyl or phenyl (itself optionally substituted by halo, hydroxy, cyano, C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy)}, phenyl (itself optionally substituted by halo, hydroxy, nitro, $S(O)_kC_{1-4}$ alkyl, $S(O)_2NH_2$, cyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4}$ alkyl), CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $NHC(O)(C_{1-4}$ alkyl), $NHS(O)_2(C_{1-4}$ alkyl), $C(O)(C_{1-4}$ alkyl), CF_3 or OCF_3) or heteroaryl (itself optionally substituted by halo, hydroxy, nitro, $S(O)_kC_{1-4}$ alkyl, $S(O)_2NH_2$, cyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4}$ alkyl), CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $NHC(O)(C_{1-4}$ alkyl), $NHS(O)_2(C_{1-4}$ alkyl), $C(O)(C_{1-4}$ alkyl), CF_3 or OCF_3);

24
185

5 R^{22} is alkyl {optionally substituted by halo, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, heterocyclyl or phenyl (itself optionally substituted by halo, hydroxy, cyano, C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy)}, phenyl (itself optionally substituted by halo, hydroxy, cyano, C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy) or heteroaryl (itself optionally substituted by halo, hydroxy, cyano, C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy);

the pairs of substituents: R^8 and R^9 , R^{13} and R^{14} , R^{17} and R^{18} , R^{20} and R^{21} , R^{23} and R^{24} , R^{26} and R^{27} , R^{28} and R^{29} , R^{30} and R^{31} , R^{32} with either R^{33} or R^{34} , R^{33} and R^{34} , R^{35} and R^{36} , R^{37} and R^{38} , R^{39} and R^{40} and R^{43} and R^{44} may, independently, join to form a ring and such a ring may also comprise an oxygen, sulphur or nitrogen atom;

10 where for any of the foregoing heterocyclic groups having a ring $-N(H)-$ moiety, that $-N(H)-$ moiety may be optionally substituted by C_{1-4} alkyl (itself optionally substituted by hydroxy), $C(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $C(O)NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $C(O)N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ or $S(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$;

15 a ring nitrogen and/or sulphur atom is optionally oxidised to form an N -oxide and/or an S -oxide;

foregoing heteroaryl or heterocyclyl rings are C - or, where possible, N -linked; or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate thereof.

2. A compound as claimed in claim 1 wherein heteroaryl is pyrrolyl, imidazolyl, 20 pyrazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, thienyl, furyl, quinolinyl, isoquinolinyl, dihydroisoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzo[b]furyl, benzo[b]thienyl, phthalazinyl, indanyl, oxadiazolyl or benzthiazolyl.

25 3. A compound as claimed in claim 1 or 2 wherein aryl is phenyl.

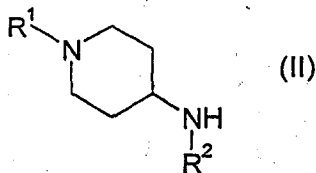
4. A compound as claimed in claim 1, 2 or 3 wherein heterocyclyl is piperidinyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl or tetrahydrofuryl.

30 5. A compound as claimed in claim 1, 2, 3 or 4 wherein R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are all hydrogen.

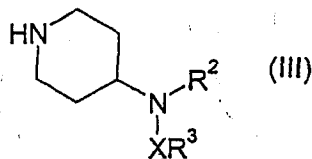
712
186

6. A compound as claimed in claim 1, 2, 3, 4, or 5 wherein X is C(O).
7. A compound as claimed in claim 1, 2, 3, 4, 5 or 6 wherein m and p are both 1.
- 5 8. A compound as claimed in claim 1, 2, 3, 4, 5, 6 or 7 wherein R² is methyl, ethyl, allyl, cyclopropyl or propargyl.
9. A compound as claimed in claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 wherein R³ is NR⁴⁵R⁴⁶, aryl, heteroaryl, aryl(C₁₋₄)alkyl or heteroaryl(C₁₋₄)alkyl; R⁴⁵ is hydrogen or C₁₋₆ alkyl; R⁴⁶ is aryl, heteroaryl, aryl(C₁₋₄)alkyl or heteroaryl(C₁₋₄)alkyl; wherein the aryl and heteroaryl groups of R³ and R⁴⁶ are independently substituted by S(O)_qR²⁵, OC(O)NR²⁶R²⁷, NR³²C(O)NR³³R³⁴ or C(O)R⁴¹, and optionally further substituted by one or more of halo, cyano, nitro, hydroxy, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ alkoxy(C₁₋₆)alkyl, S(O)_qR²⁵, OC(O)NR²⁶R²⁷, NR²⁸R²⁹, NR³⁰C(O)R³¹, NR³²C(O)NR³³R³⁴, S(O)₂NR³⁵R³⁶, NR³⁷S(O)₂R³⁸, C(O)NR³⁹R⁴⁰, C(O)R⁴¹, CO₂R⁴², NR⁴³CO₂R⁴⁴, C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, phenyl, phenyl(C₁₋₄)alkyl, phenoxy, phenylthio, phenyl(C₁₋₄)alkoxy, heteroaryl, heteroaryl(C₁₋₄)alkyl, heteroaryloxy or heteroaryl(C₁₋₄)alkoxy; wherein any of the immediately foregoing phenyl and heteroaryl moieties are optionally substituted with halo, hydroxy, nitro, S(O)_kC₁₋₄ alkyl, S(O)₂NH₂, cyano, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ alkyl), CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkyl), NHC(O)(C₁₋₄ alkyl), NHS(O)₂(C₁₋₄ alkyl), C(O)(C₁₋₄ alkyl), CF₃ or OCF₃; wherein q, k, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³ and R⁴⁴ are as defined in claim 1.
10. A compound as claimed in claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 or 9 wherein R¹ is 2,6-dimethoxybenzyl, 2,4,6-trimethoxybenzyl, 2,4-dimethoxy-6-hydroxybenzyl, 3-(4-dimethylamino-phenyl)prop-2-enyl, (1-phenyl-2,5-dimethylpyrrol-3-yl)methyl, 2-phenylethyl, 3-phenylpropyl, 3-R/S-phenylbutyl, 3-cyano-3,3-diphenylpropyl, 3-cyano-3-phenylpropyl, 4-(N-methylbenzamido)-3-phenylbutyl or 3,3-diphenylpropyl.

- 243
187
11. A pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula (I) as claimed in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.
- 5 12. A compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, for use as a medicament.
13. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, in the manufacture of a medicament for use in therapy.
- 10 14. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, in the manufacture of a medicament for use in modulating CCR5 receptor activity in a warm blooded animal.
- 15 15. A method of treating a patient comprising administering a compound of formula (I) as claimed in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, or a composition as claimed in claim 11.
16. A process for the preparation of a compound of formula (I) as claimed in claim 1, comprising:
- 20 a. reductively aminating a compound of formula (II):



- with an aldehyde $R^3\text{CHO}$; or
- b. where R^1 is optionally substituted alkyl, reacting a compound of formula (III):



25 with an alkyl halide, in the presence of a base.



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Jose Antonio Lloreda
Apoderado
Astrazeneca AB

Oficio N° 06840

ASUNTO:	Radicación N°	02-102882
	Solicitud internacional	PCT/SE01/01053
	Fecha inicio fase nacional	17/12/2002
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, 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 copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única 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, 22 AGO 2003.