

02 102882 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02102882 00000000
Folios: 197
Fecha (AMD): 2002-11-13 17:22:33
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: S-151 85 Södertälje, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia Lugar de Constitución: Suecia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>17.159.681</u> TP <u>10.784</u>
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: Jeremy Burrows; Anne Cooper; John Cumming; Thomas Mcinally y Howard Tucker. Dirección: Astrazeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG; Astrazeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leics. LE11 5RH; Astrazeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG; Astrazeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leics. LE11 5RH y Astrazeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Gran Bretaña. Nacionalidad o Domicilio: Gran Bretaña		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/SE01/01053</u> Fecha: <u>14-05-01</u> Publicación Internacional No. <u>WO 01/87839 A1</u> Fecha: <u>22-11-01</u>			
6 Título (54) "DERIVADOS PIPERIDINA FARMACEUTICAMENTE ACTIVOS, EN PARTICULAR COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DE LOS RECEPTORES DE QUIMIOKINAS"			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 211/58</u> <u>A61K31/4468</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	GB	17-05-00	0011838.0
9 Comprobante de Pago No. <u>02-65.998</u>		Fecha: <u>03-10-02</u>	

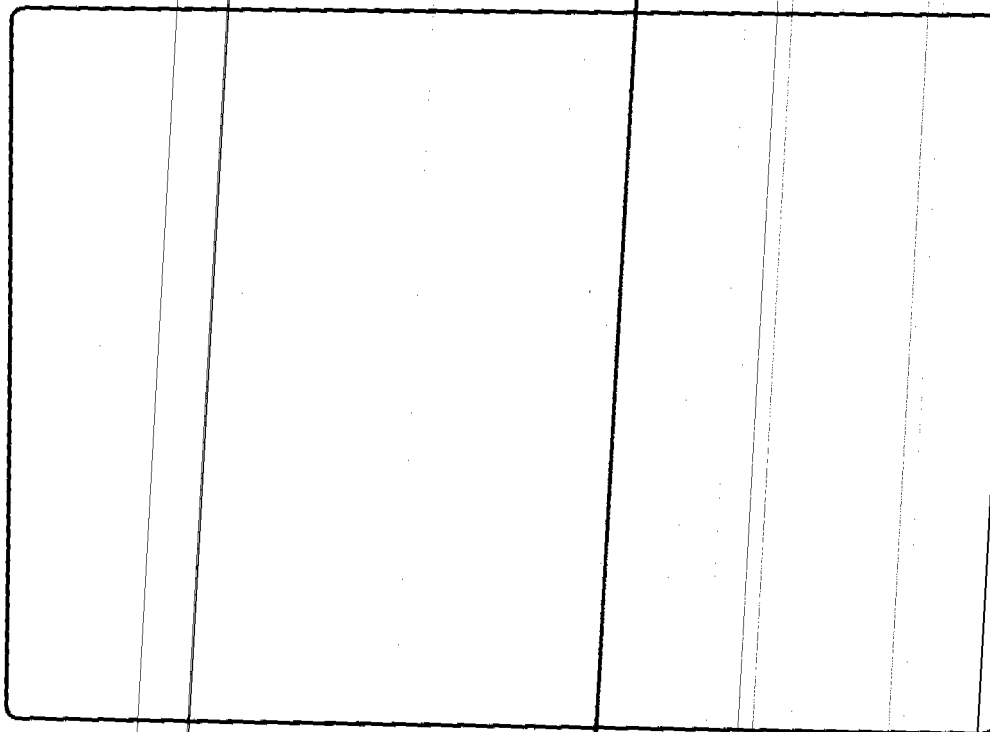
10

ANEXOS

- ☒ 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.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ 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.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Informe de Búsqueda Preliminar con su traducción, Publicación con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Btá. T.P. 10.784



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 82182832 00000000

Folios: 197

Fecha (AMD): 2002-11-13 17:22:33

Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 65,998
FECHA : OCTUBRE 3 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3036804	03/10/2002	7,196,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
		TOTAL :	\$ 378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

1991-1995

1991-1995

1991-1995

1991-1995

1991-1995

1991-1995

1991-1995

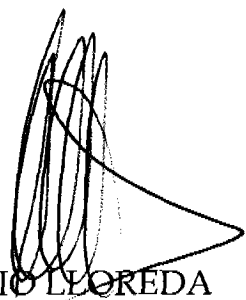
1991-1995

1991-1995

1991-1995

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA RICAURTE para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

No. D 617801

Fecha: mayo 15, 2000

Este documento lleva la firma/sello de

J.B. Hodgson

Quien actúa en su condición de

Notario Público

Firmado por:

B. Amarteifio

(firma ilegible)

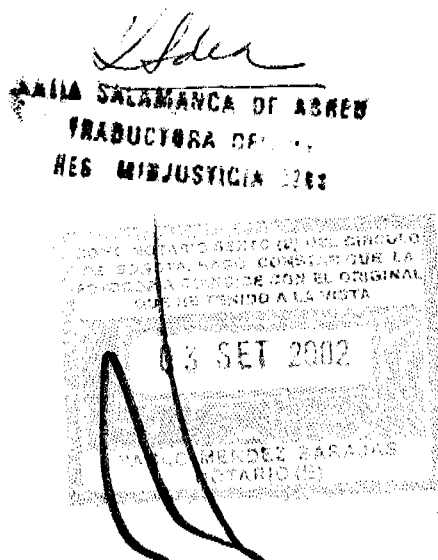
Principal Secretario de Estado de su Majestad para
Asuntos Extranjeros y del Commonwealth

Hay sello en altorrelieve y plano de la Foreign and Commonwealth Office de
Londres.

CERTIFICACION DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN LONDRES,
EN ESPAÑOL.

Firmado: Jaime Lozada Perdomo
Cónsul General

Sello del Consulado General de Colombia en Londres





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

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

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

CERTIFICA

Que, **J. B. HODGSON**, Notario Público de Macclesfield, Inglaterra, Gran Bretaña, autenticó la firma del Documento precedente y su firma se encuentra certificada por **B. AMARTEIFIO**, Oficial del Ministerio de Relaciones Exteriores Británico, firma que a su vez se encuentra registrada en este Consulado General.

Que, **ASTRAZENECA AKTIEBOLAG**, es una Sociedad constituida, organizada existente en Sodertalje, Suecia, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país.

Que, **SUSAN MARGARET EVANS**, en su calidad de Directora, de la mencionada Sociedad, debidamente autorizada otorga el Documento precedente, y su firma se encuentra autenticada por **J. B. HODGSON**, Notario Público de Macclesfield, Inglaterra, Gran Bretaña.

El Cónsul General no asume responsabilidad por el contenido del mencionado documento.

Dado en Londres, Inglaterra, Gran Bretaña, a los diecisiete (17) días del mes de Mayo de 2000.

Certificación No. 05/0681

Derechos: US\$ 106,00 CANCELADOS

JAIME LOZADA PERDOMO
 Cónsul General

IH



MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES
 1999
 1999
 CUBA FIRMA ADECUADA EN EL
 DOCUMENTO DESEMPLEA
 LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
 2000 JUN 14 PM 2:44
 JEFE DE LEGALIZACIONES
 SANTAFE DE BOGOTÁ C.

Los abajo firmados, AstraZeneca Aktiebolag, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a JOSE LLOREDA CAMACHO, y/o JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO, y/o JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones y reclamos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias; y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO, y/o JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro, así como para sustituir el presente.

Dado y firmado el 23 de Marzo de 2000

The undersigned, AstraZeneca Aktiebolag, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

of

Sodertalje, Sweden,

hereby appoint JOSE LLOREDA CAMACHO, and/or JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1 of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE LLOREDA CAMACHO, and/or JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps to the said end; to file petitions, declarations, claims, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to make amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings are passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required; and we hereby declare from now on valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE LLOREDA CAMACHO, and/or JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property, as well as to substitute these presents.

Given and signed this 23rd Day of MARCH 2000

SUEVANS
SUSAN MARGARET EVANS
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

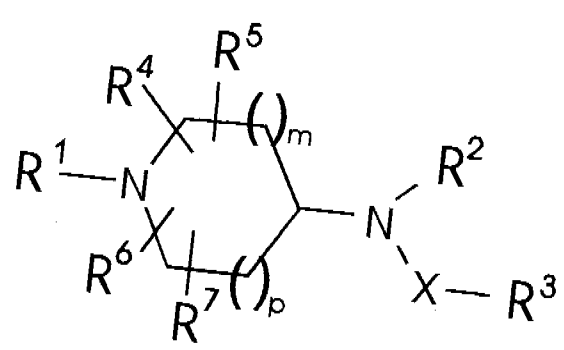
Notary Public (Notario Público).

therein contained are true, which he attests.

LB / [Signature]

17

10



n
a
ita

le

o
a

al



REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE01/01053

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

8

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 9925686 A1 (TEIJIN LIMITED), 27 de Mayo de 1999 (27.05.99)	1-16,
	--	
X	WO 9904794 A1 (MERCK & CO. INC.), 4 de Febrero de 1999 (04.02.99)	1-16,

X	EP 0643057 A1(BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 15 de Marzo de 1995 (15.03.95), ver ejemplos	1-7, 9-16

X	WO 9964394 A1(SCHERING CORPORATION), 16 de Diciembre de 1999 (16.12.99), ver e.g. tabla 2, página 23-24 y ejemplos 12, página 37-38	1-9, 11-16
	--	
X	EP 0625507 A2(NISSHIN FLOUR MILLING CO. LTD.), 23 de Noviembre de 1994 (23.11.94), ver ejemplos	1-7, 11-16
	--	
X	EP 0457686 A1 (ADIR ET COMPAGNIE), 21 de Noviembre de 1991 (21.11.91), ver e.g. tabla 1, páginas 38-50	1-8, 11-16
	--	
X	EP 0445862 A2(JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 11 de Septiembre de 1991 (11.09.91), ver e.g. tablas 2 y 3, páginas 27-35	1-7, 11-16
	--	
X	EP 0354568 A2(JAPAN TOBACCO INC.), 14 de Febrero de 1990 (14.02.90), ver reivindicación 2	1-7, 10-16
	--	
X	GB 1425354 A (JOHN WYETH & BROTHER LIMITED), 18 de Febrero de 1976 (18.0276), ver ejemplos	1-8, 11-16
	--	

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE01/01053

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	STN International, file CAPLUS, CAPLUS Accession No. 1990: 558675, document No. 113:158675, Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd: "Dihydroxycinnamic acid amide derivatives and their pharmaceutical compositions for enhancement of nerve growth factor (NGF) production & JP, A2, 02104568, 19900417 --	1-7, 10-16
X	STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession No. 1978:22640, document No. 88:22640, Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd: "Urea and thiourea derivatives" & JP, A2, 52085174, 19770715 --	1-7, 11-16
P,X	J. Med. Chem., Volume 44, 2001, Akira Naya et al, "Design, Synthesis, and Discovery of a Novel CCRI Antagonist" página 1429 – página 1435 --	1-16
X	Synthesis, Volume, May 1997, R. Michael Lawrence et al, "Automated Synthesis and Purification of Amides: Exploitation of Automated Solid Phase Extraction in Organic Synthesis", página 553 – página 558, ver tabla 1, página 554 ---	1-7, 10
X	J. Comb. Chem., Volume 2, 2000, Warren S. Wade et al, "Application of Base Cleavable Safety Catch Linkers to Solid Phase Library Production", página 266 – página 275, ver página 269, esquema 3 y tabla 2, compuesto 32 a-m --	1-8
X	J. Med- Chem., Volume 23, 1980 J.L. Archibald et al, "antihypertensive Ureidopiperidines", página 857 – página 861, ver particularmente tablas I y II --	1-8, 11-16

20
19

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE01/01053

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	Journal of Neuroimmunology, Volumen 47, 1993, ... George B. Stefano et al, "Human neutrophil and macrophage chemokinesis induced by cardiopulmonary bypass: Loss of DAME and IL-1 chemotaxis", página 189 – página 198, ver compuesto llamado fentanyl -- -----	1-7, 10-16

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE01/01053

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 15
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Ver hoja anexa*
2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 1-16
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
Ver hoja anexa*
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

22
16

REPORTE DE BUSQUEDAINTERNACIONAL

02/08/01

Solicitud Internacional No.
PCT/SE01/01053

Documento de patente citados en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 1013276 A1	28/06/00	AU 1290400 A AU 1675100 A GB 9828420 D JP 2000212159 A WO 0038680 A WO 0039125 A GB 9922702 D	31/07/00 31/07/00 00/00/00 02/08/00 06/07/00 06/07/00 00/00/00
WO 0114333 A1	01/03/01	AU 6461600 A SE 9902987 D	19/03/01 00/00/00
WO 0076973 A1	21/12/00	AU 5328500 A	02/01/01
WO 0076513 A1	21/12/00	AU 5473800 A	02/01/01
WO 9925686 A1	27/05/99	AU 1374199 A BG 104441 A CN 1279668 T EP 1030840 A HU 0004200 A NO 20002486 A PL 342207 A TR 200001399 T	07/06/99 31/01/01 10/01/01 30/08/00 28/03/01 18/07/00 21/05/01 00/00/00
WO 9904794 A1	04/02/99	AU 8576098 A EP 0971887 A EP 1003514 A GB 9800958 D US 6258851 B US 6136827 A	16/02/99 19/01/00 31/05/00 00/00/00 10/07/01 24/10/00
EP 0643057 A1	15/03/95	AU 690125 B AU 7164294 A CA 2131430 A CN 1106003 A CZ 9402124 A FI 944048 A HU 70613 A HU 9402542 D IL 110803 D JP 7165712 A NO 943260 A NZ 264372 A NZ 286694 A PL 304883 A US 5595872 A US 5739135 A US 5789197 A US 5883099 A US 6034098 A US 6066650 A ZA 9406772 A	23/04/98 16/03/95 04/03/95 02/08/95 16/08/95 04/03/95 30/10/95 00/00/00 00/00/00 27/06/95 06/03/95 20/12/96 19/12/97 06/03/95 21/01/97 14/04/98 04/08/98 16/03/99 07/03/00 23/05/00 03/04/95
WO 9964394 A1	16/02/99	AU 4317899 A EP 1086078 A	30/12/99 28/03/01



REPORTE DE BUSQUEDAINTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE01/01053

02/08/01

Documento de patente citados en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 0625507 A2	23/11/94	CA 2123728 A DE 69404382 D,T JP 7258200 A US 5621010 A	22/11/94 05/03/98 09/10/95 15/04/97
EP 0457686 A1	21/11/91	SE 0457686 T3 AT 109466 T AU 631990 B AU 7710591 A CA 2042875 A DE 69103206 D,T DK 457686 T ES 2061204 T FR 2662162 A,B IE 65592 B IE 911683 A JP 6340620 A JP 7094429 B NZ 238181 A OA 9354 A PT 97710 A,B US 5189045 A US 5214055 A ZA 9103772 A	15/08/94 10/12/92 21/11/91 19/11/91 09/03/95 12/12/94 01/12/94 22/11/91 01/11/95 20/11/91 13/12/94 11/10/95 25/02/93 15/09/92 28/02/92 23/02/93 25/05/93 26/02/92

REPORTE DE BUSQUEDAINTERNACIONAL

02/08/01

Solicitud Internacional No.

PCT/SE01/01053

Documento de patente citados en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 0445862 A2	11/09/91	AT 191912 T	15/05/00
		AU 636012 B	08/04/93
		AU 7207991 A	12/09/91
		BG 60381 B	31/01/95
		CA 2037575 A	07/09/91
		CN 1038936 B	01/07/98
		CN 1054598 A	18/09/91
		CN 1054778 A	25/09/91
		CS 9100460 A	15/10/91
		DE 69132119 D, T	21/12/00
		DK 445862 T	04/09/00
		ES 2147175 T	01/09/00
		FI 101622 B	00/00/00
		FI 911096 A	07/09/91
		GB 9005014 D	00/00/00
		GR 3033461 T	29/09/00
		HK 1010727 A	00/00/00
		HR 930483 A,B	31/12/95
		HU 60733 A	28/10/92
		HU 211350 B	28/11/95
		HU 910706 D	00/00/00
		HU 9500241 A	28/08/95
		IE 910710 A	11/09/91
		IL 97018 A	27/11/95
		JP 2601566 B	16/04/97
		JP 4211685 A	03/08/92
		KR 177521 B	20/03/99
		LT 846 A	27/02/95
		LT 3708 B	26/02/96
		LV 10085 A, B	10/05/94
		NO 177424 B,C	06/06/95
		NO 910863 D	00/00/00
		NZ 237189 A	25/11/92
		PL 168356 B	29/02/96
		PL 168384 B	29/02/96
		PL 168686 B	29/03/96
		PL 168693 B	29/03/96
		PL 168811 B	30/04/96
		PL 169238 B	28/06/96
		PT 96937 A,B	31/10/91
		RU 2070884 C	27/12/96
		SG 47482 A	17/04/98
		SI 9110396 A, B	31/12/97
		US 5185335 A	09/02/93
		US 5262418 A	16/11/93
		ZA 9101611 A	25/11/92
		ZW 2391 A	07/09/92
EP 0354568 A2	14/02/90	DK 386089 A	13/02/90
		JP 2149561 A	08/06/90

REPORTE DE BUSQUEDAINTERNACIONAL			Solicitud Internacional No.	
02/08/01			PCT/SE01/01053	
Documento de patente citados en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
GB 1425354 A	18/02/76	CA	1041512 A	31/10/78
		CH	610323 A	12/04/79
		CH	611615 A	15/06/79
		CH	612431 A	31/07/79
		CH	613449 A	28/09/79
		DE	2447947 A	17/04/75
		FR	2247239 A, B	09/05/75
		HK	36179 A	15/06/79
		IE	40052 B	28/02/79
		JP	1316336 C	15/05/86
		JP	50076076 A	21/06/75
		JP	60039678 B	06/09/85
		KE	2950 A	27/04/79
		MY	21079 A	31/12/79
		NL	179731 B, C	02/06/86
		NL	7413358 A	14/04/75
		US	4061641A	06/12/77
		US	4177279 A	04/12/79
		BE	820827 A	08/04/75



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 01/01053

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 211/58, C07D 401/06, C07D 401/12, C07D 405/06, C07D 405/12, C07D 409/12, , C07D 411/12, C07D 413/12, C07D 413/14, A61K 31/4468, A61K 31/4523, A61P 1/00, A61P 11/00, A61P 17/00, A61P 19/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	EP 1013276 A1 (PFIZER LIMITED), 28 June 2000 (28.06.00) --	1-16
P,X	WO 0114333 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED), 1 March 2001 (01.03.01) --	1-16
P,X	WO 0076973 A1 (MERCK & CO. INC.), 21 December 2000 (21.12.00) --	1-16
P,X	WO 0076513 A1 (MERCK & CO. INC.), 21 December 2000 (21.12.00) --	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 Sept 2001

Date of mailing of the international search report

19 -09- 2001

Name and mailing address of the ISA

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Nebil Gecer/BS

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 01/01053

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages		Relevant to claim No.
X	WO 9925686 A1 (TEIJIN LIMITED), 27 May 1999 (27.05.99) --		1-16
X	WO 9904794 A1 (MERCK & CO. INC.), 4 February 1999 (04.02.99) --		1-16
X	EP 0643057 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 15 March 1995 (15.03.95), see examples --		1-7,9-16
X	WO 9964394 A1 (SCHERING CORPORATION), 16 December 1999 (16.12.99), see e.g. table 2, pages 23-24 and examples 12, pages 37-38 --		1-9,11-16
X	EP 0625507 A2 (NISSHIN FLOUR MILLING CO. LTD.), 23 November 1994 (23.11.94), see examples --		1-7,11-16
X	EP 0457686 A1 (ADIR ET COMPAGNIE), 21 November 1991 (21.11.91), see e.g. table 1, pages 38-50 --		1-8,11-16
X	EP 0445862 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 11 Sept 1991 (11.09.91), see e.g. tables 2 and 3, pages 27-35 --		1-7,11-16
X	EP 0354568 A2 (JAPAN TOBACCO INC.), 14 February 1990 (14.02.90), see claim 2 --		1-7,10-16
X	GB 1425354 A (JOHN WYETH & BROTHER LIMITED), 18 February 1976 (18.02.76), see examples --		1-8,11-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 01/01053

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession no. 1990:558675, document no. 113:158675, Yoshitomi Pharmaceutical industries, Ltd: "Dihydroxycinnamic acid amide derivatives and their pharmaceutical compositions for enhancement of nerve growth factor (NGF) production & JP,A2,02104568,19900417 --	1-7,10-16
X	STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession no. 1978:22640, document no. 88:22640, Yoshitomi Pharmaceutical Industries, LTD: "Urea and thiourea derivatives"& JP,A2,52085174,19770715 --	1-7,11-16
P,X	J. Med. Chem., Volume 44, 2001, Akira Naya et al, "Design, Synthesis, and Discovery of a Novel CCRI Antagonist" page 1429 - page 1435 --	1-16
X	Synthesis, Volume, May 1997, R. Michael Lawrence et al, "Automated Synthesis and Purification of Amides: Exploitation of Automated Solid Phase Extraction in Organic Synthesis", page 553 - page 558, see table 1, page 554 --	1-7,10
X	J. Comb. Chem., Volume 2, 2000, Warren S. Wade et al, "Application of Base Cleavable Safety Catch Linkers to Solid Phase Library Production", page 266 - page 275, see page 269, scheme 3 and table 2, compounds 32 a-m --	1-8
X	J. Med. Chem., Volume 23, 1980, J.L. Archibald et al, "Antihypertensive Ureidopiperidines", page 857 - page 861, see particularly tables I and II --	1-8,11-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 01/01053

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Journal of Neuroimmunology, Volume 47, 1993, George B. Stefano et al, "Human neutrophil and macrophage chemokinesis induced by cardiopulmonary bypass: Loss of DAME and IL-1 chemotaxis", page 189 - page 198, see compound named fentanyl * -- -----	1-7,10-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE01/01053

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet*
2. ☒ Claims Nos.: 1-16
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see next sheet**
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

02/08/01

International application No.
PCT/SE 01/01053

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1013276 A1	28/06/00	AU 1290400 A AU 1675100 A GB 9828420 D JP 2000212159 A WO 0038680 A WO 0039125 A GB 9922702 D	31/07/00 31/07/00 00/00/00 02/08/00 06/07/00 06/07/00 00/00/00
WO 0114333 A1	01/03/01	AU 6461600 A SE 9902987 D	19/03/01 00/00/00
WO 0076973 A1	21/12/00	AU 5328500 A	02/01/01
WO 0076513 A1	21/12/00	AU 5473800 A	02/01/01
WO 9925686 A1	27/05/99	AU 1374199 A BG 104441 A CN 1279668 T EP 1030840 A HU 0004200 A NO 20002486 A PL 342207 A TR 200001399 T	07/06/99 31/01/01 10/01/01 30/08/00 28/03/01 18/07/00 21/05/01 00/00/00
WO 9904794 A1	04/02/99	AU 8576098 A EP 0971887 A EP 1003514 A GB 9800958 D US 6258851 B US 6136827 A	16/02/99 19/01/00 31/05/00 00/00/00 10/07/01 24/10/00
EP 0643057 A1	15/03/95	AU 690125 B AU 7164294 A CA 2131430 A CN 1106003 A CZ 9402124 A FI 944048 A HU 70613 A HU 9402542 D IL 110803 D JP 7165712 A NO 943260 A NZ 264372 A NZ 286694 A PL 304883 A US 5595872 A US 5739135 A US 5789197 A US 5883099 A US 6034098 A US 6066650 A ZA 9406772 A	23/04/98 16/03/95 04/03/95 02/08/95 16/08/95 04/03/95 30/10/95 00/00/00 00/00/00 27/06/95 06/03/95 20/12/96 19/12/97 06/03/95 21/01/97 14/04/98 04/08/98 16/03/99 07/03/00 23/05/00 03/04/95
WO 9964394 A1	16/12/99	AU 4317899 A EP 1086078 A	30/12/99 28/03/01

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

02/08/01

International application No.
PCT/SE 01/01053

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0625507 A2	23/11/94	CA 2123728 A DE 69404382 D,T JP 7258200 A US 5621010 A	22/11/94 05/03/98 09/10/95 15/04/97
EP 0457686 A1	21/11/91	SE 0457686 T3 AT 109466 T AU 631990 B AU 7710591 A CA 2042875 A DE 69103206 D,T DK 457686 T ES 2061204 T FR 2662162 A,B IE 65592 B IE 911683 A JP 6340620 A JP 7094429 B NZ 238181 A OA 9354 A PT 97710 A,B US 5189045 A US 5214055 A ZA 9103772 A	15/08/94 10/12/92 21/11/91 19/11/91 09/03/95 12/12/94 01/12/94 22/11/91 01/11/95 20/11/91 13/12/94 11/10/95 25/02/93 15/09/92 28/02/92 23/02/93 25/05/93 26/02/92

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

02/08/01

International application No.

PCT/SE 01/01053

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0445862 A2	11/09/91	AT 191912 T	15/05/00
		AU 636012 B	08/04/93
		AU 7207991 A	12/09/91
		BG 60381 B	31/01/95
		CA 2037575 A	07/09/91
		CN 1038936 B	01/07/98
		CN 1054598 A	18/09/91
		CN 1054778 A	25/09/91
		CS 9100460 A	15/10/91
		DE 69132119 D,T	21/12/00
		DK 445862 T	04/09/00
		ES 2147175 T	01/09/00
		FI 101622 B	00/00/00
		FI 911096 A	07/09/91
		GB 9005014 D	00/00/00
		GR 3033461 T	29/09/00
		HK 1010727 A	00/00/00
		HR 930483 A,B	31/12/95
		HU 60733 A	28/10/92
		HU 211350 B	28/11/95
		HU 910706 D	00/00/00
		HU 9500241 A	28/08/95
		IE 910710 A	11/09/91
		IL 97018 A	27/11/95
		JP 2601566 B	16/04/97
		JP 4211685 A	03/08/92
		KR 177521 B	20/03/99
		LT 846 A	27/02/95
		LT 3708 B	26/02/96
		LV 10085 A,B	10/05/94
		NO 177424 B,C	06/06/95
		NO 910863 D	00/00/00
		NZ 237189 A	25/11/92
		PL 168356 B	29/02/96
		PL 168384 B	29/02/96
		PL 168686 B	29/03/96
		PL 168693 B	29/03/96
		PL 168811 B	30/04/96
		PL 169238 B	28/06/96
		PT 96937 A,B	31/10/91
		RU 2070884 C	27/12/96
		SG 47482 A	17/04/98
		SI 9110396 A,B	31/12/97
		US 5185335 A	09/02/93
		US 5262418 A	16/11/93
		ZA 9101611 A	25/11/92
		ZW 2391 A	07/09/92
EP 0354568 A2	14/02/90	DK 386089 A	13/02/90
		JP 2149561 A	08/06/90

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

02/08/01

International application No.

PCT/SE 01/01053

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1425354 A	18/02/76	CA 1041512 A	31/10/78
		CH 610323 A	12/04/79
		CH 611615 A	15/06/79
		CH 612431 A	31/07/79
		CH 613449 A	28/09/79
		DE 2447947 A	17/04/75
		FR 2247239 A,B	09/05/75
		HK 36179 A	15/06/79
		IE 40052 B	28/02/79
		JP 1316336 C	15/05/86
		JP 50076076 A	21/06/75
		JP 60039678 B	06/09/85
		KE 2950 A	27/04/79
		MY 21079 A	31/12/79
		NL 179731 B,C	02/06/86
		NL 7413358 A	14/04/75
		US 4061641 A	06/12/77
		US 4177279 A	04/12/79
		BE 820827 A	08/04/75

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

22 de Noviembre de 2001 (22.11.2001) PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 01/87839 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 211/58
401/06, 401/12, 405/06, 405/12, 409/12, 411/12, 413/12,
413/14, A61K 31/4468, 31/4523, A61P 1/00, 11/00,
17/00, 19/00

LE11 5RH (GB). TUCKER, Howard [GB/GB];
Astrazeneca R & D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE01/01053

(74) Agente: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual Property,
S- 151 85 Södertälje (SE).

(22) Fecha de Registro Internacional: 14 de Mayo de 2001
(14.05.2001))

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, 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.

(30) Información de Prioridad:
0011838.0 17 de Mayo de 2000 (17.05.2000) GB

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

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto
Estados Unidos de América): ASTRAZENECA AB
[SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventores: y

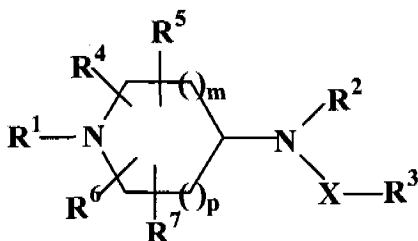
Publicado:

(75) Inventores / Solicitantes (para los Estados Unidos de América
únicamente): BURROWS, Jeremy [GB/GB]; Astrazeneca
R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire
SK10 4TG (GB). COOPER, Anne [GB/GB];
Astrazeneca R & D Charnwood, Bakewell Road,
Loughborough, Leics. LE11 5RH (GB). CUMMING,
John [GB/GB]; Astrazeneca R & D Alderley, Alderley
Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).
MCINALLY, Thomas [GB/GB]; Astrazeneca R & D
Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leics.

— Con reporte de búsqueda internacional
— Antes de la expiración del limite de tiempo para modificar
Las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de
Recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a
"Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen
al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "DERIVADOS PIPERIDINA FARMACEUTICAMENTE ACTIVOS, EN PARTICULAR COMO
MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DE LOS RECEPTORES DE QUIMIOKINAS"



(57) Resumen: Compuesto de la fórmula (I),
composiciones que los comprenden, procesos para su
preparación y su uso en terapia médica (por ejemplo en
la modulación de la actividad del receptor CCR5 en
animales de sangre caliente).

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 November 2001 (22.11.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/87839 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 211/58,
401/06, 401/12, 405/06, 405/12, 409/12, 411/12, 413/12,
413/14, A61K 31/4468, 31/4523, A61P 1/00, 11/00,
17/00, 19/00

R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire
SK10 4TG (GB).

(21) International Application Number: PCT/SE01/01053

(22) International Filing Date: 14 May 2001 (14.05.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0011838.0 17 May 2000 (17.05.2000) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BURROWS,
Jeremy [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley
Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). COOPER,
Anne [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell
Road, Loughborough, Leics. LE11 5RH (GB). CUM-
MING, John [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley,
Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).
MCINALLY, Thomas [GB/GB]; AstraZeneca R & D
Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leics. LE11
5RH (GB). TUCKER, Howard [GB/GB]; AstraZeneca

(74) Agent: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual Prop-
erty, S-151 85 Södertälje (SE).

(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, EC, 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).

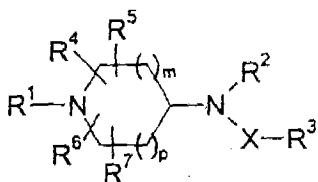
Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

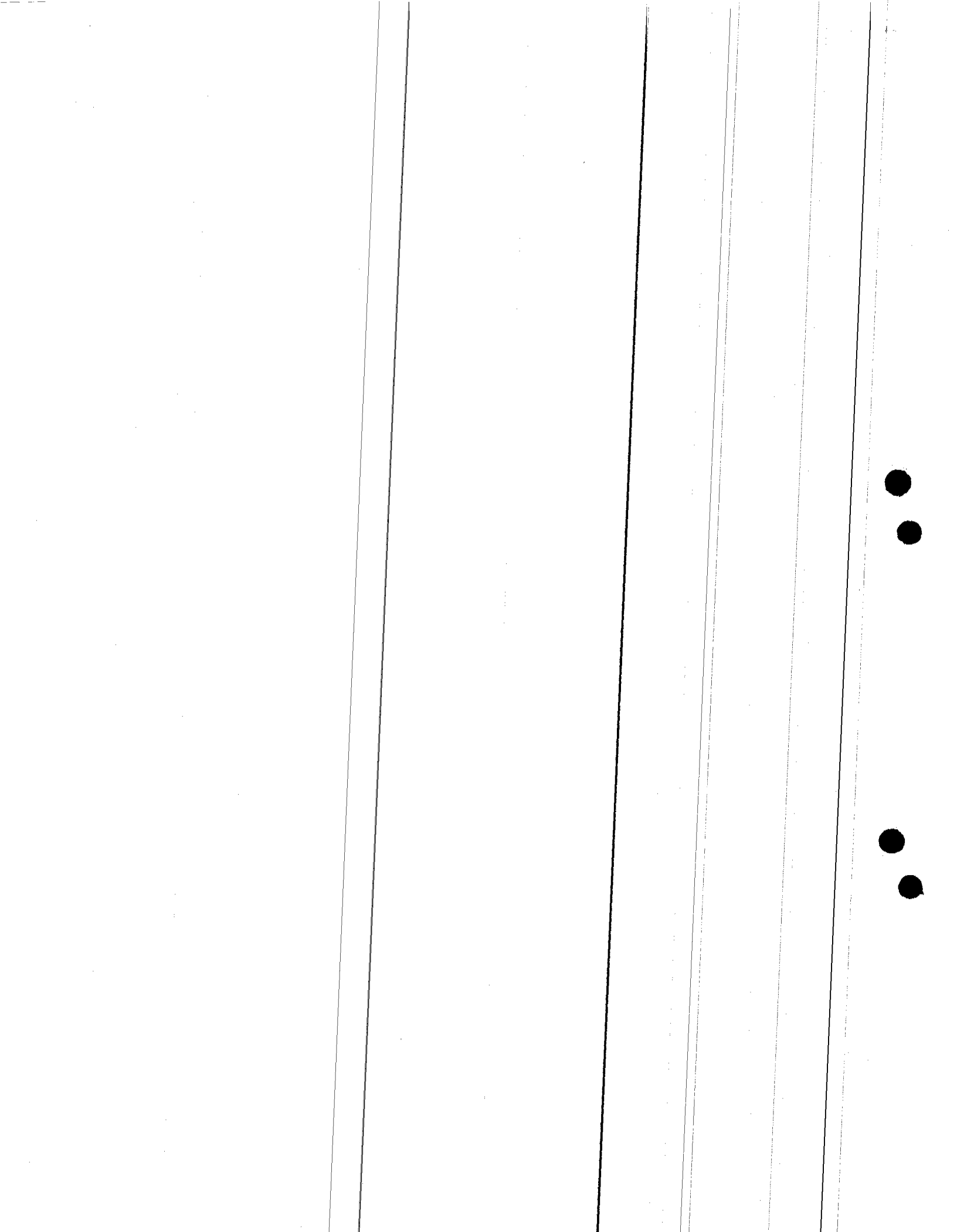
WO 01/87839 A1

(54) Title: PHARMACEUTICALLY ACTIVE PIPERIDINE DERIVATIVES, IN PARTICULAR AS MODULATORS OF
CHEMOKINE RECEPTOR ACTIVITY



(I)

(57) Abstract: Compounds of formula (I), compositions
comprising them, processes for preparing them and their use in
medical therapy (for example modulating CCR5 receptor activity
in a warm blooded animal).



33
24

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 100058	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/SE01/01053	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 14.05.2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 17.05.2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D 211/58, 401/06, 401/12, 405/06, 405/12, 409/12, 411/12, 413/12, 413/14, A61K 31/4468, 31/4523, A61P 1/00, 11/00, 17/00, 19/00		
Solicitante ASTRAZENECA AB		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 6 páginas, incluyendo la carátula.

☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Estos anexos constan de un total de _____ páginas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases del Reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.
- VI ☒ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 14.11.2001	Fecha de terminación de este reporte 26.02.2002
Nombre y dirección de correo de IPEA/SE Patent- och registreringsverket Telex Box 5055 17978 S-102 42 STOCKHOLM PATOREG-S Fax No. 08-667 72 88	Funcionario autorizado Nebil Gecer/EÖ Teléfono No. 08-782 25 00



REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

I. Base del informe

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional:*

- ☒ la solicitud internacional según se presentó originalmente
- ☐ la descripción:
páginas _____ , como originalmente se presentaron
páginas _____ , presentadas con la demanda
páginas _____ , presentadas con la carta de _____
- ☐ las reivindicaciones:
páginas _____ , como originalmente se presentaron
páginas _____ , según se enmendaron (junto con cualquier declaración) de conformidad con el artículo 19
páginas _____ , presentadas con la demanda
páginas _____ , presentadas con la carta de _____
- ☐ los dibujos:
páginas _____ , como originalmente se presentaron
páginas _____ , presentadas con la demanda
páginas _____ , presentadas con la carta de _____
- ☐ la secuencia que enumera parte de la descripción:
páginas _____ , como originalmente se presentaron
páginas _____ , presentadas con la demanda
páginas _____ , presentadas con la carta de _____

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma _____ el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se registró.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. ☐ Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas _____
- ☐ las reivindicaciones, Nos. _____
- ☐ los dibujos, página/fig _____

5. ☐ Este informe ha sido establecido como si (algunas) las enmiendas no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se registró, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)).**

* Las páginas de remplazo que se han proporcionado a la Oficina que recibe en respuesta a una invitación según el Artículo 14 a las que se hace referencia en este informe como "presentadas originalmente" y se anexan a este informe ya que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17).

** Cualquier página de remplazo que contenga dichas enmiendas debe hacerse referencia bajo el ítem I y anexarse a este informe.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/SE01/01053

III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas ya sea que la invención reivindicada aparezca como novedad, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

☐ toda la solicitud internacional,

☒ las reivindicaciones Nos. 15

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 15
se relacionan con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar internacional (especificar):

Ver Norma PCT 67.1. (iv): Métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o terapia, así como métodos de diagnóstico.

☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. 1-16

son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

Las reivindicaciones presentes 1-16 se relacionan con un número muy grande de posibles compuestos. De hecho, las reivindicaciones contienen tantas opciones, variables y posibles permutaciones que una falta de claridad y brevedad dentro del significado del Artículo 6 del PCT surge hasta tal grado que resulta imposible presentar una búsqueda significativa de las reivindicaciones.

Por consiguiente, la búsqueda se ha llevado a cabo principalmente para aquellas partes de la solicitud que aparecen como claras y concisas, es decir los compuestos que se ejemplifican de las Tablas I, II, III y IV y los compuestos homólogos estrechamente relacionados.

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. _____ están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. _____

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL		Solicitud internacional No. PCT/SE01/01053
V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación		
1. Afirmación		
Novedad (N)	Reivindicaciones _____	SI
	Reivindicaciones <u>1-14, 16</u>	NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones _____	SI
	Reivindicaciones <u>1-14, 16</u>	NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones <u>1-14, 16</u>	SI
	Reivindicaciones _____	NO
2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)		
Se llama la atención del solicitante hacia el hecho de que la búsqueda durante el procedimiento del Capítulo I fue incompleta (ver Cuadro III). Así esta afirmación se basa únicamente en la búsqueda que se hizo. Los siguientes documentos relevantes se citan en el reporte de búsqueda internacional: D1) WO 9925686 A1 (ver página 1, línea 6 - línea 15, ejemplos y reivindicaciones) D2) WO 9904794 A1 (ver página 4, línea 12 - línea 29, y reivindicaciones) D3) EP 643057 A1 (ver página 24, línea 20 - línea 32, ejemplos y reivindicaciones) D4) WO 9964394 A1 (ver página 8, línea 16 - línea 22, v.g. tabla 2, páginas 23-24, ejemplos 12, páginas 37-38, reivindicaciones) D5) EP 625507 A2 (ver página 3, línea 48 - línea 57, ejemplos y reivindicaciones) D6) EP 457686 A1 (ver página 8, línea 29 - línea 56, v.g. tabla 1, páginas 38-50 y reivindicaciones) D7) EP 445862 A2 (ver página 20, línea 44 - página 21, línea 47, v.g. tablas 2 y 3 páginas 27-35, y reivindicaciones) D8) EP 354568 A2 (ver especialmente las reivindicaciones 2 y 3) D9) GB 1425354 A (ver página 2, 35-línea 37, ejemplos y reivindicaciones) D10) STN International, registro CAPLUS, No. ingreso 1990:558675, documento No. 113:158675 & JP 02104568 A2 D11) STN International, registro CAPLUS, No. ingreso 1978:22640, documento No. 88:22640 & JP 52085174 A2 D12) J. Med. Chem., vol 23, 1980, J. L. Archbald et al, "Antihypertensive ureidopiperidines", página 857-página 861 (ver especialmente las tablas I y II) D13) Journal of Neuroimmunology, vol 47, 1993, George B. Stefano et al, "Human neutrophil and macrophage chemokinesis induced by cardiopulmonary bypass: loss of DAME and IL-1 chemotaxis", página 189-páginas 198 (ver el compuesto llamado fentanilo) .../..		



37
31

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.

PCT/SE01/01053

Casilla adicional

(Para ser usada cuando no espacio suficientes en las casillas)

Continuación de : V

D14) Synthesis, mayo de 1.997, R. Michael Lawrence et al, "Automated synthesis and purification of amides: exploitation of automated solid phase extraction in organic synthesis", página 553-página 558 (ver tabla 1, página 554)

D15) J. Comb. Chem., vol 2, 2000, Warren S. Wade et al, "Application of base cleavable safety catch linkers to solid phase library production", página 266-página 275 (ver página 269, esquema 3 y tabla 2, compuestos 32 a-m)

D16) EP 1013276 A1

D17) WO 0114333 A1

D1 revela compuestos que están dentro del alcance reivindicado de protección de la presente solicitud y D2 revela compuestos estrechamente relacionados. Los compuestos conocidos de D1 y D2 tienen actividad receptora quimioquina.

También D3-D13 se relacionan con compuestos farmacéuticamente activos que están dentro del alcance reivindicado de protección de la presente solicitud. D14-D15 revela compuestos que destruyen la novedad sin efectos médicos. En vista de los documentos anteriormente citados se considera que a la invención reivindicada en las reivindicaciones 1-14 y 16 le falta tanto novedad como nivel inventivo.

El solicitante no ha revelado que aquellos compuestos reivindicados que son novedosos tengan algún efecto inesperado frente a los compuestos conocidos de la técnica anterior. Si se demuestra que existe un nivel inventivo, debe demostrarse que el efecto inesperado se debe a una característica distintiva que existe para todo el alcance de protección.

D16 (publicada el 28 de junio de 2.000, fecha de registro 30 de noviembre de 1.999) y D17 (publicada el 1 de marzo de 2.001, fecha de registro 18 de agosto de 2.000) revelan compuestos que están dentro del alcance reivindicado de protección de la presente solicitud. Los compuestos de D16 y D17 también tienen actividad receptora quimioquina.

38
32

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No. PCT/SE01/01053

VI. Documentos citados

1. Documentos publicados (Regla 70.10)

Solicitud No.	Fecha de Publicación	Fecha de Solicitud	Fecha de la prioridad (reivindicación vigente)
Patente No.	(día/mes/año)	(día/mes/año)	(día/mes/año)
EP 1013276 A1 (PFIZER LIMITED),	28 de Junio de 2000	(28.06.00)	
WO 0114333 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED),	1 de Marzo de 2001	(01.03.01)	
WO 0076973 A1 (MERCK & CO. INC.),	21 de Diciembre de 2000	(21.12.00)	
WO 0076513 A1 (MERCK & CO. INC.),	21 de Diciembre de 2000	(21.12.00)	

2. Revelaciones no escritas (Regla 70.09)

Clase de revelación no escrita	Fecha de revelación no escrita	Fecha de revelación escrita que se refiere a revelación no escrita
	(día/mes/año)	(día/mes/año)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 100058	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/SE01/01053	International filing date (<i>day/month/year</i>) 14.05.2001	Priority date (<i>day/month/year</i>) 17.05.2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC ⁷ C07D 211/58, 401/06, 401/12, 405/06, 405/12, 409/12, 411/12, 413/12, 413/14, A61K 31/4468, 31/4523, A61P 1/00, 11/00, 17/00, 19/00		
Applicant AstraZeneca AB 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 6 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 _____ 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 supporting 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 14.11.2001	Date of completion of this report 26.02.2002
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Telex Box 5055 17978 S-102 42 STOCKHOLM PATOREG-S Facsimile No. 08-667 72 88	Authorized officer Nebil Gecer/EÖ Telephone No. 08-782 25 00



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE01/01053

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement) under article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

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 international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 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, sheet/fig _____

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, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2 (c)).**

* 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 annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item I and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE01/01053

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. 15

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 15

relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See PCT Rule 67.1.(iv): Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 1-16
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

Present claims 1-16 relate to an extremely large number of possible compounds. In fact, the claims contains so many options, variables and possible permutations that a lack of clarity and conciseness within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible.

Consequently, the search has mainly been carried out for those parts of the application which appears to be clear and concise, namely the exemplified compounds of Tables I, II, III and IV and closely related homologous compounds.

☐ 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 said claims Nos. _____

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

International application No.

PCT/SE01/01053

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims		YES
	Claims	1-14, 16	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-14, 16	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-14, 16	YES
	Claims		NO

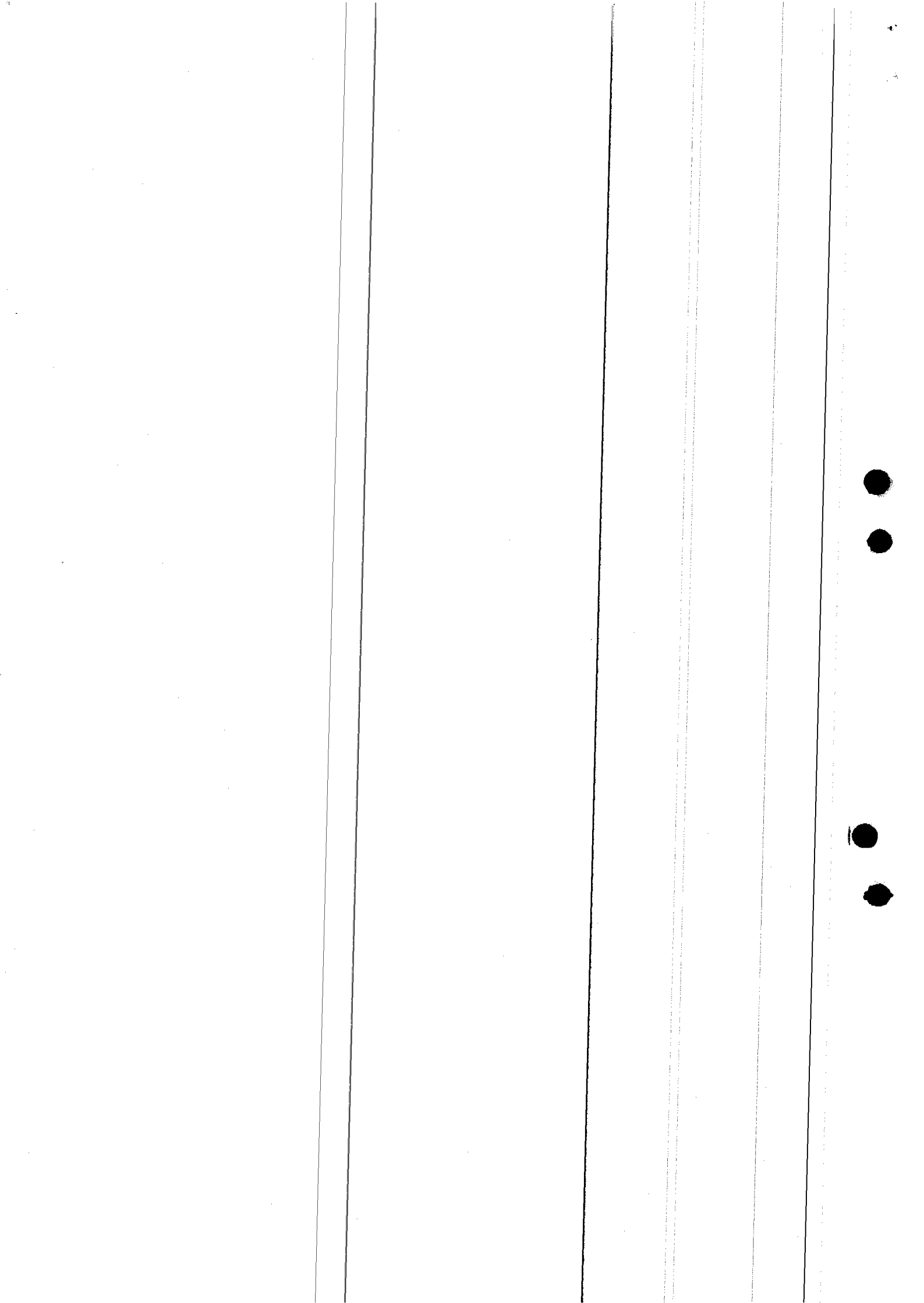
2. Citations and explanations (Rule 70.7)

The applicant's attention is drawn to the fact that the search during Chapter I procedure was incomplete (see Box III). Thus, this statement is only based on the search that was made.

The following relevant documents are cited in the international search report:

- D1) WO 9925686 A1 (see page 1, line 6-line 15, examples and claims)
D2) WO 9904794 A1 (see page 4, line 12-line 29 and claims)
D3) EP 643057 A1 (see page 24, line 20-line 32, examples and claims)
D4) WO 9964394 A1 (see page 8, line 16-line 22, e.g. table 2, pages 23-24, examples 12, pages 37-38, claims)
D5) EP 625507 A2 (see page 3, line 48- line 57, examples and claims)
D6) EP 457686 A1 (see page 8, line 29-line 56, e.g. table 1, pages 38-50 and claims)
D7) EP 445862 A2 (see page 20, line 44-page 21, line 47, e.g. tables 2 and 3, pages 27-35, and claims)
D8) EP 354568 A2 (see particularly claims 2 and 3)
D9) GB 1425354 A (see page 2, 35-line 37, examples and claims)
D10) STN International, file CAPLUS, accession no. 1990:558675, document no. 113:158675 & JP 02104568 A2
D11) STN International, file CAPLUS, accession no. 1978:22640, document no. 88:22640 & JP 52085174 A2
D12) J. Med. Chem., vol 23, 1980, J.L Archibald et al, "Antihypertensive ureidopiperidines", page 857-page 861 (see particularly tables I and II)
D13) Journal of Neuroimmunology, vol 47, 1993, George B. Stefano et al, "Human neutrophil and macrophage chemokinesis induced by cardiopulmonary bypass: loss of DAME and IL-1 chemotaxis", page 189-page 198 (see compound named fentanyl)

.../...



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE01/01053

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: V

D14) Synthesis, May 1997, R. Michael Lawrence et al, "Automated synthesis and purification of amides: exploitation of automated solid phase extraction in organic synthesis", page 553-page 558 (see table 1, page 554)

D15) J. Comb. Chem., vol 2, 2000, Warren S. Wade et al, "Application of base cleavable safety catch linkers to solid phase library production", page 266-page 275 (see page 269, scheme 3 and table 2, compounds 32 a-m)

D16) EP 1013276 A1

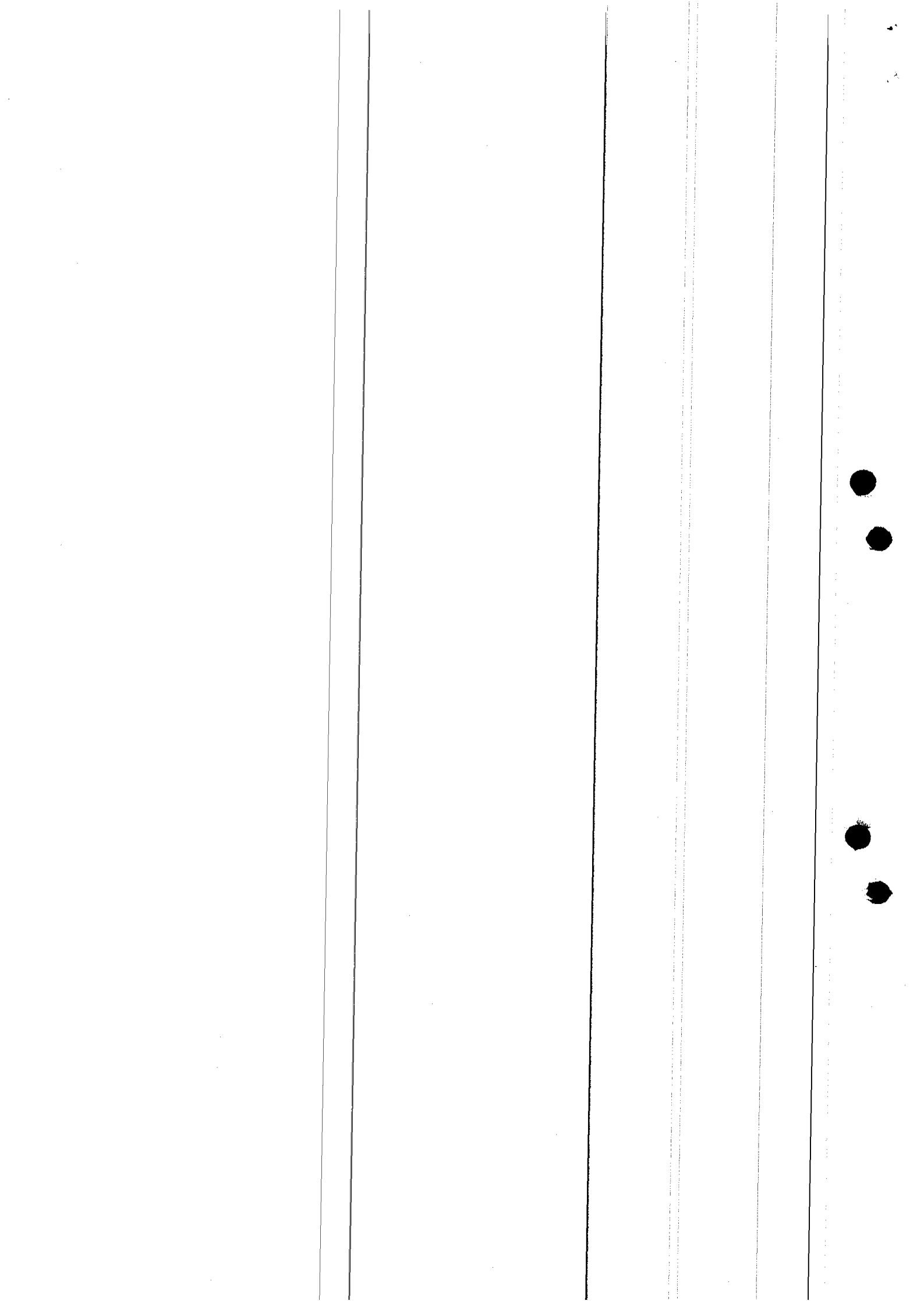
D17) WO 0114333 A1

D1 disclose compounds which are within the claimed scope of protection of the present application and D2 disclose closely related compounds. The known compounds of D1 and D2 have chemokine receptor activity.

Also D3-D13 relate to pharmaceutically active compounds which are within the claimed scope of protection of the present application. D14-D15 disclose novelty-destroying compounds without medical effects. In view of the above cited documents the invention claimed in claims 1-14 and 16 is considered to lack both novelty and inventive step.

The applicant has not shown that those of the claimed compounds which are novel have any unexpected effects compared to the known prior art compounds. If an inventive step is shown to exist, it must be shown that the unexpected effect is due to a distinguishing feature which exists for the whole scope of protection.

D16 (published 28 June 2000, filing date 30 November 1999) and D17 (published 1 March 2001, filing date 18 August 2000) disclose compounds which are within the claimed scope of protection of the present application. The compounds of D16 and D17 also have chemokine receptor activity.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE01/01053

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
EP 1013276 A1 (PFIZER LIMITED)	28 June 2000	(28.06.00)	
WO 0114333 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED)	1 March 2001	(01.03.01)	
WO 0076973 A1 (MERCK & CO. INC.)	21 December 2000	(21.12.00)	
WO 0076513 A1 (MERCK & CO. INC.)	21 December 2000	(21.12.00)	

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)

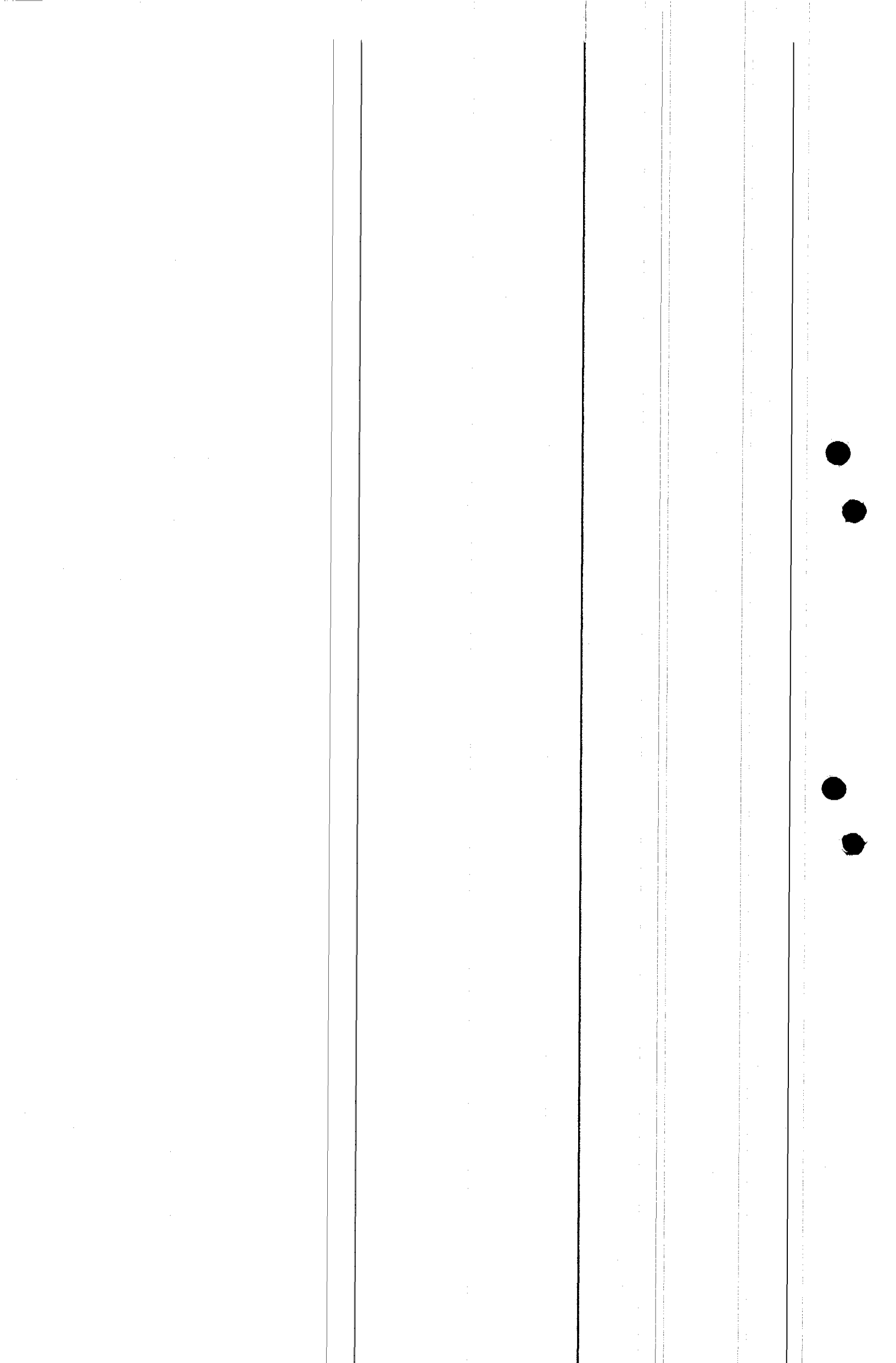


45
29

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

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.



46
40

**DERIVADOS PIPERIDINA FARMACEUTICAMENTE ACTIVOS,
EN PARTICULAR COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD
DE LOS RECEPTORES DE QUIMIOKINAS**

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuesto de la fórmula (I), composiciones que los comprenden, procesos para su preparación y su uso en terapia médica (por ejemplo en la modulación de la actividad del receptor CCR5 en animales de sangre caliente).

DERIVADOS PIPERIDINA FARMACEUTICAMENTE ACTIVOS, EN PARTICULAR COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DE LOS RECEPTORES DE QUIMIOKINAS

La presente invención se refiere a derivados heterocíclico que tienen actividad farmacéutica, a los procesos para la preparación de tales derivados, a composiciones farmacéuticas que comprendan tales derivados y al uso de tales derivados como agentes terapéuticos activos.

En las patentes EP-A1-1013276, WO00/08013, WO99/38514 y WO99/04794 se revelan derivados piperidina farmacéuticamente activos.

Las quimiokinas son citokinas quimiotácticas liberadas por una gran variedad de células para atraer macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos a los sitios de inflamación y también desempeñan un papel en la maduración de células del sistema inmunológico. Las quimiokinas juegan un papel importante en las respuestas inmunes e inflamatorias en diversas enfermedades y desórdenes, entre los que se incluye el asma y las enfermedades alérgicas, como también en las patologías autoinmunes tales como la artritis reumatoidea y la aterosclerosis. Estas pequeñas moléculas secretadas, pertenecen a una superfamilia, en crecimiento, de proteínas de 8-14 kDa caracterizadas por cuanto conservan un "motif" (motivo) de cuatro cisteínas. La superfamilia de las quimioquinas puede dividirse en dos grupos principales que exhiben motivos estructurales característicos, las familias Cis-X-Cis (C-X-C, ó α) y Cis-Cis (C-C, ó β). Estas se distinguen con base en la inserción de un solo aminoácido entre el par NH-proximal de los residuos cisteína y por la similaridad de la secuencia.

Las quimiokinas C-X-C abarcan varios potentes quimioatrayentes y activadores de los neutrófilos tales como la interleukina-8 (IL-8) y el péptido activador de neutrófilos 2 (NAP-2).

48
42

Entre las quimiokinas C-C se incluyen potentes quimioatrayentes de monocitos y linfocitos pero no de neutrófilos, tales como las proteínas quimiotácticas de monocitos humanos 1-3 (MCP-1, MCP-2 y MCP-3), RANTES (Regulated on Activation, Normal T Exposed and Secreted [Reguladas con la activación, expresadas y secretadas por células T normales]), eotaxina y las proteínas inflamatorias de macrófagos 1α y 1β (MIP- 1α y MIP- 1β).

Los estudios han demostrado que las acciones de las quimiokinas son mediadas por subfamilias de receptores acoplados a la proteína G, entre los cuales se encuentran los receptores designados como CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3 y CXCR4. Dichos receptores representan excelentes blancos para el desarrollo de drogas ya que los agentes que modulen tales receptores podrían ser útiles en el tratamiento de desórdenes y enfermedades tales como las anteriormente mencionadas.

El receptor CCR5 es expresado en linfocitos T, monocitos, macrófagos, células dendríticas, microglia y otros tipos de células. Este detecta y responde ante varias quimioquinas, principalmente las del tipo RANTES (reguladas por activación, expresadas y secretadas por células T normales), ante proteínas inflamatorias de macrófagos (MIP) MIP-1a y MIP-1b y ante la proteína monocito quimioatrayente 2 (MCP-2).

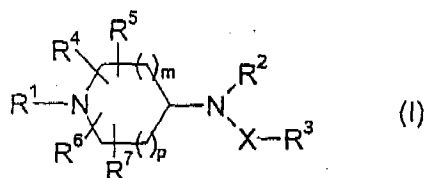
Esto da como resultado el reclutamiento de células del sistema inmunológico hacia los sitios de la enfermedad. En muchas enfermedades, son las células que expresan CCR5 las que contribuyen, directamente o indirectamente, al daño en los tejidos. En consecuencia, la inhibición de dicho reclutamiento o atracción de tales células resulta beneficiosa en una amplia gama de enfermedades.

El CCR5 también es un co-receptor del VIH-1 y de otros virus, lo cual permite que dichos virus penetren a las células. El bloqueo del receptor con



un antagonista del receptor CCR5 ó la inducción de la internalización de los receptores con un agonista del CCR5, protegerá a las células de las posibles infecciones virales.

La presente invención proporciona 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, $S(O)_qR^{25}$, $OC(O)NR^{26}R^{27}$, $NR^{28}R^{29}$, $NR^{30}C(O)R^{31}$, $NR^{32}C(O)NR^{33}R^{34}$, $S(O)_2NR^{35}R^{36}$, $NR^{37}S(O)_2R^{38}$,

$C(O)NR^{39}R^{40}$, $C(O)R^{41}$, 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 seleccionados 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 seleccionados 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

51
45

pueden ir opcionalmente sustituidos con halo, ciano, nitro, hidroxil, alquil C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, SCH₃, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NHC(O)NH₂, C(O)NH₂, NHC(O)CH₃, S(O)₂N(CH₃)₂, S(O)₂NHCH₃, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ ó OCF₃; y R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³ y R⁴⁴ pueden adicionalmente ser hidrógeno;

R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹³, R¹⁴, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²³, R²⁴, R⁴⁵ y R⁴⁷ son, independientemente, hidrógeno, alquil {opcionalmente sustituido con halo, hidroxil, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, heterociclil ó fenil (en sí mismo opcionalmente sustituido con halo, hidroxil, ciano, alquil C₁₋₄ ó alcoxi C₁₋₄)}, fenil (en sí mismo opcionalmente sustituido con halo, hidroxil, nitro, S(O)_k-alquil C₁₋₄, S(O)₂NH₂, ciano, alquil C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquil C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquil C₁₋₄), NHC(O)(alquil C₁₋₄), NHS(O)₂(alquil C₁₋₄), C(O)(alquil C₁₋₄), CF₃ ó OCF₃) ó heteroaril (en sí mismo opcionalmente sustituido con halo, hidroxil, nitro, S(O)_k-alquil C₁₋₄, S(O)₂NH₂, ciano, alquil C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquil C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquil C₁₋₄), NHC(O)(alquil C₁₋₄), NHS(O)₂(alquil C₁₋₄), C(O)(alquil C₁₋₄), CF₃ ó OCF₃);

R²² es alquil {opcionalmente sustituido con halo, hidroxil, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, heterociclil ó fenil (en sí mismo opcionalmente sustituido con halo, hidroxil, ciano, ó alcoxi C₁₋₄)}, fenil (en sí mismo opcionalmente sustituido con halo, hidroxil, ciano, alquil ó alcoxi C₁₋₄) ó heteroaril (en sí mismo opcionalmente sustituido con halo, hidroxil, ciano, alquil C₁₋₄ ó alcoxi C₁₋₄);

las parejas de sustituyentes: R⁸ y R⁹, R¹³ y R¹⁴, R¹⁷ y R¹⁸, R²⁰ y R²¹, R²³ y R²⁴, R²⁶ y R²⁷, R²⁸ y R²⁹, R³⁰ y R³¹, R³² con ya sea R³³ ó R³⁴, R³³ y R³⁴, R³⁵ y R³⁶, R³⁷ y R³⁸, R³⁹ y R⁴⁰, y R⁴³ y R⁴⁴ pueden, independientemente, unirse para formar un anillo y tal anillo puede también comprender un átomo de oxígeno, azufre ó de nitrógeno;

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 farmacéuticamente aceptable de éste ó un solvato de éste.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas isoméricas (tales como enantiómeros, diastereómeros, isómeros ó tautómeros geométricos) La presente invención cubre tales isómeros y mezclas de éstos en todas las proporciones.

Entre las sales apropiadas se incluyen las sales por adición de ácido tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato, ó *p*-toluenosulfonato.

Los compuestos de la presente invención pueden existir a manera de solvatos (tales como hidratos) y la presente invención cubre todos de tales solvatos.

Los grupos y las porciones moleculares alquil pueden ser de cadena recta o ramificada, como por ejemplo, metil, etil, *n*-propil ó *iso*-propil.

Los grupos y porciones moleculares alquenil y alquiniil son, por ejemplo, vinil, alil ó propargil.

Cicloalquil es una estructura mono-, bi- ó tri-cíclica tal como, por ejemplo, ciclopropil, ciclopentil, ciclohexil ó adamantil.

El cicloalquenil comprende un doble enlace y es, por ejemplo, el ciclopentenil ó el ciclohexenil.

Acil es, por ejemplo, un carbonilo sustituido con ya sea alquil C₁₋₆ ó fenil opcionalmente sustituido.

Heterociclil es un anillo no aromático de 5 ó 6 miembros que comprende por lo menos un heteroatomo seleccionado del grupo conformado por nitrógeno, oxígeno y azufre. Heterociclil es, por ejemplo, piperidinil, morfolinil, pirrolidinil, piperazinil ó tetrahidrofuril.

Heteroaril es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende por lo menos un heteroatomo seleccionado del grupo conformado por nitrógeno, oxígeno y azufre. Heteroaril es, por ejemplo, pirrolil, imidazolil, pirazolil, 1,2,3-tiazolil, 1,2,4-triazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, piridinil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, tienil, furil, quinolinil, isoquinolinil, dihidroisoquinolinil, indolil, bencimidazolil, benzo[b]furil, benzo[b]tienil, ftalazinil, indanil, oxadiazolil ó benzotiazolil.

Aril es un sistema anular (en anillo(s)) carbocíclico aromático (por ejemplo fenil ó naftil).

Arilalquil es, por ejemplo, bencil, 1-(fenil)etil ó 2-(fenil)etil.

Heteroarilalquil es, por ejemplo, piridinilmetil, pirimidinilmetil ó 2-(piridinil)etil.

Cuando R³⁹ y R⁴⁰ se unen para formar un anillo, el anillo es, por ejemplo, un anillo piperazinil, piperidinil, pirrolidinil ó morfolinil.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde X es C(O), S(O)₂ ó un enlace directo.

En otro aspecto, X es C(O).

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde m y p son ambos 1.

En un aspecto más la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son todos hidrógeno.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde R² es hidrógeno, alquil C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con cicloalquil C₃₋₆ ó fenil), alquenil C₃₋₄ ó alquinil C₃₋₄. En otro aspecto R² es hidrógeno.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde R² es metil, etil, alil, ciclopropil ó propargil.

En un aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde R² es metil, etil ó alil.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde R² es alquenil C₃₋₈ (como por ejemplo alil) ó cicloalquil C₃₋₇ (como por ejemplo ciclopropil).

En un aspecto, X es C(O).

En un aspecto más, R³ es NR⁴⁵R⁴⁶, aril, heteroaril, arilalquil C₁₋₄ ó heteroarilalquil C₁₋₄; R⁴⁵ es hidrógeno ó alquil C₁₋₆; R⁴⁶ es aril, heteroaril, arilalquil C₁₋₄ ó heteroarilalquil C₁₋₄; en donde los grupos aril y heteroaril de R³ y R⁴⁶ van independientemente sustituidos con S(O)_qR²⁵, OC(O)NR²⁶R²⁷, NR³²C(O)NR³³R³⁴ ó C(O)R⁴¹, y opcionalmente ir

sustituidos además con uno ó más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquil C₁₋₆, alquenal C₂₋₆, alquín C₂₋₆, alcoxialquil C₁₋₆, 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, cicloalquil C₃₋₁₀, haloalquil C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, fenil, fenilalquil C₁₋₄, fenoxi, feniltio, fenilalcoxi C₁₋₄, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₄, heteroariloxi ó heteroarilalcoxi C₁₋₄; en donde cualquier de las porciones moleculares inmediatamente anteriores fenil y heteroaril van opcionalmente sustituidas con halo, hidroxilo, nitro, S(O)_k-alquil C₁₋₄, S(O)₂NH₂, ciano, alquil C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquil C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquil C₁₋₄), NHC(O)(alquil C₁₋₄), NHS(O)₂(alquil C₁₋₄), C(O)(alquil C₁₋₄), CF₃ ó OCF₃; en donde q, k, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³ y R⁴⁴ corresponden a lo previamente definido.

En un aspecto adicional, R³ es NR⁴⁵R⁴⁶, fenil, heteroaril, fenilalquil C₁₋₄ ó heteroarilalquil C₁₋₄; R⁴⁵ es hidrógeno ó alquil C₁₋₆; R⁴⁶ es fenil, heteroaril, fenilalquil C₁₋₄ ó heteroarilalquil C₁₋₄; en donde los grupos fenil y heteroaril de R³ y R⁴⁶ van independientemente sustituidos con S(O)₂R²⁵, OC(O)NR²⁶R²⁷, NR³²C(O)NR³³R³⁴ ó C(O)R⁴¹, y opcionalmente ir sustituidos además con uno ó más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquil C₁₋₆, alquenal C₂₋₆, alquín C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquil C₁₋₆, 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, cicloalquil C₃₋₁₀, haloalquil C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ó haloalcoxi C₁₋₆; en donde R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³ y R⁴⁴ corresponden a lo previamente definido.

En otro aspecto R³ es NR⁴⁵R⁴⁶, fenil, heteroaril, fenilalquil C₁₋₄ ó heteroarilalquil C₁₋₄; R⁴⁵ es hidrógeno ó alquil C₁₋₆; R⁴⁶ es fenil, heteroaril, fenilalquil C₁₋₄ ó heteroarilalquil C₁₋₄; en donde los grupos fenil y heteroaril de R³ y R⁴⁶ van sustituidos con S(O)₂R²⁵, y opcionalmente sustituido además

56
50

con uno ó más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxí, alquil C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinil C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquil C₁₋₆, haloalquil C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ ó haloalcoxi C₁₋₆; en donde R²⁵ es alquil C₁₋₆.

En otro aspecto más, R³ es NR⁴⁵R⁴⁶, fenil ó fenilCH₂; R⁴⁵ es hidrógeno ó alquil C₁₋₂; R⁴⁶ es fenil ó fenilCH₂; en donde los grupos fenil de R³ y R⁴⁶ van mono-sustituidos con S(O)₂R²⁵; en donde R²⁵ es alquil C₁₋₆ (por ejemplo metil).

En otro aspecto más, R³ es fenil ó fenilCH₂; en donde los grupos fenil van mono-sustituidos (por ejemplo, en la posición 4) con S(O)₂R²⁵; en donde R²⁵ es alquil C₁₋₆ (por ejemplo metil).

En otro aspecto, R³ es NR⁴⁵R⁴⁶, fenil, heteroaril, fenilalquil C₁₋₄ ó heteroarilalquil C₁₋₄; R⁴⁵ es hidrógeno o alquil C₁₋₆; R⁴⁶ es fenil, heteroaril, fenilalquil C₁₋₄ o heteroarilalquil C₁₋₄; en donde los grupos fenil y heteroaril de R³ y R⁴⁶ van sustituidos con S(O)₂NR³⁵R³⁶, y opcionalmente sustituidos además con uno ó más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxí, alquil C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinil C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquil C₁₋₆, haloalquil C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ ó haloalcoxi C₁₋₆; en donde R³⁵ y R³⁶ son, independientemente, hidrógeno, alquil, alquenil C₁₋₈, alquinil C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈, aril, heteroaril ó heterociclil ó los cuales van opcionalmente sustituidos con halo, ciano, nitro, hidroxí, alquil C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, SCH₃, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NHC(O)NH₂, C(O)NH₂, NHC(O)CH₃, S(O)₂N(CH₃)₂, S(O)₂NHCH₃, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ o OCF₃.

En otro aspecto, R³ es NR⁴⁵R⁴⁶, fenil ó fenilCH₂; R⁴⁵ es hidrógeno ó alquil C₁₋₂; R⁴⁶ es fenil ó fenilCH₂; en donde los grupos fenil de R³ y R⁴⁶ van mono-sustituidos con S(O)₂NR²⁵R³⁶; en donde R³⁵ y R³⁶ son, independientemente, hidrógeno, alquil C₁₋₈, alquenil C₃₋₈, alquinil C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₇, aril, heteroaril ó heterociclil o los cuales van opcionalmente sustituidos con halo, ciano, nitro, hidroxí, alquil C₁₋₄, alcoxi



57
C₁₋₄, SCH₃, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NHC(O)NH₂, C(O)NH₂, NHC(O)CH₃, S(O)₂N(CH₃)₂, S(O)₂NHCH₃, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ o OCF₂; en donde, en un aspecto más, R³³ no es hidrógeno ni alquil C₁₋₄.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde X es C(O); y R³ es cicloalquil C₃₋₇, (CH₂)₃-aril, (CH₂)₃-heteroaril, (CH₂)aril, (CH₂)-heteroaril, (CH₂)₃C(=O)NH-aril, (CH₂)₃C(=O)NH-heteroaril, (CH₂)cicloalquil C₃₋₁₀, (CH₂)₅NO₂, (CH₂)₅NC(=O)alquil C₁₋₄, CH₂-CH=CH-aril, CH₂-CH=CH-heteroaril, NH-aril, NH-heterociclil, NH-alil, NHCH₂-aril ó NHCH₂-heteroaril; en donde los grupos aril, heteroaril y heterociclil van opcionalmente sustituidos tal como se definió previamente.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde X es C(O); y R³ es (CH₂)₃-aril, (CH₂)₃-heteroaril, (CH₂)aril, (CH₂)-heteroaril, (CH₂)₃C(=O)NH-aril, (CH₂)C(=O)-NH-heteroaril, NH-aril, NH-heterociclil, NHCH₂-aril ó NHCH₂-heteroaril; en donde los anillos aril, heteroaril y heterociclil van opcionalmente sustituidos tal como se definió previamente.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde X es C(O); y R³ es CH₂-fenil (en donde el anillo fenil va opcionalmente sustituido en la posición 3-, 4- y/o 5- con uno o más sustituyentes tales como los antes mencionados para el aril), (CH₂)₃-fenil, (CH₂)₃-oxadiazol-aril, (CH₂)₃-oxadiazol-heteroaril, (CH₂)₃C(=O)NH-fenil, NHCH₂-fenil, NHCH₂-heteroaril ó NH-fenil (en donde el anillo fenil va opcionalmente sustituido en la posición 3-, 4- y/o 5- con uno o más sustituyentes como los indicados arriba para el aril); en donde los anillos aril y heteroaril van opcionalmente sustituidos tal como se definió previamente; los anillos fenil van, a menos que se indique lo contrario, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como los indicados arriba para el aril.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde X es C(O); y R³ es CH₂-fenil [en donde el anillo fenil va opcionalmente sustituido en la posición 3-, 4- y/o 5- con uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, Br, F, OH, alcoxi C₁₋₄ (tales como OMe ó OEt), CN, S(O)₂(alquil C₁₋₄) (tales como S(O)₂Me), S(O)(alquil C₁₋₄) (tales como S(O)Me), S(alquil C₁₋₄) (tales como SMe), S(O)₂NH₂, S(O)₂N(alquil C₁₋₄)₂ (tales como S(O)₂NMe₂), alquil C₁₋₄ (tales como Me), CF₃, OCF₃, NO₂, NHC(O)(alquil C₁₋₄) (tales como NHC(OMe)), C(O)(alquil C₁₋₄) (tales como C(O)Me), S(O)₂CF₃, S(O)CF₃, SCF₃, C(O)NH₂ ó CO₂(alquil C₁₋₄) (tales como CO₂Me)], NHCH₂-fenil [en donde el anillo fenil va opcionalmente sustituido en la posición 3-, 4- y/o 5- con uno ó más sustituyentes seleccionados entre Cl, Br, F, OH, alcoxi C₁₋₄ (tales como OMe ó OEt), CN, S(O)₂(alquil C₁₋₄) (tales como S(O)₂Me), S(O)(alquil C₁₋₄) (tales como S(O)Me), S(alquil C₁₋₄) (tales como SMe), S(O)₂NH₂, S(O)₂N(alquil C₁₋₄)₂ (tales como S(O)₂NMe₂), CF₃, OCF₃, NO₂, NHC(O)(alquil C₁₋₄) (tales como NHC(O)Me), C(O)(alquil C₁₋₄) (tales como C(O)Me), S(O)₂CF₃, S(O)CF₃, SCF₃, C(O)NH₂ ó CO₂(alquil C₁₋₄) (tales como CO₂Me)] ó NH-fenil [en donde el anillo fenil va opcionalmente sustituido en la posición 3-, 4- y/o 5- con uno ó más sustituyentes seleccionados entre F, Cl, alcoxi C₁₋₄ (tales como OMe) ó N(alquil C₁₋₄)₂ (tales como N(Me₂)].

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde X es C(O); y R² es CH₂-fenil [en donde el anillo fenil va opcionalmente sustituido en la posición 4 con Cl, Br, F, OH, OMe, CN, S(O)₂Me, S(O)₂NH₂, S(O)₂NMe₂, CF₃, OCF₃, NO₂, NHC(O)Me ó CO₂Me], NHCH₂-fenil [en donde el anillo fenil va opcionalmente sustituido en la posición 4 con Cl, Me, F ó OMe] ó NH-fenil [en donde el anillo fenil va opcionalmente sustituido en la posición 4 con F, Cl, OMe ó NMe₂].

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto tal como el definido antes, en donde R¹ es alquil C₁₋₆ {opcionalmente sustituido con ciano, NR^{13*}C(O)R^{14*}, NR^{15*}R^{16*}, fenil (en sí mismo opcionalmente

sustituido con halo, hidroxilo, 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}), $C(C)$ (alquil C_{1-4}), CF_3 ó OCF_3) ó heteroaril (en sí mismo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, 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 , OCF_3 ó fenil (en sí mismo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, 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)) ó alquenal C_{2-6} {opcionalmente sustituido con fenil (en sí mismo opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, nitro, alquil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o di(alquil C_{1-4})amino)}; R^{13*} es alquil C_{1-4} ; R^{14} es fenil opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, 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 ; y R^{15*} y R^{16*} son, independientemente, alquil C_{1-4} ó fenil (opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, 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). Heteroaril es, por ejemplo, pirrolil, furil, indolil ó pirimidinil.

En otro aspecto R^1 es una cadena de tres carbonos la cual opcionalmente porta un grupo metil a lo largo de su longitud (por ejemplo un grupo metil va portado en el carbono que se liga al átomo de nitrógeno del anillo ilustrado en la fórmula (I)), en donde dicha cadena de tres carbonos va opcionalmente sustituida en el forma descrita para R^1 antes.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto como el previamente definido 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-feniletíl, 3-

fenilpropil, 3-R/S-fenilbutil, 3-ciano-3,3-difenilpropil, 3-ciano-3-fenilpropil, 4-(*N*-metilbenzamido)-3-fenilbutil ó 3,3-difenilpropil.

Ejemplo adicionales de R^1 son cada una de las estructuras parciales individuales que aparecen en la Lista I, en donde cada estructura parcial individual de la Lista I puede combinarse con cualquier sustituyente empleado en la definición de X, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , en donde m ó p corresponden a lo previamente definido.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto tal como el previamente definido, en donde R^1 es 3-R/S-fenilbutil ó, preferiblemente, 3,3-difenilpropil. En otro aspecto más, R^1 es 3-(S)-fenilbutil. En otro aspecto R^1 es 3,3-difenilpropil.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 corresponde a lo previamente definido; R^2 es etil, alil ó ciclopropil (por ejemplo alil ó ciclopropil); y R^3 es $NHCH_2C_6H_5$, $NHCH_2(4-F-C_6H_4)$, $NHCH_2(4-S(O)_2CH_3-C_6H_4)$, $NHCH_2(4-S(O)_2NH_2-C_6H_4)$, $CH_2C_6H_5$, $CH_2(4-F-C_6H_4)$, $CH_2(4-S(O)_2CH_3-C_6H_4)$ o $CH_2(4-S(O)_2NH_2-C_6H_4)$ {por ejemplo, $NHCH_2(4-S(O)_2CH_3-C_6H_4)$ ó $CH_2(4-S(O)_2CH_3-C_6H_4)$ }.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 es 3,3-difenilpropil, X es CO, R^2 es alquil C_{1-4} , y R^3 es tal como lo previamente definido.

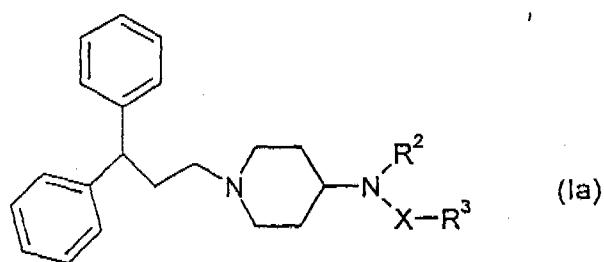
En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 es 3,3-difenilpropil, X es CO, R^2 es alil, y R^3 es tal como lo previamente definido.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 es 3,3-difenilpropil ó 3-R/S-fenilbutil, X es C(O), R^2 es H, y R^3 es tal como lo previamente definido.

61
23

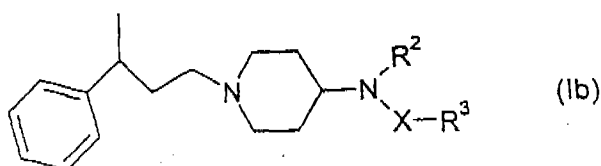
En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 es 3,3-difenilpropil o 3-R/S-fenilbutil, X es C(O), R^2 es H ó metil, y R^3 es $NR^{45}R^{46}$ (como por ejemplo un grupo amino tal como lo previamente definido para R^3).

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ia):



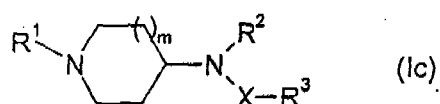
en donde X, R^2 y R^3 corresponden a lo previamente definido.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ib):



en donde X, R^2 y R^3 corresponden a lo previamente definido.

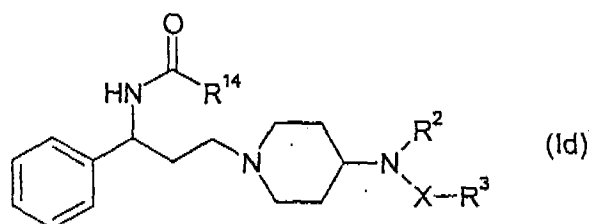
En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ic):



en donde X, m, R^1 , R^2 y R^3 corresponden a lo previamente definido.

62
36

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Id):

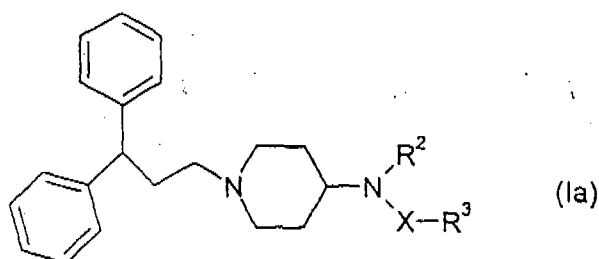


en donde X, R^2 y R^3 corresponden a lo previamente definido; y R^{14} es hidrógeno, alquil {opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , heterociclil ó fenil (en sí mismo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, ciano, alquil C_{1-4} ó alcoxi C_{1-4})}, fenil (en sí mismo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, 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), heteroaril (en sí mismo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, 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) ó $NR^{20}R^{21}$; en donde R^{20} y R^{21} , junto con el nitrógeno al cual van ligados, unidos forman un anillo aziridina, azetidina o pirrolidina.

Los siguientes compuestos ilustran la invención.

TABLA I

La Tabla I lista compuestos de fórmula (1a):



en donde X, R^2 y R^3 corresponden a lo listado en la Tabla I. Detalles del espectro de masas se suministran para algunos compuestos de la Tabla I.

CB
5+

Comp. No.	X	R ²	R ³	LCMS (MH+)
1	CO	Me	piridin-4-il	415
2	CO	Me	fur-3-il	404
3	CO	Me	4-(OH-C ₆ H ₄)C ₆ H ₄	506
4	CO	Me	tien-3-il	419
5	CO	Me	2-NO ₂ -tien-4-il	464
6	CO	Me	pirazin-2-il	416
7	CO	Me	2,3-Cl ₂ -piridin-5-il	482
8	CO	Me	2-Cl-6-Me-piridin-4-il	462
9	CO	Me	3-Me-tien-2-il	434
10	CO	Me	3-Me-fur-2-il	418
11	CO	Me	2-CN-piridin-5-il	440
12	CO	Me	2-NO ₂ -tiazol-4-il	477
13	CO	Me	(CH ₂) ₅ C ₆ H ₅	483
14	CO	Me	(CH ₂) ₂ CONH(4-MeO-C ₆ H ₄)	514
15	CO	Me	ciclopent-1-en-1-il	403
16	CO	Me	(CH ₂) ₇ COC ₆ H ₅	540
17	CO	Me	4- <i>tert</i> -butil-ciclohexil	476
18	CO	Me	2-Me-4,5,6,7-F ₄ -benzofur-3-il	539
19	CO	Me	(CH ₂) ₃ (3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃)	516
20	CO	Me	(CH ₂) ₃ CONH(C ₆ H ₅)	499
21	CO	Me	(CH ₂) ₂ S(benzotiazol-2-il)	530
22	CO	Me	(CH ₂) ₃ CONH(2-CN-C ₆ H ₄)	524
23	CO	Me	(CH ₂) ₄ CONH(5-MeO-2-fur-il-1-il)	500

58
22

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde X es C(O); y R³ es CH₂-fenil [en donde el anillo fenil va opcionalmente sustituido en la posición 3-, 4- y/o 5- con uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, Br, F, OH, alcoxi C₁₋₄ (tales como

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde X es C(O); y R³ es CH₂-fenil [en donde el anillo fenil va opcionalmente sustituido en la posición 3-, 4- y/o 5- con uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, Br, F, OH, alcoxi C₁₋₄ (tales como OMe ó OEt), CN, S(O)₂(alquil C₁₋₄) (tales como S(O)₂Me), S(O)(alquil C₁₋₄) (tales como S(O)Me), S(alquil C₁₋₄) (tales como SMe), S(O)₂NH₂, S(O)₂N(alquil C₁₋₄)₂ (tales como S(O)₂NMe₂), alquil C₁₋₄ (tales como Me), CF₃, OCF₃, NO₂, NHC(O)(alquil C₁₋₄) (tales como NHC(OMe)), C(O)(alquil C₁₋₄) (tales como C(O)Me), S(O)₂CF₃, S(O)CF₃, SCF₃, C(O)NH₂ ó CO₂(alquil C₁₋₄) (tales como CO₂Me)], NHCH₂-fenil [en donde el anillo fenil va opcionalmente sustituido en la posición 3-, 4- y/o 5- con uno ó más sustituyentes seleccionados entre Cl, Br, F, OH, alcoxi C₁₋₄ (tales como OMe ó OEt), CN, S(O)₂(alquil C₁₋₄) (tales como S(O)₂Me), S(O)(alquil C₁₋₄) (tales como S(O)Me), S(alquil C₁₋₄) (tales como SMe), S(O)₂NH₂, S(O)₂N(alquil C₁₋₄)₂ (tales como S(O)₂NMe₂), CF₃, OCF₃, NO₂, NHC(O)(alquil C₁₋₄) (tales como NHC(O)Me), C(O)(alquil C₁₋₄) (tales como C(O)Me), S(O)₂CF₃, S(O)CF₃, SCF₃, C(O)NH₂ ó CO₂(alquil C₁₋₄) (tales como CO₂Me)] ó NH-fenil [en donde el anillo fenil va opcionalmente sustituido en la posición 3-, 4- y/o 5- con uno ó más sustituyentes seleccionados entre F, Cl, alcoxi C₁₋₄ (tales como OMe) ó N(alquil C₁₋₄)₂ (tales como N(Me)₂)].

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde X es C(O); y R² es CH₂-fenil [en donde el anillo fenil va opcionalmente sustituido en la posición 4 con Cl, Br, F, OH, OMe, CN, S(O)₂Me, S(O)₂NH₂, S(O)₂NMe₂, CF₃, OCF₃, NO₂, NHC(O)Me ó CO₂Me], NHCH₂-fenil [en donde el anillo fenil va opcionalmente sustituido en la posición 4 con Cl, Me, F ó OMe] ó NH-fenil [en donde el anillo fenil va opcionalmente sustituido en la posición 4 con F, Cl, OMe ó NMe₂].

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto tal como el definido antes, en donde R¹ es alquil C₁₋₆ {opcionalmente sustituido con ciano, NR^{13*}C(O)R^{14*}, NR^{15*}R^{16*}, fenil (en sí mismo opcionalmente

sustituido con halo, hidroxilo, 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}), $C(C)$ (alquil C_{1-4}), CF_3 ó OCF_3) ó heteroaril (en sí mismo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, 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 , OCF_3 ó fenil (en sí mismo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, 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)) ó alquenal C_{2-6} {opcionalmente sustituido con fenil (en sí mismo opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, nitro, alquil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o di(alquil C_{1-4})amino)}; R^{13*} es alquil C_{1-4} ; R^{14} es fenil opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, 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 ; y R^{15*} y R^{16*} son, independientemente, alquil C_{1-4} ó fenil (opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, 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). Heteroaril es, por ejemplo, pirrolil, furil, indolil ó pirimidinil.

En otro aspecto R^1 es una cadena de tres carbonos la cual opcionalmente porta un grupo metil a lo largo de su longitud (por ejemplo un grupo metil va portado en el carbono que se liga al átomo de nitrógeno del anillo ilustrado en la fórmula (I)), en donde dicha cadena de tres carbonos va opcionalmente sustituida en el forma descrita para R^1 antes.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto como el previamente definido 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-feniletíl, 3-

fenilpropil, 3-R/S-fenilbutil, 3-ciano-3,3-difenilpropil, 3-ciano-3-fenilpropil, 4-(*N*-metilbenzamido)-3-fenilbutil ó 3,3-difenilpropil.

Ejemplo adicionales de R^1 son cada una de las estructuras parciales individuales que aparecen en la Lista I, en donde cada estructura parcial individual de la Lista I puede combinarse con cualquier sustituyente empleado en la definición de X, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , en donde m ó p corresponden a lo previamente definido.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto tal como el previamente definido, en donde R^1 es 3-R/S-fenilbutil ó, preferiblemente, 3,3-difenilpropil. En otro aspecto más, R^1 es 3-(S)-fenilbutil. En otro aspecto R^1 es 3,3-difenilpropil.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 corresponde a lo previamente definido; R^2 es etil, alil ó ciclopropil (por ejemplo alil ó ciclopropil); y R^3 es $NHCH_2C_6H_5$, $NHCH_2(4-F-C_6H_4)$, $NHCH_2(4-S(O)_2CH_3-C_6H_4)$, $NHCH_2(4-S(O)_2NH_2-C_6H_4)$, $CH_2C_6H_5$, $CH_2(4-F-C_6H_4)$, $CH_2(4-S(O)_2CH_3-C_6H_4)$ o $CH_2(4-S(O)_2NH_2-C_6H_4)$ {por ejemplo, $NHCH_2(4-S(O)_2CH_3-C_6H_4)$ ó $CH_2(4-S(O)_2CH_3-C_6H_4)$ }.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 es 3,3-difenilpropil, X es CO, R^2 es alquil C_{1-4} , y R^3 es tal como lo previamente definido.

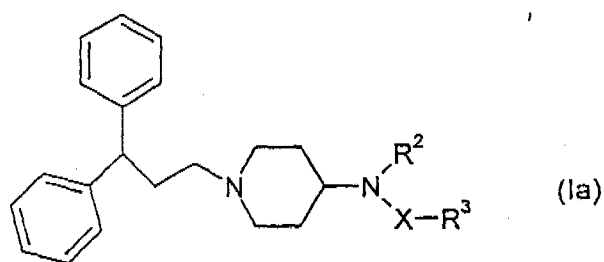
En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 es 3,3-difenilpropil, X es CO, R^2 es alil, y R^3 es tal como lo previamente definido.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 es 3,3-difenilpropil ó 3-R/S-fenilbutil, X es C(O), R^2 es H, y R^3 es tal como lo previamente definido.

61
23

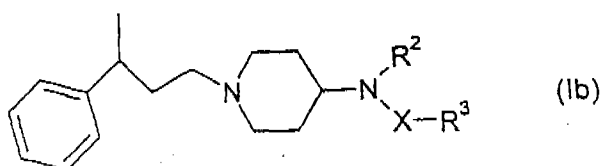
En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 es 3,3-difenilpropil o 3-R/S-fenilbutil, X es C(O), R^2 es H ó metil, y R^3 es $NR^{45}R^{46}$ (como por ejemplo un grupo amino tal como lo previamente definido para R^3).

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ia):



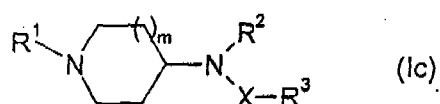
en donde X, R^2 y R^3 corresponden a lo previamente definido.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ib):



en donde X, R^2 y R^3 corresponden a lo previamente definido.

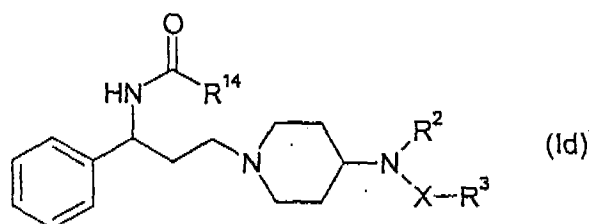
En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ic):



en donde X, m, R^1 , R^2 y R^3 corresponden a lo previamente definido.

62
36

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Id):

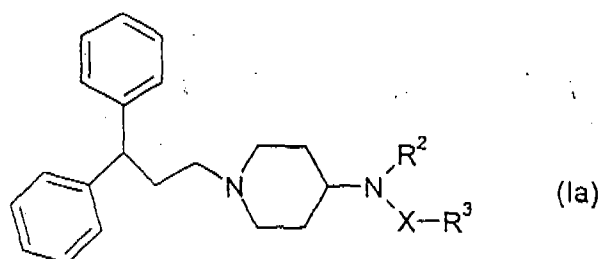


en donde X, R^2 y R^3 corresponden a lo previamente definido; y R^{14} es hidrógeno, alquil {opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , heterociclil ó fenil (en sí mismo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, ciano, alquil C_{1-4} ó alcoxi C_{1-4})}, fenil (en sí mismo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, 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), heteroaril (en sí mismo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, 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) ó $NR^{20}R^{21}$; en donde R^{20} y R^{21} , junto con el nitrógeno al cual van ligados, unidos forman un anillo aziridina, azetidina o pirrolidina.

Los siguientes compuestos ilustran la invención.

TABLA I

La Tabla I lista compuestos de fórmula (1a):



en donde X, R^2 y R^3 corresponden a lo listado en la Tabla I. Detalles del espectro de masas se suministran para algunos compuestos de la Tabla I.

Comp. No.	X	R ²	R ³	LCMS (MH ⁺)
1	CO	Me	piridin-4-il	415
2	CO	Me	fur-3-il	404
3	CO	Me	4-(OH-C ₆ H ₄)C ₆ H ₄	506
4	CO	Me	tien-3-il	419
5	CO	Me	2-NO ₂ -tien-4-il	464
6	CO	Me	pirazin-2-il	416
7	CO	Me	2,3-Cl ₂ -piridin-5-il	482
8	CO	Me	2-Cl-6-Me-piridin-4-il	462
9	CO	Me	3-Me-tien-2-il	434
10	CO	Me	3-Me-fur-2-il	418
11	CO	Me	2-CN-piridin-5-il	440
12	CO	Me	2-NO ₂ -tiazol-4-il	477
13	CO	Me	(CH ₂) ₅ C ₆ H ₅	483
14	CO	Me	(CH ₂) ₂ CONH(4-MeO-C ₆ H ₄)	514
15	CO	Me	ciclopent-1-en-1-il	403
16	CO	Me	(CH ₂) ₇ COC ₆ H ₅	540
17	CO	Me	4- <i>tert</i> -butil-ciclohexil	476
18	CO	Me	2-Me-4,5,6,7-F ₄ -benzofur-3-il	539
19	CO	Me	(CH ₂) ₃ (3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃)	516
20	CO	Me	(CH ₂) ₃ CONH(C ₆ H ₅)	499
21	CO	Me	(CH ₂) ₂ S(benzotiazol-2-il)	530
22	CO	Me	(CH ₂) ₃ CONH(2-CN-C ₆ H ₄)	524
23	CO	Me	(CH ₂)(1-fenil-5-metil-imidazol-4-il)	508
24	CO	Me	CH ₂ (adamant-1-il)	486
25	CO	Me	(CH ₂) ₃ (1-Me-1,2-dhidroisoquinolin-1-on-3-il)	537
26	CO	Me	CH ₂ (4-hidroxi-ftalazin-1-il)	496
27	CO	Me	CH ₂ (1-Me-ciclohexil)	448

28	CO	Me	CH ₂ (indan-2-yl)	468
29	CO	Me	3-F-4-NO ₂ -C ₆ H ₃	476
30	CO	Me	CH ₂ NH(C ₆ H ₅)	443
31	CO	Me	(CH ₂) ₃ NO ₂	453
32	CO	Me	2-Cl-pyridin-4-yl	448
33	CO	Me	(CH ₂) ₃ NHCOCF ₃	517
34	CO	Me	CH ₂ (2-Me-3-NO ₂ -C ₆ H ₃)	486
35	CO	Me	CH ₂ (3,5-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃)	488
36	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (4-EtO-C ₆ H ₄)	497
37	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (5-F-indol-3-yl)	510
38	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃)	513
39	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (3,4,5-(MeO) ₃ -C ₆ H ₂)	543
40	CO	CH ₂ CH=CH ₂	(CH ₂) ₃ COC ₆ H ₅	509
41	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (indol-3-yl)	492
42	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (3,4-methylenedioxy-C ₆ H ₃)	497
43	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (4-I-C ₆ H ₄)	579
44	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (4-OCF ₃ -C ₆ H ₄)	537
45	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (3-Me-4-MeO-C ₆ H ₃)	497
46	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃)	527
47	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (3-CF ₃ -4-F-C ₆ H ₃)	539
48	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (benzthien-3-yl)	509
49	CO	CH ₂ CH=CH ₂	(CH ₂) ₃ (3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)	550
50	CO	CH ₂ CH=CH ₂	(CH ₂) ₃ CO(thien-2-yl)	515
51	CO	CH ₂ CH=CH ₂	(CH ₂) ₃ (4-Me-C ₆ H ₄)	495
52	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (5-MeO-indol-3-yl)	522
53	S(O) ₂	Me	2-OCF ₃ -C ₆ H ₄	533
54	S(O) ₂	Me	3-NO ₂ -4-Cl-C ₆ H ₃	528
55	S(O) ₂	Me	2,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃	517
56	S(O) ₂	Me	2,5-Cl ₂ -thien-3-yl	523
57	S(O) ₂	Me	2-Cl-5-CF ₃ -C ₆ H ₃	551

* [benzthien-3-yl = benzotien-3-il; methylenedioxy = metilendioxi]

58	S(O) ₂	Me	2-Cl-thien-2-yl	489
59	S(O) ₂	Me	2-Cl-4-CF ₃ -C ₆ H ₃	551
60	S(O) ₂	Me	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃	485
61	S(O) ₂	Me	2,3-Cl ₂ -C ₆ H ₃	517
62	S(O) ₂	Me	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	494
63	S(O) ₂	Me	3-Cl-4-(NHCOMe)-C ₆ H ₃	540
64	S(O) ₂	Me	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	517
65	S(O) ₂	Me	3,5-Me ₂ -isoxazol-4-yl	468
66	S(O) ₂	Me	2-(isoxazol-3-yl)thien-5-yl	522
67	S(O) ₂	H	3-Cl-4-(NHCOMe)-C ₆ H ₃	526
68	CO	Me	NH(3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃)	496
69	CO	Me	NH(3-Cl-4-Me-C ₆ H ₃)	476
70	CO	Me	NH(4-CF ₃ -C ₆ H ₄)	496
71	CO	Me	NH(4-COMe-C ₆ H ₄)	471
72	CO	Me	NH(2-Me-5-NO ₂ -C ₆ H ₃)	487
73	CO	Me	NH(3,4-F ₂ -C ₆ H ₃)	464
74	CO	Me	NH(CH ₂) ₂ thien-2-yl	462
75	CO	Me	NH(4-I-C ₆ H ₄)	554
76	CO	Me	NH(2-Et-C ₆ H ₄)	457
77	CO	Me	NH(2,6-(Me) ₂ -C ₆ H ₃)	457
78	CO	Me	NHCH ₂ (2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃)	510
79	CO	H	NHCH ₂ C ₆ H ₅	428
80	CO	H	NH(4-Br-C ₆ H ₄)	494
81	CO	H	NH(4-Cl-C ₆ H ₄)	448
82	CO	H	NH(2-Cl-C ₆ H ₄)	448
83	CO	H	NH(4-Me-C ₆ H ₄)	428
84	CO	H	NH(2,6-Me ₂ -4-Br-C ₆ H ₂)	522
85	CO	H	NH(2,4,6-Me ₃ -C ₆ H ₂)	456
86	CO	H	NH(2-NO ₂ -4-Me-C ₆ H ₃)	473
87	CO	H	NH(3-NO ₂ -4-Me-C ₆ H ₃)	473
88	CO	H	NH(2-Me-3-NO ₂ -C ₆ H ₃)	473

89	CO	H	NH(4-MeO-C ₆ H ₄)	444
90	CO	H	NH(CH ₂) ₂ thien-2-yl	448
91	CO	H	NH-(n-propyl)	380
92	CO	H	NH(2,6-Me ₂ -C ₆ H ₃)	442
93	CO	H	NH(2,6-F ₂ -C ₆ H ₃)	450
94	CO	H	NH(4-NMe ₂ -C ₆ H ₄)	457
95	CO	H	NHCH ₂ (2-Me-C ₆ H ₄)	442
96	CO	Me	thien-2-yl	419
97	CO	Me	2-NO ₂ -thien-5-yl	448
98	CO	Me	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	458
99	CO	Me	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	458
100	CO	Me	4-F-C ₆ H ₄	431
101	CO	Me	2-Cl-pyridin-5-yl	448
102	CO	Me	fur-2-yl	403
103	CO	Me	CH ₂ (4-Br-C ₆ H ₄)	507
104	CO	Me	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	423
105	CO	Me	cyclobutyl	391
106	CO	Me	(CH ₂) ₃ (2-MeO-C ₆ H ₄)	471
107	CO	Me	1-(4-MeO-C ₆ H ₄)cyclopropyl	483
108	CO	Me	(CH ₂) ₃ indol-3-yl	494
109	COCO	Me	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	421
110	CO	Me	benzyl	427
111	CO	Me	CH ₂ (3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃)	495
112	CO	Me	CH ₂ (tert-butyl)	407
113	CO	Me	CH ₂ (3,4,5-(MeO) ₃ -C ₆ H ₂)	517
114	CO	Me	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	393
115	CO	Me	CH ₂ CH=CHC ₆ H ₅	453
116	CO	Me	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	411
117	CO	Me	CH ₂ (4-Cl-C ₆ H ₄)	461
118	CO	Me	2,6-Cl ₂ -pyridin-3-yl	482
119	CO	Me	CH ₂ (2-F-C ₆ H ₄)	445

149	CO	Me	NH(3-Me-C ₆ H ₄)	442
150	CO	Me	NH(4-Br-C ₆ H ₄)	508
151	CO	Me	NH(4-Cl-C ₆ H ₄)	462
152	CO	Me	NH(4-NO ₂ -C ₆ H ₄)	473
153	CO	Me	NH(2-Br-C ₆ H ₄)	508
154	CO	Me	NH(4-CO ₂ Et-C ₆ H ₄)	500
155	CO	Me	NH(2-F-C ₆ H ₄)	446
156	CO	Me	NH(2-Cl-C ₆ H ₄)	462
157	CO	Me	NH(4-Me-C ₆ H ₄)	442
158	CO	Me	NH(2,4,6-Me ₃ -C ₆ H ₂)	470
159	CO	Me	NH(2-NO ₂ -4-Me-C ₆ H ₃)	487
160	CO	Me	NH(2-Me-4-Cl-C ₆ H ₃)	476
161	CO	Me	NH(3-CN-C ₆ H ₄)	453
162	CO	Me	NH(3-NO ₂ -4-Me-C ₆ H ₃)	487
163	CO	Me	NH(3-COMe-C ₆ H ₄)	470
164	CO	Me	NH(3,5-Me ₂ -C ₆ H ₃)	456
165	CO	Me	NH(2,4-Me ₂ -C ₆ H ₃)	456
166	CO	Me	NH(2-Cl-4-NO ₂ -C ₆ H ₃)	507
167	CO	Me	NH(2-Me-3-NO ₂ -C ₆ H ₃)	487
168	CO	Me	NH(4-MeO-C ₆ H ₄)	458
169	CO	Me	NH(n-propyl)	394
170	CO	Me	NHEt	380
171	CO	Me	NH(2-phenyl-cyclopropyl)	468
172	CO	Me	NH(CH ₂ CH=CH ₂)	392
173	CO	Me	NH(naphth-2-yl)	478
174	CO	Me	NH(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	456
175	CO	Me	NH(2,6-Cl ₂ -pyridin-4-yl)	497
176	CO	Me	NH(2,6-F ₂ -C ₆ H ₃)	464
177	CO	Me	NH(4-N(Me) ₂ -C ₆ H ₄)	471
178	CO	Me	NH(naphth-1-yl)	478
179	CO	Me	NH(2-Me-C ₆ H ₄)	442

120	CO	Me	CH ₂ (3-F-C ₆ H ₄)	445
121	COCO	Me	phenyl	441
122	CO	Me	CH ₂ (2-Cl-C ₆ H ₄)	461
123	CO	Me	CH ₂ (3-Cl-C ₆ H ₄)	461
124	CO	Me	CH ₂ (3-MeO-C ₆ H ₄)	457
125	CO	Me	CH ₂ (3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃)	487
126	CO	Me	CH ₂ (4-F-C ₆ H ₄)	445
127	CO	Me	CH ₂ (4-MeO-C ₆ H ₄)	457
128	CO	Me	CH ₂ (2,4-F ₂ -C ₆ H ₃)	463
129	CO	Me	CH ₂ (thien-2-yl)	433
130	CO	Me	CH ₂ (thien-3-yl)	433
131	CO	Me	CH ₂ (indol-3-yl)	466
132	CO	Me	CH ₂ (2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃)	495
133	CO	Me	CH ₂ (3,4-F ₂ -C ₆ H ₃)	463
134	CO	Me	CH ₂ (4-CF ₃ -C ₆ H ₄)	495
135	CO	Me	CH ₂ (4-CF ₃ O-C ₆ H ₄)	511
136	CO	Me	CHMe(C ₆ H ₅)	441
137	CO	Me	CH ₂ (benzthien-3-yl)	483
138	CO	Me	CH ₂ (4-NO ₂ -C ₆ H ₄)	472
139	CO	Me	(CH ₂) ₃ (3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)	524
140	CO	H	CH ₂ (4-NO ₂ -C ₆ H ₄)	458
141	CO	H	CH ₂ (3,4,5-(MeO) ₃ -C ₆ H ₂)	503
142	CO	H	(CH ₂) ₃ (3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)	510
143	CO	H	CH ₂ (4-Cl-C ₆ H ₄)	447
144	CO	Me	NH(3-Cl-C ₆ H ₄)	462
145	CO	Me	NHCH ₂ C ₆ H ₅	442
146	CO	Me	NH(cyclohexyl)	434
147	CO	Me	NH(phenyl)	428
148	CO	Me	NH(2-MeO-C ₆ H ₄)	458

180	CO	Me	NH(2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃)	496
181	CO	Me	NH(CH ₂) ₅ CO ₂ Et	494
182	bond	Me	CH ₂ (4-Cl-imidazol-3-yl)	424
183	bond	Me	CH ₂ (2-(4-NO ₂ -C ₆ H ₄)fur-5-yl)	511
184	bond	Me	CH ₂ (3-OH-4-NO ₂ -C ₆ H ₃)	461
185	bond	Me	CH ₂ (4-Br-imidazol-3-yl)	469
186	bond	Me	CH ₂ (1-(4-Cl-benzyl)-imidazol-3-yl)	514
187	bond	H	CH ₂ (3-NO ₂ -4-OH-C ₆ H ₃)	447
188	bond	H	CH ₂ (3-OH-4-NO ₂ -C ₆ H ₃)	447
189	CO	Me	CH ₂ (2,2-Me ₂ -3-(COMe)-cyclobutyl)	
190	CO	Me	CH ₂ (3-MeO-4-OH-C ₆ H ₃)	
191	CO	Me	CH ₂ (5-OH-indol-3-yl)	
192	CO	Me	CH ₂ (5-F-indol-3-yl)	
193	CO	Me	CH ₂ (4-OH-C ₆ H ₄)	443
194	CO	CH ₂ C≡CH	(CH ₂) ₃ cyclohexyl	
195	CO	CH ₂ C≡CH	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)C ₆ H ₅	
196	CO	CH ₂ CH=CH ₂	(CH ₂) ₃ cyclohexyl	
197	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (benzthien-3-yl)	
198	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (4-(S(O) ₂ Me)-C ₆ H ₄)	536
199	CO	CH ₂ cyclopropyl	(CH ₂) ₃ cyclohexyl	
200	CO	(CH ₂) ₂ phenyl	NH(2,4-F ₂ -C ₆ H ₃)	
201	CO	H	NH(3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃)	
202	CO	H	NH(2,4-Me ₂ -C ₆ H ₃)	
203	CO	H	NH(2-Cl-4-NO ₂ -C ₆ H ₃)	
204	CO	H	NH(4-MeO-C ₆ H ₄)	
205	CO	H	NHCH ₂ (2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃)	
206	CO	Me	CH ₂ (4-Me-C ₆ H ₄)	441
207	CO	H	CH ₂ (3-Me-C ₆ H ₄)	
208	CO	H	benzyl	

209	CO	H	CH ₂ (4-EtO-C ₆ H ₄)	
210	CO	H	CH ₂ (3-F-C ₆ H ₄)	
211	CO	H	CH ₂ (4-iso-propyl-C ₆ H ₄)	
212	CO	H	CH ₂ -3-indole-5-OH	
213	CO	H	CH ₂ (4-Me-C ₆ H ₄)	
214	CO	H	CH ₂ (3-Me-4-MeO-C ₆ H ₃)	
215	CO	H	5-F-indol-3-yl	
216	CO	H	CH ₂ (3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃)	
217	CO	H	CH ₂ (4-phenyl-C ₆ H ₄)	
218	CO	H	CH ₂ (3,4-F ₂ -C ₆ H ₃)	
219	CO	H	CH ₂ (4-CF ₃ O-C ₆ H ₄)	497
220	CO	H	CH ₂ (3-Br-4-MeO-C ₆ H ₃)	
221	CO	H	CH ₂ (3-CF ₃ -4-F-C ₆ H ₃)	
222	CO	H	CH ₂ (benzthien-3-yl)	
223	CO	H	CH ₂ (4-(S(O) ₂ NH ₂)-C ₆ H ₄)	
224	CO	H	CH ₂ (4-(S(O) ₂ NMe ₂)-C ₆ H ₄)	
225	CO	H	CH ₂ (3-CF ₃ -C ₆ H ₄)	
226	CO	H	CH ₂ (3-Br-C ₆ H ₄)	
227	CO	H	CH ₂ (4-Br-C ₆ H ₄)	
228	CO	H	CH ₂ (4-(4-F-C ₆ H ₄)-C ₆ H ₄)	
229	CO	Me	NH(4-CF ₃ O-C ₆ H ₄)	
230	CO	Me	NH(3-F-C ₆ H ₄)	
231	CO	Me	NH(2,4-F ₂ -C ₆ H ₃)	
232	CO	H	CH ₂ (4-NH ₂ -C ₆ H ₄)	
233	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (3,5-(MeO) ₂ -4-OH-C ₆ H ₂)	529
234	CO	Me	CH ₂ (4-CN-C ₆ H ₄)	452
235	CO	Me	CH ₂ (4-(S(O) ₂ NH ₂)-C ₆ H ₄)	506
236	CO	Me	CH ₂ (4-(S(O) ₂ NMe ₂)-C ₆ H ₄)	534
237	CO	H	CH ₂ (3,4-(OMe) ₂ -C ₆ H ₃)	473
238	CO	H	CH ₂ (4-OMe-C ₆ H ₄)	443
239	CO	H	CH ₂ (4-OH-C ₆ H ₄)	429

91
05

240	CO	H	CH ₂ (4-CF ₃ -C ₆ H ₄)	481
241	CO	H	CH ₂ (4-F-C ₆ H ₄)	431
242	CO	H	CH ₂ (3-CF ₃ -C ₆ H ₄)	
243	CO	CH ₂ CH=CH ₂	NH(4-F-C ₆ H ₄)	472
244	CO	CH ₂ CH=CH ₂	NH(4-CH ₃ -C ₆ H ₄)	468
245	CO	CH ₂ CH=CH ₂	NHCH ₂ C ₆ H ₅	468
246	CO	CH ₂ CH=CH ₂	NH(phenyl)	454
247	CO	CH ₂ CH=CH ₂	NH(4-OCH ₃ -C ₆ H ₄)	484
248	CO	CH ₂ CH=CH ₂	NH((S)-CH ₃ CH(phenyl))	482
249	CO	CH ₂ CH=CH ₂	NHCH ₂ CH=CH ₂	418
250	CO	CH ₂ CH=CH ₂	NHCH ₂ (3-CH ₃ -C ₆ H ₄)	482
251	CO	CH ₂ CH=CH ₂	NHCH ₂ (4-OCH ₃ -C ₆ H ₄)	498
252	CO	CH ₂ CH=CH ₂	NHCH ₂ (4-CH ₃ -C ₆ H ₄)	482
253	CO	CH ₂ CH=CH ₂	NHCH ₂ (4-F-C ₆ H ₄)	486
254	CO	Et	CH ₂ (4-F-C ₆ H ₄)	459
255	CO	Et	CH ₂ (4-Cl-C ₆ H ₄)	475
256	CO	Et	CH ₂ (4-NO ₂ -C ₆ H ₄)	486
257	CO	Et	CH ₂ (4-CN-C ₆ H ₄)	466
258	CO	Et	CH ₂ (4-S(O) ₂ NH ₂ -C ₆ H ₄)	520
259	CO	Et	CH ₂ (4-S(O) ₂ N(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄)	548
260	CO	Et	NH(4-Me-C ₆ H ₄)	456
261	CO	Et	NH(CHCH ₃ C ₆ H ₅)	470
262	CO	Et	NHCH ₂ CH=CH ₂	406
263	CO	Et	NHCH ₂ C ₆ H ₅	456
264	CO	Et	NHCH ₂ (3-Me-C ₆ H ₄)	470
265	CO	Et	NHCH ₂ (4-OMe-C ₆ H ₄)	486
266	CO	Et	NHCH ₂ (4-Me-C ₆ H ₄)	470
267	CO	Et	NHCH ₂ (4-F-C ₆ H ₄)	474
268	CO	Me	CH ₂ (4-(OCH ₂ C ₆ H ₄)-C ₆ H ₄)	533
269	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (3-F-C ₆ H ₄)	471
270	CO	CH ₂ CH=CH ₂	(CH ₂) ₃ -3-(4-Cl-C ₆ H ₄)-	583

			[1,2,4]oxadiazol-5-yl	(585)
271	CO	CH ₂ CH=CH ₂	(CH ₂) ₃ -3-(3-NO ₂ -C ₆ H ₄)- [1,2,4]oxadiazol-5-yl	594
272	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (3-OMe-C ₆ H ₄)	483
273	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (4-Br-C ₆ H ₄)	533/ 531
274	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (4-Cl-C ₆ H ₄)	487 (489)
275	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (4-OMe-C ₆ H ₄)	483
276	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (4-CF ₃ -C ₆ H ₄)	521
277	CO	Me	CH ₂ (4-NHC(O)Me-C ₆ H ₄)	484
278	CO	Me	CH ₂ (4-SMe-C ₆ H ₄)	473
279	CO	Me	CH ₂ (4-CO ₂ Me-C ₆ H ₄)	485
280	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (3,5-(OMe) ₂ -4-OH-C ₆ H ₂)	529
281	CO	Me	CH ₂ (4-S(O) ₂ Me-C ₆ H ₄)	505
282	CO	Et	CH ₂ (4-OCF ₃ -C ₆ H ₄)	525
283	CO	Et	CH ₂ (4-S(O) ₂ Me-C ₆ H ₄)	519
284	CO	cPr	CH ₂ (4-NO ₂ -C ₆ H ₄)	498
285	CO	cPr	CH ₂ (4-OCF ₃ -C ₆ H ₄)	537
286	CO	cPr	CH ₂ (4-S(O) ₂ Me-C ₆ H ₄)	531
287	CO	cPr	CH ₂ (4-S(O) ₂ NH ₂ -C ₆ H ₄)	532
288	CO	cPr	CH ₂ (4-F-C ₆ H ₄)	471
289	CO	(CH ₂) ₂ OH	CH ₂ (4-NO ₂ -C ₆ H ₄)	502
290	CO	(CH ₂) ₂ OH	CH ₂ (4-OCF ₃ -C ₆ H ₄)	541
291	CO	(CH ₂) ₂ OH	CH ₂ (4-S(O) ₂ Me-C ₆ H ₄)	535
292	CO	(CH ₂) ₂ OH	CH ₂ (4-S(O) ₂ NH ₂ -C ₆ H ₄)	536
293	CO	(CH ₂) ₂ OH	CH ₂ (4-F-C ₆ H ₄)	475
294	CO	(CH ₂) ₂ F	CH ₂ (4-NO ₂ -C ₆ H ₄)	504
295	CO	(CH ₂) ₂ F	CH ₂ (4-OCF ₃ -C ₆ H ₄)	543
296	CO	(CH ₂) ₂ F	CH ₂ (4-S(O) ₂ Me-C ₆ H ₄)	537
297	CO	(CH ₂) ₂ F	CH ₂ (4-S(O) ₂ NH ₂ -C ₆ H ₄)	538

298	CO	(CH ₂) ₂ F	CH ₂ (4-F-C ₆ H ₄)	477
299	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (4-NO ₂ -C ₆ H ₄)	498
300	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (4-S(O) ₂ NH ₂ -C ₆ H ₄)	532
301	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (4-F-C ₆ H ₄)	471
302	CO	cPr	CH ₂ (pyridin-2-yl)	454
303	CO	cPr	CH ₂ (1-Me-imidazol-4-yl)	457
304	CO	cPr	CH ₂ (1-Me-4-NO ₂ -pyrazol-5-yl)	502
305	CO	cPr	CH ₂ (6-Cl-pyridin-3-yl)	488 (490)
306	CO	cPr	CH ₂ (3-Me-isoxazol-5-yl)	458
307	CO	cPr	CH ₂ (3,5-Me ₂ -isoxazol-4-yl)	472
308	CO	Et	CH ₂ (5-Cl-thien-2-yl)	481 (483)
309	CO	Et	CH ₂ (5-(NHCO ₂ - <u>tert</u> -Bu)- [2,4]oxadiazol-3-yl)	564
310	CO	Et	CH ₂ (6-Cl-pyridin-3-yl)	476 (478)
311	CO	Et	CH ₂ (3,5-Me ₂ -isoxazol-4-yl)	460
312	CO	Et	CH ₂ (3-Me-isoxazol-5-yl)	446
313	CO	Et	CH ₂ (1-Me-4-NO ₂ -pyrazol-5-yl)	490
314	CO	(CH ₂) ₂ phenyl	NH(2,4-F ₂ -C ₆ H ₃)	555
315	CO	H	NH(2,4-Me ₂ -C ₆ H ₃)	422
316	CO	cPr	NHCH ₂ C ₆ H ₅	468
317	CO	(CH ₂) ₂ OCON HCH ₂ phenyl	NHCH ₂ C ₆ H ₅	605
318	CO	(CH ₂) ₂ OH	NHCH ₂ C ₆ H ₅	472
319	CO	(CH ₂) ₂ F	NHCH ₂ C ₆ H ₅	474
320	CO	cPr	NHCH ₂ (4-F-C ₆ H ₄)	486
321	CO	(CH ₂) ₂ OH	NHCH ₂ (4-F-C ₆ H ₄)	490
322	CO	(CH ₂) ₂ F	NHCH ₂ (4-F-C ₆ H ₄)	492
323	CO	Et	NHCH ₂ (4-CF ₃ -C ₆ H ₄)	524

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde X es C(O); y R³ es CH₂-fenil [en donde el anillo fenil va opcionalmente sustituido en la posición 3-, 4- y/o 5- con uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, Br, F, OH, alcoxi C₁₋₄ (tales como OMe ó OEt), CN, S(O)₂(alquil C₁₋₄) (tales como S(O)₂Me), S(O)(alquil C₁₋₄) (tales como S(O)Me), S(alquil C₁₋₄) (tales como SMe), S(O)₂NH₂, S(O)₂N(alquil C₁₋₄)₂ (tales como S(O)₂NMe₂), alquil C₁₋₄ (tales como Me), CF₃, OCF₃, NO₂, NHC(O)(alquil C₁₋₄) (tales como NHC(OMe)), C(O)(alquil C₁₋₄) (tales como C(O)Me), S(O)₂CF₃, S(O)CF₃, SCF₃, C(O)NH₂ ó CO₂(alquil C₁₋₄) (tales como CO₂Me)], NHCH₂-fenil [en donde el anillo fenil va opcionalmente sustituido en la posición 3-, 4- y/o 5- con uno ó más sustituyentes seleccionados entre Cl, Br, F, OH, alcoxi C₁₋₄ (tales como OMe ó OEt), CN, S(O)₂(alquil C₁₋₄) (tales como S(O)₂Me), S(O)(alquil C₁₋₄) (tales como S(O)Me), S(alquil C₁₋₄) (tales como SMe), S(O)₂NH₂, S(O)₂N(alquil C₁₋₄)₂ (tales como S(O)₂NMe₂), CF₃, OCF₃, NO₂, NHC(O)(alquil C₁₋₄) (tales como NHC(O)Me), C(O)(alquil C₁₋₄) (tales como C(O)Me), S(O)₂CF₃, S(O)CF₃, SCF₃, C(O)NH₂ ó CO₂(alquil C₁₋₄) (tales como CO₂Me)] ó NH-fenil [en donde el anillo fenil va opcionalmente sustituido en la posición 3-, 4- y/o 5- con uno ó más sustituyentes seleccionados entre F, Cl, alcoxi C₁₋₄ (tales como OMe) ó N(alquil C₁₋₄)₂ (tales como N(Me₂)].

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde X es C(O); y R² es CH₂-fenil [en donde el anillo fenil va opcionalmente sustituido en la posición 4 con Cl, Br, F, OH, OMe, CN, S(O)₂Me, S(O)₂NH₂, S(O)₂NMe₂, CF₃, OCF₃, NO₂, NHC(O)Me ó CO₂Me], NHCH₂-fenil [en donde el anillo fenil va opcionalmente sustituido en la posición 4 con Cl, Me, F ó OMe] ó NH-fenil [en donde el anillo fenil va opcionalmente sustituido en la posición 4 con F, Cl, OMe ó NMe₂].

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto tal como el definido antes, en donde R¹ es alquil C₁₋₆ {opcionalmente sustituido con ciano, NR^{13*}C(O)R^{14*}, NR^{15*}R^{16*}, fenil (en sí mismo opcionalmente

sustituido 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}), $C(C)$ (alquil C_{1-4}), CF_3 ó OCF_3) ó heteroaril (en sí mismo opcionalmente sustituido 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 , OCF_3 ó fenil (en sí mismo opcionalmente sustituido 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)) ó alquenil C_{2-6} {opcionalmente sustituido con fenil (en sí mismo opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxil, nitro, alquil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o di(alquil C_{1-4})amino)}; R^{13*} es alquil 14; R^{14} es fenil opcionalmente sustituido 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 ; y R^{15*} y R^{16*} son, independientemente, alquil C_{1-4} ó fenil (opcionalmente sustituido 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). Heteroaril es, por ejemplo, pirrolil, furil, indolil ó pirimidinil.

En otro aspecto R^1 es una cadena de tres carbonos la cual opcionalmente porta un grupo metil a lo largo de su longitud (por ejemplo un grupo metil va portado en el carbono que se liga al átomo de nitrógeno del anillo ilustrado en la fórmula (I)), en donde dicha cadena de tres carbonos va opcionalmente sustituida en el forma descrita para R^1 antes.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto como el previamente definido 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-feniletíl, 3-

fenilpropil, 3-R/S-fenilbutil, 3-ciano-3,3-difenilpropil, 3-ciano-3-fenilpropil, 4-(*N*-metilbenzamido)-3-fenilbutil ó 3,3-difenilpropil.

Ejemplo adicionales de R^1 son cada una de las estructuras parciales individuales que aparecen en la Lista I, en donde cada estructura parcial individual de la Lista I puede combinarse con cualquier sustituyente empleado en la definición de X, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , en donde m ó p corresponden a lo previamente definido.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto tal como el previamente definido, en donde R^1 es 3-R/S-fenilbutil ó, preferiblemente, 3,3-difenilpropil. En otro aspecto más, R^1 es 3-(S)-fenilbutil. En otro aspecto R^1 es 3,3-difenilpropil.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 corresponde a lo previamente definido; R^2 es etil, alil ó ciclopropil (por ejemplo alil ó ciclopropil); y R^3 es $NHCH_2C_6H_5$, $NHCH_2(4-F-C_6H_4)$, $NHCH_2(4-S(O)_2CH_3-C_6H_4)$, $NHCH_2(4-S(O)_2NH_2-C_6H_4)$, $CH_2C_6H_5$, $CH_2(4-F-C_6H_4)$, $CH_2(4-S(O)_2CH_3-C_6H_4)$ o $CH_2(4-S(O)_2NH_2-C_6H_4)$ {por ejemplo, $NHCH_2(4-S(O)_2CH_3-C_6H_4)$ ó $CH_2(4-S(O)_2CH_3-C_6H_4)$ }.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 es 3,3-difenilpropil, X es CO, R^2 es alquil C_{1-4} , y R^3 es tal como lo previamente definido.

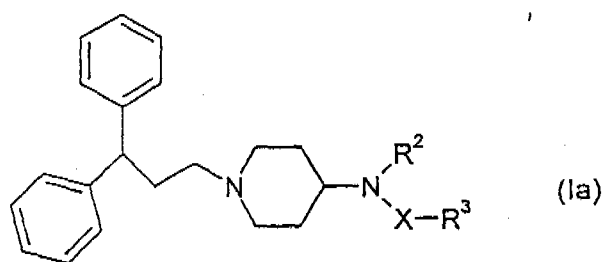
En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 es 3,3-difenilpropil, X es CO, R^2 es alil, y R^3 es tal como lo previamente definido.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 es 3,3-difenilpropil ó 3-R/S-fenilbutil, X es C(O), R^2 es H, y R^3 es tal como lo previamente definido.

61
23

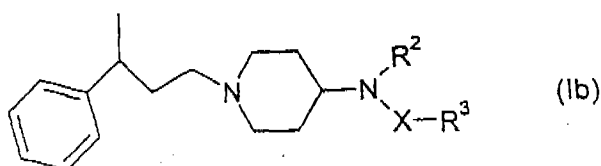
En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 es 3,3-difenilpropil o 3-R/S-fenilbutil, X es C(O), R^2 es H ó metil, y R^3 es $NR^{45}R^{46}$ (como por ejemplo un grupo amino tal como lo previamente definido para R^3).

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ia):



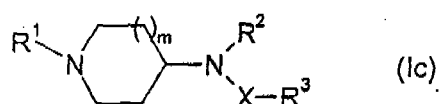
en donde X, R^2 y R^3 corresponden a lo previamente definido.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ib):



en donde X, R^2 y R^3 corresponden a lo previamente definido.

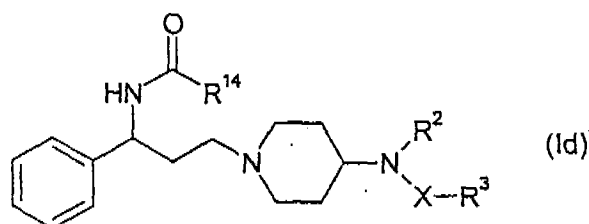
En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ic):



en donde X, m, R^1 , R^2 y R^3 corresponden a lo previamente definido.

62
36

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Id):

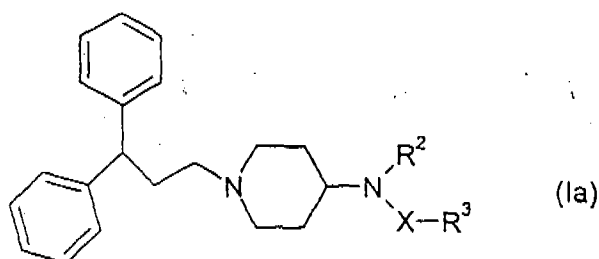


en donde X, R^2 y R^3 corresponden a lo previamente definido; y R^{14} es hidrógeno, alquil {opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , heterociclil ó fenil (en sí mismo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, ciano, alquil C_{1-4} ó alcoxi C_{1-4})}, fenil (en sí mismo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, 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), heteroaril (en sí mismo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, 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) ó $NR^{20}R^{21}$; en donde R^{20} y R^{21} , junto con el nitrógeno al cual van ligados, unidos forman un anillo aziridina, azetidina o pirrolidina.

Los siguientes compuestos ilustran la invención.

TABLA I

La Tabla I lista compuestos de fórmula (1a):



en donde X, R^2 y R^3 corresponden a lo listado en la Tabla I. Detalles del espectro de masas se suministran para algunos compuestos de la Tabla I.

Comp. No.	X	R ²	R ³	LCMS (MH ⁺)
1	CO	Me	piridin-4-il	415
2	CO	Me	fur-3-il	404
3	CO	Me	4-(OH-C ₆ H ₄)C ₆ H ₄	506
4	CO	Me	tien-3-il	419
5	CO	Me	2-NO ₂ -tien-4-il	464
6	CO	Me	pirazin-2-il	416
7	CO	Me	2,3-Cl ₂ -piridin-5-il	482
8	CO	Me	2-Cl-6-Me-piridin-4-il	462
9	CO	Me	3-Me-tien-2-il	434
10	CO	Me	3-Me-fur-2-il	418
11	CO	Me	2-CN-piridin-5-il	440
12	CO	Me	2-NO ₂ -tiazol-4-il	477
13	CO	Me	(CH ₂) ₅ C ₆ H ₅	483
14	CO	Me	(CH ₂) ₂ CONH(4-MeO-C ₆ H ₄)	514
15	CO	Me	ciclopent-1-en-1-il	403
16	CO	Me	(CH ₂) ₇ COC ₆ H ₅	540
17	CO	Me	4- <i>tert</i> -butil-ciclohexil	476
18	CO	Me	2-Me-4,5,6,7-F ₄ -benzofur-3-il	539
19	CO	Me	(CH ₂) ₃ (3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃)	516
20	CO	Me	(CH ₂) ₃ CONH(C ₆ H ₅)	499
21	CO	Me	(CH ₂) ₂ S(benzotiazol-2-il)	530
22	CO	Me	(CH ₂) ₃ CONH(2-CN-C ₆ H ₄)	524
23	CO	Me	(CH ₂)(1-fenil-5-metil-imidazol-4-il)	508
24	CO	Me	CH ₂ (adamant-1-il)	486
25	CO	Me	(CH ₂) ₃ (1-Me-1,2-dhidroisoquinolin-1-on-3-il)	537
26	CO	Me	CH ₂ (4-hidroxi-ftalazin-1-il)	496
27	CO	Me	CH ₂ (1-Me-ciclohexil)	448

28	CO	Me	CH ₂ (indan-2-yl)	468
29	CO	Me	3-F-4-NO ₂ -C ₆ H ₃	476
30	CO	Me	CH ₂ NH(C ₆ H ₅)	443
31	CO	Me	(CH ₂) ₃ NO ₂	453
32	CO	Me	2-Cl-pyridin-4-yl	448
33	CO	Me	(CH ₂) ₃ NHCOCF ₃	517
34	CO	Me	CH ₂ (2-Me-3-NO ₂ -C ₆ H ₃)	486
35	CO	Me	CH ₂ (3,5-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃)	488
36	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (4-EtO-C ₆ H ₄)	497
37	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (5-F-indol-3-yl)	510
38	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃)	513
39	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (3,4,5-(MeO) ₃ -C ₆ H ₂)	543
40	CO	CH ₂ CH=CH ₂	(CH ₂) ₃ COC ₆ H ₅	509
41	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (indol-3-yl)	492
42	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (3,4-methylenedioxy-C ₆ H ₃)	497
43	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (4-I-C ₆ H ₄)	579
44	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (4-OCF ₃ -C ₆ H ₄)	537
45	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (3-Me-4-MeO-C ₆ H ₃)	497
46	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃)	527
47	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (3-CF ₃ -4-F-C ₆ H ₃)	539
48	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (benzthien-3-yl)	509
49	CO	CH ₂ CH=CH ₂	(CH ₂) ₃ (3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)	550
50	CO	CH ₂ CH=CH ₂	(CH ₂) ₃ CO(thien-2-yl)	515
51	CO	CH ₂ CH=CH ₂	(CH ₂) ₃ (4-Me-C ₆ H ₄)	495
52	CO	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (5-MeO-indol-3-yl)	522
53	S(O) ₂	Me	2-OCF ₃ -C ₆ H ₄	533
54	S(O) ₂	Me	3-NO ₂ -4-Cl-C ₆ H ₃	528
55	S(O) ₂	Me	2,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃	517
56	S(O) ₂	Me	2,5-Cl ₂ -thien-3-yl	523
57	S(O) ₂	Me	2-Cl-5-CF ₃ -C ₆ H ₃	551

* [benzthien-3-yl = benzotien-3-il; methylenedioxy = metilendioxi]