

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



02 117198 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02117198 02232203 Folios: 10
Fecha (ADM): 2002-12-30 14:23:44
Trámite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: Lichtstrasse 35

Nacionalidad o Domicilio: CH -4056 Basilea,
Suiza.

Lugar de Constitución : Suiza

Teléfono: 41613241111 Fax: 41613227532

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **IGNACIO ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: escobaru@elsitio.net.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 2.886.770 T.P 12772

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/07941 Fecha Julio 10, 2001

Publicación Internacional No. WO 02/04420 A1 Fecha Enero 17, 2002

6 TÍTULO (54) COMPUESTOS DE PIPERIDINA PARA USO COMO INHIBIDORES DE CCR-3

6 Clasificación Internacional (51)

C 07 ; A61K 31/445

7 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

REINO UNIDO

REINO UNIDO

(32) Fecha

Julio 12, 2000

Septiembre 22, 2000

(31) Número de Solicitud

0017174.4

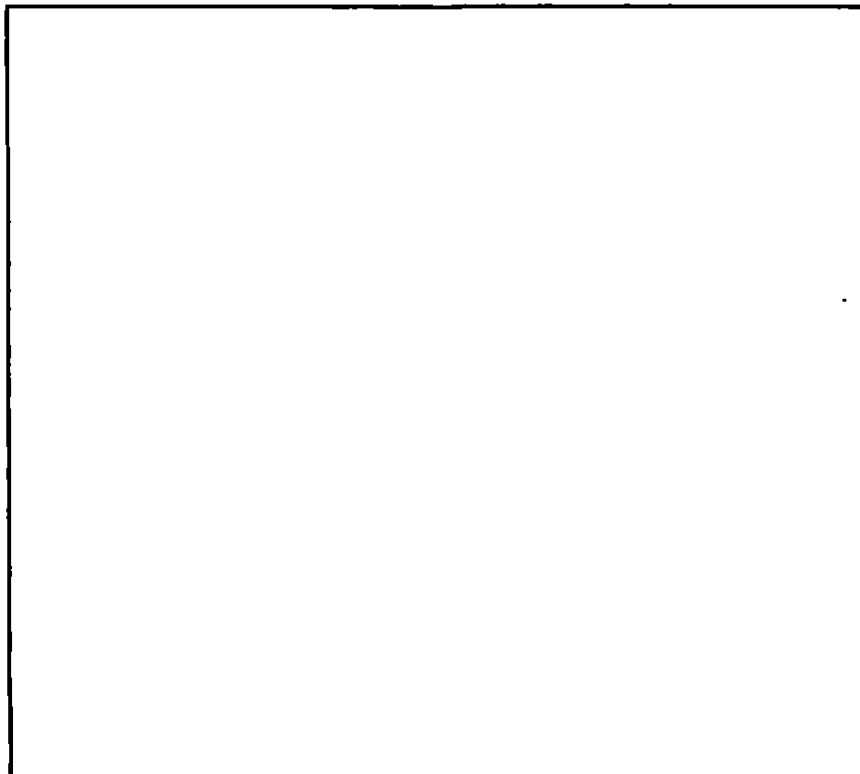
0023326.2

9 Comprobante de pago No. 02 - 84.557

Fecha Diciembre 18, 2002

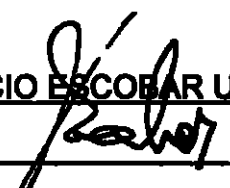
- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica Prot. 17.398
- ☐ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ 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 de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 S Ilcito la concesión de la patente

NOMBRE: IGNACIO ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 2.886.770 de Bogotá T.P. 12.772

As. 2513/PCT

ANEXOS**INVENTORES**

- 1.) **TREVOR JOHN HOWE**
(Horsham, West Sussex RH12 5AB, Reino Unido);
- 2.) **GURDIP BHALAY**
(Horsham, West Sussex RH12 5AB, Reino Unido);
- 3.) **DARREN MARK LE GRAND**
(Horsham, West Sussex, RG12 5AB, Reino Unido);
- 4.) **THOMAS STORZ**
(Thousand Oaks, CA 91320, Estados Unidos de América).

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
NOVARTIS AG, sociedad constituida de
conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el
otorgamiento de Patente para la invención titulada
**"COMPUESTOS DE PIPERIDINA PARA USO
COMO INHIBIDORES DE CCR-3 "**.

Clase: C 07



IGNACIO ESCOBAR URIBE

C.C. 2.886.770 de Bogotá

T.P . 12.772

2513



④

CÓDIGO DE REGISTRO :

Industria y Comercio**DEPENDENCIA**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

FECHA ORIGINAL DE REGISTRO : 02-12-2002
 FECHA : 02-DIC-2002

Radiación : 02117196 CORREGIDA

Folios: 10

Fecha (ACB): 2002-12-30 14:38:44

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NOCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DESCRIPCION	TIPO REG	FECHA	CANTIDAD	VALOR REG	VALOR REG	VALOR REG
DESCRIPCION DE LA INVENCIÓN	REGISTRAR	02-12-2002	1	747.174	747.174	7.557.110,00

CÓDIGO DE REGISTRO :

DESCRIPCION	CANTIDAD	VALOR REG
-------------	----------	-----------

1 REGISTRO DE INVENCIÓN

1 TRÁMITE DE SOL. DE PATENTE DE IN

747.174

TOTAL :

+

747.174

CON: TRÁMITE DE SOL. DE PATENTE DE IN

RESPONSABLE :

FECHA DE EMISIÓN AL EXTERIOR :

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

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP 0 1 / 0 7 9 4 1
International Application No.(10.07.2001)
International Filing Date 10 JUL 2001EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name of receiving Office and "PCT International Application"Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4-31508A/HO 32Box No. I TITLE OF INVENTION
Organic Compounds

Box No. II APPLICANT

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Novartis AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
CH☐ This person is also inventor

Telephone No. +41 61 324 11 11

Facsimile No. +41 61 322 76 32

Teleprinter No.

State (that is, country) of nationality: CH

State (that is, country) of residence: CH

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Novartis-Erfindungen
Verwaltungsgesellschaft m.b.H.
Brunner Strasse 59
1230 Vienna
AT

This person is:

☒ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality: AT

State (that is, country) of residence: AT

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

BECKER, Konrad
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
CH

Telephone No. +41 61 324 11 11

Facsimile No. +41 61 322 76 32

Teleprinter No.

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III		FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) H WE, Trevor John 65 Cowley Road, Mortlake London SW14 8QD GB		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality: GB		State (that is, country) of residence: GB	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) BHALAY, Gurdip 61 Bamborough Close Southwater Horsham, West Sussex RH13 7XG GB		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality: GB		State (that is, country) of residence: GB	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) LE GRAND, Darren Mark 8 Ropeland Way Horsham, West Sussex, RG12 5NY GB		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality: GB		State (that is, country) of residence: GB	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) ST RZ, Thomas Feldstrasse 112 4123 Allschwil CH		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality: DE		State (that is, country) of residence: CH	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.			

Box No.V DESIGNATION OF STATES

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (mark the applicable check-boxes; at least one must be marked):

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☐ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☐ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH and LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line).....

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | |
|---|---|
| ☐ AE United Arab Emirates | ☐ LC Saint Lucia |
| ☐ AG Antigua and Barbuda | ☐ LK Sri Lanka |
| ☐ AL Albania | ☐ LR Liberia |
| ☐ AM Armenia | ☐ LS Lesotho |
| ☐ AT Austria | ☐ LT Lithuania |
| ☐ AU Australia | ☐ LU Luxembourg |
| ☐ AZ Azerbaijan | ☐ LV Latvia |
| ☐ BA Bosnia and Herzegovina | ☐ MA Morocco |
| ☐ BB Barbados | ☐ MD Republic of Moldova |
| ☐ BG Bulgaria | ☐ MG Madagascar |
| ☐ BR Brazil | ☐ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| ☐ BY Belarus | ☐ MN Mongolia |
| ☐ BZ Belize | ☐ MW Malawi |
| ☐ CA Canada | ☐ MX Mexico |
| ☐ CH and LI Switzerland and Liechtenstein | ☐ MZ Mozambique |
| ☐ CN China | ☐ NO Norway |
| ☐ CR Costa Rica | ☐ NZ New Zealand |
| ☐ CU Cuba | ☐ PL Poland |
| ☐ CZ Czech Republic | ☐ PT Portugal |
| ☐ DE Germany | ☐ RO Romania |
| ☐ DK Denmark | ☐ RU Russian Federation |
| ☐ DM Dominica | ☐ SD Sudan |
| ☐ DZ Algeria | ☐ SE Sweden |
| ☐ EE Estonia | ☐ SG Singapore |
| ☐ ES Spain | ☐ SI Slovenia |
| ☐ FI Finland | ☐ SK Slovakia |
| ☐ GB United Kingdom | ☐ SL Sierra Leone |
| ☐ GD Grenada | ☐ TJ Tajikistan |
| ☐ GE Georgia | ☐ TM Turkmenistan |
| ☐ GH Ghana | ☐ TR Turkey |
| ☐ GM Gambia | ☐ TT Trinidad and Tobago |
| ☐ HR Croatia | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☐ HU Hungary | ☐ UA Ukraine |
| ☐ ID Indonesia | ☐ UG Uganda |
| ☐ IL Israel | ☐ US United States of America |
| ☐ IN India | ☐ UZ Uzbekistan |
| ☐ IS Iceland | ☐ VN Viet Nam |
| ☐ JP Japan | ☐ YU Yugoslavia |
| ☐ KE Kenya | ☐ ZA South Africa |
| ☐ KG Kyrgyzstan | ☐ ZW Zimbabwe |
| ☐ KP Democratic People's Republic of Korea | |
| ☐ KR Republic of Korea | |
| ☐ KZ Kazakhstan | |

Check-box reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☐ CO Colombia
- ☐ EC Ecuador

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box *If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. If, in any of the Boxes, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No. ..." [indicate the number of the Box] and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

- (i) If more than two persons are involved as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;
 - (ii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;
 - (iii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;
 - (iv) If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;
 - (v) If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;
 - (vi) If, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI;
 - (vii) If, in Box No. VI, the earlier application is an ARIPO application: in such case, write "Continuation of Box No. VI", specify the number of the item corresponding to that earlier application and indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed.
2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.
3. If the applicant claims, in respect of any designated Office, the benefits of provisions of the national law concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty: in such case, write "Statement concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty" and furnish that statement below.

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria)
US (USA)

Continuation of Box No. III

Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. is applicant for AT (Austria) only.

Box No. VI PRIORITY CLAIM					☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box
Filing Date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:			
		national application: country	regional application: regional Office	international application: receiving Office	
item (1) 12 July 2000 (12.07.00)	0017174.4	GB			
item (2) 22 September 2000 (22.09.00)	0023326.2	GB			
item (3)					

☐ The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as item(s):

* Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(II)). See Supplemental Box.

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY		
Choice of International Searching Authority (ISA) (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used): ISA/	Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority): Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)	

Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING	
This international application contains the following number of sheets: request : 5 description (excluding sequence listing part) : 32 claims : 8 abstract : 1 drawings : 0 sequence listing part of description : 0 Total number of sheets : 44	This international application is accompanied by the item(s) marked below: 1. ☒ fee calculation sheet 2. ☒ separate signed power of attorney 3. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36671 + 37586 4. ☐ statement explaining lack of signature 5. ☒ priority document(s) identified in Box No VI as item(s): 2 (2) 6. ☐ translation of international application into (language): 7. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material 8. ☐ nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form 9. ☐ other (specify):
Figure of the drawings which could accompany the abstract: —	Language of filing of the international application: English

Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT	
Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request)	
In the name of the applicants The representative  BECKER, Konrad, AV 36671 + 37586	

For receiving Office use only		2. Drawings: ☐ received ☐ not received:
1. Date of actual receipt of the purported international application:	10 JUL 2001 (10.07.01)	
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA/	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

For International Bureau use only	
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:	
Form PCT/RO/101 (last sheet) (July 1998; reprint January 2001)	
See Notes to the request form	

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 January 2002 (17.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/04420 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 211/32,
401/06, 405/06, 417/06, A61K 31/4545, A61P 37/08,
29/00

Thomas [DE/CH]; Feldstrasse 12, CH-4123 Allschwil
(CH).

(21) International Application Number: PCT/EP01/07941

(74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate
Intellectual Property, Patent & Trademark Department,
CH-4002 Basel (CH).

(22) International Filing Date: 10 July 2001 (10.07.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0017174.4 12 July 2000 (12.07.2000) GB
0023326.2 22 September 2000 (22.09.2000) GB

(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.

(71) Applicant (*for all designated States except AT, US*): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).

(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).

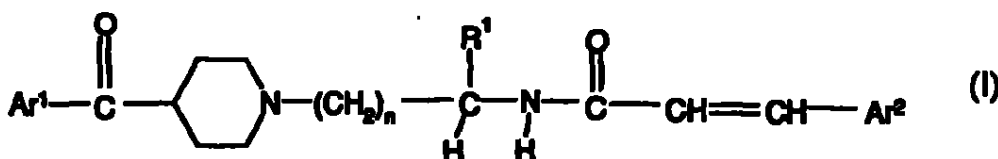
(71) Applicant (*for AT only*): NOVARTIS-ERFINDUNGEN
VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT];
Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limits for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): HOWE, Trevor,
John [GB/GB]; 65 Cowley Road, Mortlake, London SW14
8QD (GB). BHALAY, Gurdip [GB/GB]; 61 Bamborough
Close, Southwater, Horsham, West Sussex RH13 7XG
(GB). LE GRAND, Darren, Mark [GB/GB]; 8 Ropeland
Way, Horsham, West Sussex RG12 5NY (GB). STORZ,

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.

(54) Title: PIPERIDINE COMPOUNDS FOR USE AS CCR-3 INHIBITORS



(57) Abstract: Compounds of formula (I) in free or salt form, where Ar¹ is phenyl substituted by one or more halogen atoms, Ar² is phenyl or naphthyl which is unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from halogen, cyano, hydroxy, nitro, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₁-C₆-alkoxy or C₁-C₆-alkoxycarbonyl, R¹ is hydrogen or C₁-C₆-alkyl optionally substituted by hydroxy, C₁-C₆-alkoxy, acyloxy, N(R²)R³, halogen, carboxy, C₁-C₆-alkoxycarbonyl, -CON(R⁴)R⁵ or by a monovalent cyclic organic group, R² and R³ are each independently hydrogen or C₁-C₆-alkyl, or R² is hydrogen and R³ is acyl or -SO₂R⁶, or R² and R³ together with the nitrogen atom to which they are attached denote a 5- or 6-membered heterocyclic group, R⁴ and R⁵ are each independently hydrogen or C₁-C₆-alkyl, or R⁴ and R⁵ together with the nitrogen atom to which they are attached denote a 5- 6-membered heterocyclic group, R⁶ is C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-haloalkyl, or phenyl optionally substituted by C₁-C₆-alkyl, and n is 1, 2, 3, or 4, with the proviso that when Ar¹ is p-chlorophenyl and R¹ is hydrogen, Ar² is not phenyl or p-nitrophenyl. The compounds are useful as pharmaceuticals.



WO 02/04420 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

and Application Note

PCT/EP 01/07941

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

2. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7	C07D211/32	C07D401/06	C07D405/06	C07D417/06	A61K31/4545
	A61P37/08	A61P29/00			

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS MARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 00 58305 A (BAXTER ANDREW ; ROBERTS BRYAN (GB); BROUGH STEPHEN (GB); KINDON NIC) 5 October 2000 (2000-10-05) compounds 122, 124, claims 1, 3-8	1-5, 7-12
X	WO 00 29377 A (HOFFMANN LA ROCHE) 25 May 2000 (2000-05-25) examples 2 and 3, claim 1	1-12
A	WO 99 04794 A (OATES BRYAN ; FINKE PAUL E (US); MACCOSS MALCOLM (US); MERCK & CO I) 4 February 1999 (1999-02-04) p. 51	1, 9-11
A	WO 00 35454 A (DU PONT PHARM CO) 22 June 2000 (2000-06-22) Table 1	1, 9-11

-/-

Y Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in 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 document but published on or after the international filing date

7. document which may show double on priority claims) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

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

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

*** Later documents 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.**

*** 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 considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"2" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 November 2001

Date of meeting of the international research report

30/11/2001

Name and mailing address of the NRA
European Patent Office, P.O. 5818 Palmdale 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Diederer, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/EP 01/07941

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PONATH P D: "CHEMOKINE RECEPTOR ANTAGONISTS: NOVEL THERAPEUTICS FOR INFLAMMATION AND AIDS" EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, ASHLEY PUBLICATIONS LTD., LONDON, GB, vol. 7, no. 1, January 1998 (1998-01), pages 1-18, XP000882089 ISSN: 1354-3784 the whole document	1,9-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/07941

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0058305 A	05-10-2000	AU 4157500 A WO 0058305 A1	16-10-2000 05-10-2000
WO 0029377 A	25-05-2000	AU 1045900 A BR 9915403 A DE 19955340 A1 WO 0029377 A1 EP 1131291 A1 FR 2785902 A1 GB 2343891 A , B US 6140344 A	05-06-2000 14-08-2001 31-05-2000 25-05-2000 12-09-2001 19-05-2000 24-05-2000 31-10-2000
WO 9904794 A	04-02-1999	AU 8576098 A EP 1003514 A1 WO 9904794 A1 US 6136827 A	16-02-1999 31-05-2000 04-02-1999 24-10-2000
WO 0035454 A	22-06-2000	AU 1940600 A AU 2057200 A AU 2482100 A AU 3126600 A AU 3126700 A EP 1140086 A1 EP 1140087 A1 NO 20012977 A WO 0035449 A1 WO 0035451 A1 WO 0035452 A1 WO 0035453 A1 WO 0035454 A1	03-07-2000 03-07-2000 03-07-2000 03-07-2000 03-07-2000 10-10-2001 10-10-2001 20-08-2001 22-06-2000 22-06-2000 22-06-2000 22-06-2000 22-06-2000

PCT

CHAPTER II

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand for international preliminary examination

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">International application No.</td> <td style="width: 50%;">PCT/EP 01/07941</td> </tr> <tr> <td>Applicant's or agent's file reference</td> <td>4-31508A/HO 32</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Applicant Novartis AG et al.</td> </tr> </table>	International application No.	PCT/EP 01/07941	Applicant's or agent's file reference	4-31508A/HO 32	Applicant Novartis AG et al.		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="height: 100px; vertical-align: top;"> For International Preliminary Examining Authority use Date stamp of the IPEA </td> </tr> </table>	For International Preliminary Examining Authority use Date stamp of the IPEA									
International application No.	PCT/EP 01/07941																
Applicant's or agent's file reference	4-31508A/HO 32																
Applicant Novartis AG et al.																	
For International Preliminary Examining Authority use Date stamp of the IPEA																	
Calculation of prescribed fees <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 40%;">1. Preliminary examination fee</td> <td style="width: 20%; text-align: right;">EUR 1533.-</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">P</td> <td style="width: 30%;"></td> </tr> <tr> <td>2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)</td> <td style="text-align: right;">EUR 147.-</td> <td style="text-align: center;">H</td> <td></td> </tr> <tr> <td>3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box</td> <td style="text-align: right;">EUR 1680.-</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">TOTAL</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		1. Preliminary examination fee	EUR 1533.-	P		2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)	EUR 147.-	H		3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	EUR 1680.-				TOTAL		
1. Preliminary examination fee	EUR 1533.-	P															
2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)	EUR 147.-	H															
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	EUR 1680.-																
	TOTAL																
Mode of Payment <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> ☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below) ☐ cheque ☐ postal money order ☐ bank draft </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> ☐ cash ☐ revenue stamps ☐ coupons ☐ other (specify): </td> </tr> </table>		☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below) ☐ cheque ☐ postal money order ☐ bank draft	☐ cash ☐ revenue stamps ☐ coupons ☐ other (specify):														
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below) ☐ cheque ☐ postal money order ☐ bank draft	☐ cash ☐ revenue stamps ☐ coupons ☐ other (specify):																
Deposit Account Authorization (<i>this mode of payment may not be available at all IPEAs</i>) The IPEA / EP ☒ is hereby authorized to charge the total fees indicated above to my deposit account. ☒ (<i>this check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit</i>) is hereby authorized to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above to my deposit account. Novartis AG  Annette Wanner Patent and Trademark Administrator  Hans-Rudolf Haus Patent and Trademark Administrator																	
<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">2811 0031</td> <td style="width: 30%;">18.01.2002</td> <td style="width: 40%;"></td> </tr> <tr> <td>Deposit Account Number</td> <td>Date (day/month/year)</td> <td>Signature</td> </tr> </table>		2811 0031	18.01.2002		Deposit Account Number	Date (day/month/year)	Signature										
2811 0031	18.01.2002																
Deposit Account Number	Date (day/month/year)	Signature															

Aktenexemplar 1c

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
------------------------	---------------------------

Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 4-31608A/HO 32	
International application No. PCT/EP 01/07941	International filing date (day/month/year) 10 July 2001 (10.07.01)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 12 July 2000 (12.07.00)	
Title of invention PIPERIDINE COMPOUNDS FOR USE AS CCR-3 INHIBITORS			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No.: +4161 324 11 11 Facsimile No.: +4161 322 75 32 Teleprinter No.:	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT			
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) HOWE, Trevor John 65 Cowley Road, Mortlake London SW14 8QD GB			
State (that is, country) of nationality: GB		State (that is, country) of residence: GB	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

BHALAY, Gurdip
61 Bamborough Close
Southwater
Horsham, West Sussex RH13 7XG
GB

State *(that is, country)* of nationality:

GB

State *(that is, country)* of residence:

GB

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

LE GRAND, Darren Mark
8 Ropeland Way
Horsham, West Sussex, RG12 5NY
GB

State *(that is, country)* of nationality:

GB

State *(that is, country)* of residence:

GB

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

STORZ, Thomas
Feldstrasse 112
4123 Allschwil
CH

State *(that is, country)* of nationality:

DE

State *(that is, country)* of residence:

CH

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative

and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.

☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.

☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

BECKER, Konrad
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
CH

Telephone No.:
+4161 324 11 11

Facsimile No.:
+4161 322 75 32

Teleprinter No.:

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34

the claims ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☐ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This checkbox may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.

☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☒ which is the language of publication of the international application.

☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)* excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Sheet No. 4

International application No.
PCT/EP 01/07041

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

For International Preliminary
Examining Authority use only

			received	not received
1.	translation of international application	: sheets	☐	☐
2.	amendments under Article 34	: sheets	☐	☐
3.	copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19	: sheets	☐	☐
4.	copy (or, where required, translation) of statement under Article 19	: sheets	☐	☐
5.	letter	: sheets	☐	☐
6.	other (specify)	: sheets	☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 4. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ separate signed power of attorney | 5. ☐ nucleotide and or amino acid sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any. | 6. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative

H. Becker

18.01.2002

BECKER, Konrad, AV 38671 + 37586

For International Preliminary Examining Authority use only

- Date of actual receipt of DEMAND:
- Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):
- ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.
 ☐ The applicant has been informed accordingly.
- ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
- ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PC 21.4/2002 CSM
4-31508A/HO 32

CSM

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

P + TM Dept.

25 Feb. 2002

PCT

App. No.	M/D	F/L	PS/TS
A-01801			

To:

BECKER, Konrad
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

RECEIVED 27 FEB 2002

Date of mailing
(day/month/year) 21/02/2002

Applicant's or agent's file reference

4-31508A/HO 32 PCT

REPLY DUE

within 2 / 00 months/days
from the above date of mailing

International application No.

PCT/EP 01/07941

International filing date (day/month/year)

10/07/2001

Priority date (day/month/year)

12/07/2000

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

G07D211/32

Applicant

NOVARTIS AG et al.

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- 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 Rule 66.2(a)(II) 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

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4. For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4bis. For an informal communication with the examiner, see Rule 66.8.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 12/11/2002

Name and mailing address of the IPEA/

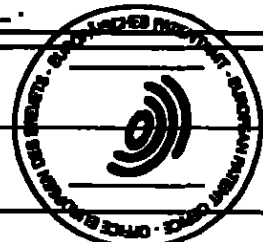


European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

Examiner

Formalities officer
(incl. extension of time limits)
Tel. (+49-89) 2399 2828



WRITTEN OPINION

International application No. PCT/EP 01/07941

I. Basis of the opinion

1. The basis of this written opinion is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability

2. The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the international preliminary examination (Article 34 (4) (a) (i) (ii) PCT; see also international search report) in respect of:

- 2.1 Applications having an unnecessary plurality of independent claims (generally not more than 1 independent claim in the same category is necessary; Article 6 PCT);

- 2.2 unsearched subject-matter (Article 17 (2) (a), Rule 66.1 (e) PCT), e.g.

- 2.2.1 claimed subject-matter under Rule 39.1 PCT,

- 2.2.2 applications where the description, the claims, or the drawings fail to comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful search could have been carried out;

- 2.3 claimed subject-matter under Rule 67.1 PCT.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, Inventive step or Industrial applicability

3. To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as claimed in at least one of the independent claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step.

4. If amendments are filed, the Applicant must comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis in the originally filed application of the amendments made (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments will not be taken into consideration for the establishment of international preliminary examination. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unjustified plurality of independent claims no examination of any of the claims will be carried out.



Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland
Tel: +41 61 324 44 53
Fax: +41 61 322 75 32

International Bureau of WIPO
PCT Receiving Office Section
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20
Switzerland

November 27, 2002

Your Ref:

Our Ref:
HA

Case: 4-31508A/HO 32
International Application No. PCT/EP 01/07941

Ladies and Gentlemen

Please be informed of a change of address of the following inventor and applicant (for the United States of America only):

new address: HOWE, Trevor John
Novartis Horsham Research Centre
Wimblehurst Road
Horsham, West Sussex RH12 5AB
GB

Yours very truly

In the name of the applicant
The representative

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'GROS', written over the text 'The representative'.

GROS, Florent GA 36671

27

Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland
Tel: +41 61 324 44 53
Fax: +41 61 322 75 32



International Bureau of WIPO
PCT Receiving Office Section
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20
Switzerland

November 27, 2002

Your Ref:

Our Ref:
HA

Case: 4-31508A/HO 32
International Application No. PCT/EP 01/07941

Ladies and Gentlemen

Please be informed of a change of address of the following inventor and applicant (for the United States of America only):

new address: BHALAY, Gurdip
Novartis Horsham Research Centre
Wimblehurst Road
Horsham, West Sussex RH12 5AB
GB

Yours very truly

In the name of the applicant
The representative

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'G. Bhalay', written over a horizontal line.

GROS, Florent GA 36671

Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland
Tel: +41 61 324 44 53
Fax: +41 61 322 75 32



International Bureau of WIPO
PCT Receiving Office Section
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20
Switzerland

November 27, 2002

Your Ref:

Our Ref:
HA

Case: 4-31508A/HO 32
International Application No. PCT/EP 01/07941

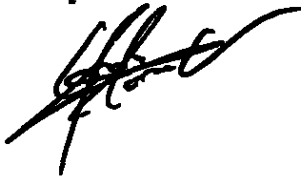
Ladies and Gentlemen

Please be informed of a change of address of the following inventor and applicant (for the United States of America only):

new address: LE GRAND, Darren Mark
Novartis Horsham Research Centre
Wimblehurst Road
Horsham, West Sussex RH12 5AB
GB

Yours very truly

In the name of the applicant
The representative

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'GROS' followed by a stylized flourish.

GROS, Florent GA 36671

Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland
Tel: +41 61
Fax: +41 61



International Bureau of WIPO
PCT Receiving Office Section
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20
Switzerland

December 4, 2002

Your Ref:

Our Ref:

Case: 4-31508/HO 32
International Application No. PCT/EP 01/07941

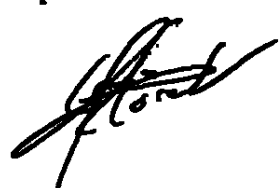
Ladies and Gentlemen

Please be informed of a change of address of the following inventor and applicant (for the United States of America only):

new address: STORZ Thomas
1724 Blue Canyon Road
Thousand Oaks, CA 91320
U.S.A.

Yours very truly

In the name of the applicant
The representative

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Gros'.

GROS, Florent GA 36671

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT artículo 36 y regla 70)

Referencia del solicitante o agente 4-31508A/HO 32	PARA PROSEGUIR Ver notificación de la transmisión del examen preliminar Internacional (formato PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/EP 01/07941	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 10/07/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 12/07/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D211/32		
Solicitante NOVARTIS AG et al.		

1. Este examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional y es transmitida al solicitante de acuerdo con el artículo 36. 2. Este INFORME consiste de un total de 2 páginas, incluyendo esta hoja. ___ Este informe también está acompañado por ANEXOS, esto es hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos, los cuales han sido modificados y son la base para este informe y/o hojas que contienen rectificaciones presentadas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT). Estos anexos consisten en un total de ___ hojas.
3. Este informe contiene indicaciones que se relacionan con los siguientes puntos: I. <u> X </u> Base del Informe II. <u> </u> Prioridad III. <u> </u> El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial IV. <u> </u> Falta de unidad de invención V. <u> X </u> Declaración motivada bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración VI. <u> </u> Ciertos documentos citados VII. <u> </u> Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII. <u> </u> Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 21/01/2002	Fecha en que se completó este informe 30/05/2002
Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Oficial autorizado VERHULST W Teléfono: +49 89 2399 2828

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP 01/07941

I. BASE DEL INFORME

La base de este informe del examen preliminar internacional es la solicitud como fue presentada originalmente.

V. Declaración motivada bajo la Regla 66.2 (a) (ii) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera que la invención como es definida en por lo menos algunas de las reivindicaciones no aparenta cumplir los criterios mencionados en el Artículo 33 (1) PCT, esto es, no aparenta ser novedosa y/o tener nivel inventivo (ver informe de búsqueda internacional, especialmente los documentos citados X y/o Y, y las referencias de las reivindicaciones correspondientes).

PATENT COOPERATION TREATY

P + TM Dept.			
- 6. Juni 2002			
APPL	M/D	F/L	PS/TS
Kopien:			

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

RECEIVED '0 JUN 2002

PCT

To:

BECKER, Konrad
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

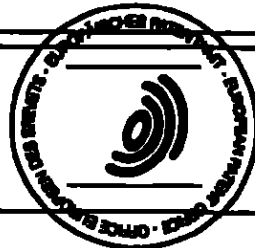
Applicant's or agent's file reference 4-31508A/RO 32		Date of mailing (day/month/year) 04/06/2002	
IMPORTANT NOTIFICATION			
International application No. PCT/EP 01/ 07941	International filing date (day/month/year) 10/07/2001	Priority date (day/month/year) 12/07/2000	
Applicant NOVARTIS AG et al.			

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER
The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer KAUFMANN S B Tel. (+49-89) 2399 2828
---	---



PATENT COOPERATION TREATY
PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 34 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 4-31508A/HO 32	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/EP 01/ 07941	International filing date (day/month/year) 10/07/2001	Priority date (day/month/year) 12/07/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D211/32		
Applicant NOVARTIS AG 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 34.
2. This REPORT consists of a total of 2 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 consists 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 21/01/2002	Date of completion of this report 30/05/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No PCT/EP 01/07941

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

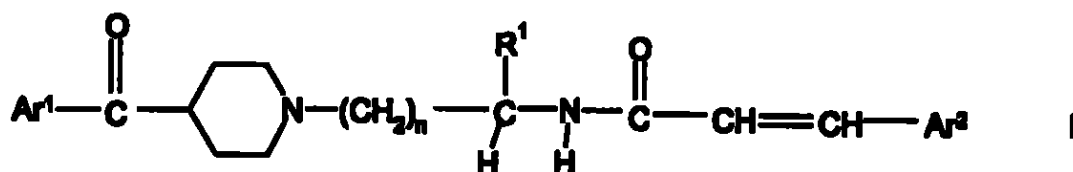
V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

COMPUESTOS DE PIPERIDINA PARA US COMO INHIBIDORES DE CCR-3

Esta invención se refiere a compuestos orgánicos, y a su preparación, a su uso como productos farmacéuticos.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la
5 fórmula:



10

en forma libre o de sal, en donde:

Ar^1 es fenilo sustituido por uno o más átomos de halógeno,

Ar^2 es fenilo o naftilo que está insustituido o sustituido
por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno,
15 ciano, hidroxilo, nitro, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,
haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 áto-
mos de carbono, o alcoxicarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^1 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono op-
cionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos
20 de carbono, aciloxilo, $-\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^3$, halógeno, carboxilo, alcoxi-
carbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-\text{CON}(\text{R}^4)\text{R}^5$ o por un grupo
orgánico cíclico monovalente,

R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo
de 1 a 8 átomos de carbono, o R^2 es hidrógeno y R^3 es acilo o -
25 SO_2R^6 , ó R^2 y R^3 , junto con el átomo de nitrógeno con el que es-

tán unidos, denotan un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros,

R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, denotan un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros,

R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o fenilo opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y n es 1, 2, 3, ó 4,

con la condición de que cuando Ar^1 es p-clorofenilo, y R^1 es hidrógeno, Ar^2 no sea fenilo o p-nitrofenilo.

Los términos utilizados en la memoria descriptiva tienen los siguientes significados.

"Alquilo de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota alquilo de 1 a 8 átomos de carbono de cadena recta o ramificada que puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo recto o ramificado, hexilo recto o ramificado, heptilo recto o ramificado, u octilo recto o ramificado. De preferencia, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

"Alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono de cadena recta o ramificada que puede ser, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo normal, isopropoxilo, butoxilo normal, isobutoxilo, butoxilo secundario, butoxilo terciario, pentoxilo

recto o ramificado, hexiloxilo recto o ramificado, heptiloxilo recto o ramificado, u octiloxilo recto o ramificado. De preferencia, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono es alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

5 "Haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota alquilo de 1 a 8 átomos de carbono como se definió anteriormente en la presente, sustituido por uno o más átomos de halógeno, de preferencia 1, 2, ó 3 átomos de halógeno.

10 "Acilo" como se utiliza en la presente, denota alquilcarbonilo, por ejemplo alquilcarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, en donde alquilo de 1 a 8 átomos de carbono puede ser uno de los grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono mencionados anteriormente en la presente, opcionalmente sustituido por uno o
15 más átomos de halógeno; cicloalquilcarbonilo, por ejemplo cicloalquilcarbonilo de 3 a 8 átomos de carbono en donde cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono puede ser, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclo-octilo; heterociclicarbonilo de 5 ó 6 miembros que
20 tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre en el anillo, tales como furilcarbonilo o piridilcarbonilo; arilcarbonilo, por ejemplo arilcarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono, tal como benzoílo; o aralquilcarbonilo, por ejemplo arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilcarbonilo
25 de 1 a 4 átomos de carbono, tal como bencilcarbonilo o fenile-

tilcarbonilo. De preferencia acilo es alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono.

"Aciloxilo", como se utiliza en la presente, denota alquilcarboniloxilo, por ejemplo alquilcarboniloxilo de 1 a 8 átomos de carbono, en donde alquilo de 1 a 8 átomos de carbono puede ser uno de los grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono mencionados anteriormente en la presente, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; cicloalquilcarboniloxilo, por ejemplo cicloalquilcarboniloxilo de 3 a 8 átomos de carbono, en donde cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono puede ser, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclo-octilo; heterociclilcarboniloxilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre en el anillo, tal como furilcarboniloxilo o piridilcarboniloxilo; arilcarboniloxilo, por ejemplo arilcarboniloxilo de 6 a 10 átomos de carbono, tal como benzoiloxilo; o aralquilcarboniloxilo, por ejemplo arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilcarboniloxilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como bencilcarboniloxilo o feniletilcarboniloxilo. De preferencia aciloxilo es alquilcarboniloxilo de 1 a 4 átomos de carbono. "Halógeno", como se utiliza en la presente, puede ser flúor, cloro, bromo, o yodo; de preferencia es flúor, cloro, o bromo.

En Ar¹, el grupo fenilo puede ser estar sustituido por 1,

2, ó 3, de preferencia 1 ó 2 átomos de halógeno, de preferencia seleccionados a partir de átomos de flúor y cloro. Cuando hay un sustituyente de halógeno, de preferencia es ~~para~~ para el grupo carbonilo indicado. Cuando hay 2 ó 3 sustituyentes de halógeno, de preferencia uno es ~~para~~ para el grupo carbonilo indicado, y cuando menos un de los otros es ~~orto~~ para el grupo carbonilo indicado.

Ar² como fenilo sustituido puede estar, por ejemplo, sustituido por 1, 2, 3, 4, ó 5, de preferencia por 1, 2, ó 3 de los sustituyentes anteriormente mencionados. Ar² puede ser, por ejemplo, fenilo monosustituido, en donde el sustituyente, de preferencia halógeno, ciano, nitro, o alcóxilo de 1 a 4 átomos de carbono, es de preferencia ~~orto~~ o ~~meta~~ para el grupo -CH=CH- indicado. Ar² puede ser alternativamente, por ejemplo, fenilo disustituido, en donde los sustituyentes de preferencia se seleccionan a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, alcóxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente dos sustituyentes de halógeno (halógeno igual o diferente), dos grupos alcóxilo de 1 a 4 átomos de carbono, dos grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, dos grupos haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un halógeno y un ciano, un halógeno y un alcóxilo de 1 a 4 átomos de carbono, un halógeno y un nitro, un halógeno y un hidroxilo, un halógeno y un haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un ciano y un alcóxilo de 1 a 4 átomos de

carbono, un hidroxilo y un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un hidroxilo y un grupo alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono. Ar² puede ser de manera alternativa, por ejemplo, fenilo trisustituido, en donde los sustituyentes de preferencia se seleccionan a partir de halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxycarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente tres sustituyentes de halógeno (halógenos iguales o 2 ó 3 halógenos diferentes), o dos alcoxilos de 1 a 4 átomos de carbono, y un halógeno, hidroxilo, o alcoxycarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono. Ar² puede ser de una manera alternativa, por ejemplo, fenilo pentasustituido, en donde los sustituyentes de preferencia son halógeno, especialmente flúor. Los grupos Ar² especialmente preferidos son cianofenilo, en particular meta-cianofenilo, y un fenilo disustituido, en donde un sustituyente es alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, de preferencia orto para el grupo -CH=CH-, y el otro de preferencia para para el grupo alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, es alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, ciano, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

R¹ como alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido es de preferencia alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, especialmente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o metilo o etilo sustituido. Cuando R¹ está sustituido por un grupo orgánico cíclico, este último puede ser un grupo carbocíclico o heterocíclico, por ejemplo un grupo carbo-

cíclico de 3 a 15 átomos de carbono, o un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene uno o más, de preferencia 1, 2, ó 3 heteroátomos del anillo seleccionados a partir del nitrógeno, oxígeno, y azufre. El grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono puede ser, por ejemplo, un grupo cicloalifático que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, de preferencia cicloalquilo de 5 ó 6 átomos de carbono, tal como ciclopentilo, metilciclopentilo, o ciclohexilo. El grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono puede ser de una manera alternativa, por ejemplo, un grupo aromático de 6 a 15 átomos de carbono, tal como fenilo, que está insustituido o sustituido por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, ciano, $-\text{CON}(\text{R}^4)\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ o alquilsulfonilamino de 1 a 8 átomos de carbono, en donde R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente en la presente. El grupo heterocíclico puede tener un átomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre en el anillo, o puede tener dos nitrógenos, o un oxígeno y 1 ó 2 nitrógenos, o un azufre y 1 ó 2 nitrógenos en el anillo. El grupo heterocíclico de preferencia es un grupo aromático heterocíclico, especialmente un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, tal como furilo, imidazolilo, tiazolilo, o piridilo. En los compuestos especialmente preferidos, R^1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, fenilo, o un grupo aromático heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

Los compuestos preferidos de la fórmula I en forma libre o de sal incluyen aquéllos en donde:

Ar¹ es fenilo sustituido por flúor o cloro para el grupo carbonilo indicado, y opcionalmente además sustituido por halógeno orto para el grupo carbonilo indicado,

Ar² es fenilo monosustituido por un sustituyente seleccionado a partir de halógeno, ciano, nitro, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo sustituido por dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y nitro, o fenilo sustituido por 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono,

R¹ es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido por alquilsulfonilamino de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aromático heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos del anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y

n es 1 ó 2.

Los compuestos adicionalmente preferidos de la fórmula I en forma libre o de sal incluyen aquéllos en donde:

Ar¹ es fenilo sustituido por flúor o cloro para el grupo carbonilo indicado,

Ar² es fenilo sustituido orto para el grupo -CH=CH- indicado por alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, y para para el grupo alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono por ciano, halógeno, o alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono,

R¹ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, fenilo, fenilo sustituido por alquilsulfonilamino de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aromático heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y

n es 1.

Los compuestos representados por la fórmula I pueden formar sales de adición de ácido, en particular sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula I incluyen aquellas de los ácidos inorgánicos, por ejemplo de los ácidos halohídricos, tales como ácidos fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, o ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos monocarboxílicos alifáticos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, y ácido butírico; hidroxiaácidos alifáticos tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, o ácido málico; ácidos dicarboxílicos tales como ácido maleico o ácido succíni-

co; ácidos carboxílicos aromáticos, tales como ácidos benzoico, ácidos p-clorobenzoico, ácidos difenilacético, o ácidos trifenilacético; hidroxiaácidos aromáticos tales como ácidos hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácidos 1-hidroxinaftalen-2-carboxílico, o ácido 3-hidroxinaftalen-2-carboxílico, y ácidos sulfónicos tales como ácido metansulfónico o ácidos bencensulfónico. Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula I mediante procedimientos formadores de sal conocidos.

Los compuestos de la fórmula I que contienen grupos ácidos, por ejemplo carboxilo, también son capaces de formar sales con bases, en particular bases farmacéuticamente aceptables, tales como aquéllas bien conocidas en la técnica; las sales adecuadas incluyen sales de metales, en particular sales de metales alcalinos, o de metales alcalinotérreos, tales como sales de sodio, potasio, magnesio, o calcio, o sales con amoníaco, aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables o bases heterocíclicas tales como etanolamina, bencilaminas, o piridina. Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula I mediante procedimientos formadores de sal conocidos.

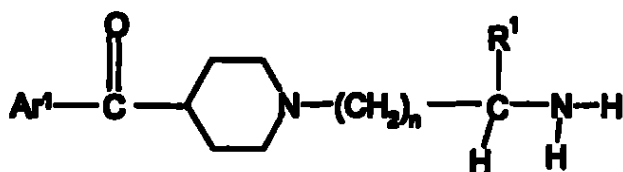
Cuando R^1 es diferente de hidrógeno, el átomo de carbono con el que está unido R^1 en la fórmula I es asimétrico, en cuyo caso, los compuestos existen en formas isoméricas individuales ópticamente activas, o como mezclas de las mismas, por ejemplo como mezclas racémicas o diaestereoméricas. La invención abar-

ca tanto los isómeros R y S ópticamente activos individuales como mezclas, por ejemplo mezclas racémicas o diaestereoméricas de los mismos.

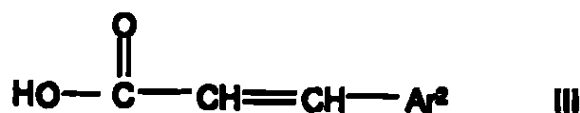
Los compuestos especialmente preferidos específicos de la invención son aquéllos descritos posteriormente en la presente en los ejemplos, en particular aquéllos de los ejemplos 4, 9, 10, 15, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 28, 29, 30, 37, 38, 40, 42, 43, 44, y 45.

La invención también proporciona un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula I, el cual comprende:

(i) (A) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

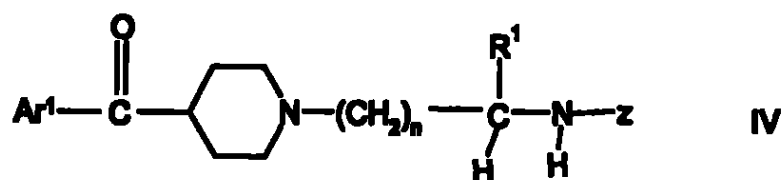


con un compuesto de la fórmula:



o un derivado formador de amida del mismo, en donde Ar^1 , Ar^2 , R^1 , y n son como se definieron anteriormente en la presente, o

(B) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III, o un derivado formador de amida del mismo, con un compuesto de la fórmula:



5

en donde Ar^1 , R^1 , y Z son como se definieron anteriormente en la presente, y Z denota un sustrato en fase sólida químicamente enlazado con el átomo de nitrógeno indicado, y separar el producto resultante del sustrato para reemplazar Z por hidrógeno; y

10

(ii) recuperar el producto en forma libre o de sal.

15

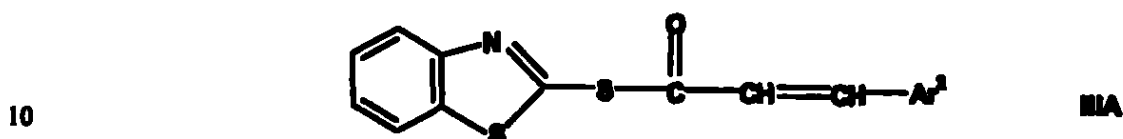
20

25

En la variante del proceso (A), el compuesto de la fórmula II puede estar en forma libre o de sal. La variante del proceso (A) se puede efectuar utilizando métodos conocidos, por ejemplo mediante la reacción de un compuesto de la fórmula II con un haluro de ácido, en particular cloruro de ácido, del ácido de la fórmula III, utilizando procedimientos de formación de amida conocidos. De una manera conveniente, el compuesto de la fórmula II en forma libre o de sal se hace reaccionar con un ácido carboxílico libre de la fórmula III, por ejemplo utilizando procedimientos conocidos, tales como la reacción en la presencia de una amina terciaria y un agente de acoplamiento peptídico, tal como una sal de fosfonio, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, o di-isopropilcarbodi-imida; esta reacción se puede realizar en un solvente.

te orgánico inerte, por ejemplo un halohidrocarburo, tal como diclorometano; y la temperatura de reacción es convenientemente de 0°C a 40°C, de preferencia la temperatura ambiente.

En otro método de efectuar la variante del proceso (A), un compuesto de la fórmula II, de preferencia en forma de sal, se hace reaccionar con un derivado formado de amina del ácido de la fórmula III, en donde es una tioéster de la fórmula:



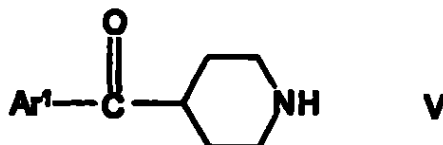
en donde Ar^2 es como se definió anteriormente en la presente. La reacción se puede llevar a cabo utilizando procedimientos conocidos o análogos como se describe posteriormente en los Ejemplos. Se puede efectuar en la presencia de una base terciaria tal como N-metilmorfolina. De manera conveniente se efectúa en un solvente orgánico, de preferencia un alcohol, tal como etanol. La temperatura de reacción puede ser, por ejemplo de 30 a 60°C, de manera conveniente de 40 a 50°C.

La variante del proceso (B) se puede efectuar utilizando métodos conocidos, por ejemplo mediante la reacción del compuesto enlazado con sustrato, con el ácido libre, bajo condiciones de acoplamiento peptídico conocidas, por ejemplo en la presencia de una amina terciaria y un agente de acoplamiento

peptídico, tal como aquéllos mencionados anteriormente. La reacción se puede efectuar en un solvente orgánico inerte, tal como dimetilformamida (DMF). Las temperaturas de reacción adecuadas son de 0°C a 40°C, por ejemplo de 15°C a 25°C. El producto se puede separar del sustrato de una manera conocida, por ejemplo en donde el átomo de N está enlazado con un CH₂ de un grupo bencilo en 2, mediante su tratamiento con ácido trifluoroacético.

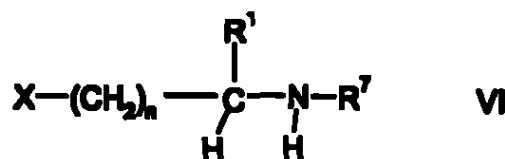
Los compuestos de la fórmula III están comercialmente disponibles o se pueden preparar mediante métodos conocidos. Los compuestos de la fórmula IIIA se pueden obtener mediante la reacción de un ácido de la fórmula III con disulfido de 2,2'-dibenzotiazolilo en la presencia de trifenilfosfina, y una base terciaria tal como N-metolmorfolina, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos.

Los compuestos de la fórmula II se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula:



20

con un compuesto de la fórmula:



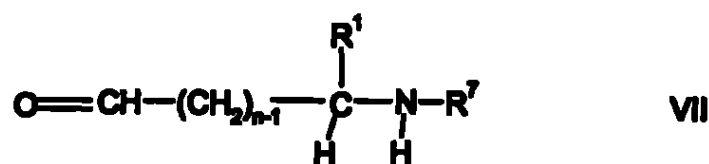
25

en donde Ar^1 , R^1 , y n son como se definieron anteriormente en la presente, con la condición de que, cuando R^1 contenga un grupo funcional reactivo, tal como un grupo hidroxilo, el grupo reactivo puede estar en una forma protegida, por ejemplo un grupo hidroxilo protegido como un grupo butoxilo terciario, R^7 es hidrógeno o un grupo protector de amina, por ejemplo un grupo terbutoxicarbonilo, y X es halógeno, y en donde R^7 es un grupo protector, reemplazar R^7 en el producto por hidrógeno, y en donde R^1 en el producto contenga un grupo funcional protegido, reemplazar el grupo protector por hidrógeno. Cuando R^7 sea hidrógeno, la reacción entre un compuesto de la fórmula V y una sal de un compuesto de la fórmula VI se puede efectuar mediante los procedimientos descritos en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 4,559,349. Cuando R^7 sea un grupo protector, la reacción entre los compuestos de las fórmulas V y VI se puede efectuar utilizando métodos conocidos, por ejemplo en la presencia de una base orgánica terciaria, tal como trietilamina ó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), convenientemente en un solvente orgánico inerte, por ejemplo un solvente polar tal como dimetilformamida, siendo adecuadamente la temperatura de reacción de 0°C a 40°C, de preferencia la temperatura ambiente. El reemplazo de un grupo protector R^7 por hidrógeno se puede efectuar utilizando procedimientos conocidos; por ejemplo, donde R^7 es terbutoxicarbonilo, mediante su

tratamiento con un ácido carboxílico, tal como ácido trifluoroacético. El reemplazo de un grupo protector en R¹ se puede efectuar utilizando procedimientos conocidos, por ejemplo, cuando R¹ contenga un grupo hidroxilo protegido con un grupo éter, tal como butoxilo terciario, mediante su tratamiento con HBr en un ácido carboxílico, tal como ácido acético; cuando R⁷ sea un grupo protector, este tratamiento también reemplaza R⁷ por hidrógeno. Los compuestos de las fórmulas V y VI son conocidos o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos.

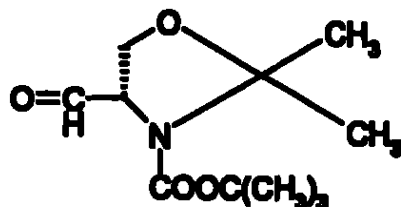
Donde se hace referencia en la presente a grupos funcionales protegidos o a grupos protectores, los grupos protectores se pueden seleccionar de acuerdo con la naturaleza del grupo funcional, por ejemplo como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, segunda edición, 1991, cuya referencia también describe los procedimientos adecuados para el reemplazo de los grupos protectores por hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula II también se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula V con un compuesto de la fórmula:



en donde R^1 , R^7 , y n son como se definieron anteriormente en la presente, y un agente reductor, tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, por ejemplo utilizando procedimientos de aminación reductiva conocidos, convenientemente en un solvente orgánico inerte, por ejemplo un éter, tal como tetrahidrofurano (THF), siendo adecuadamente la temperatura de reacción de 0°C a 40°C , y en donde R^7 sea un grupo protector, reemplazarlo por hidrógeno. Los compuestos de la fórmula VII son conocidos o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos.

Los compuestos de la fórmula II, en donde R^1 es hidroximetilo, también se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula V con terbutiléster del ácido (R)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico de la fórmula:



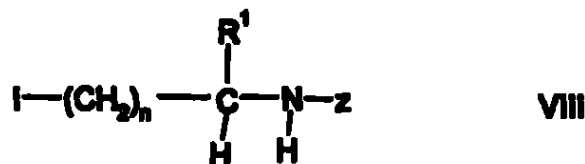
VIIa

y un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, por ejemplo bajo las condiciones descritas anteriormente para la reacción de los compuestos de las fórmulas V y VII, y hacer reaccionar el producto con un reactivo adecuado para disociar el anillo de oxazolidina y reemplazar el grupo éster enlazado con nitrógeno por hidrógeno, por ejemplo cloruro de hi-

hidrógeno en etanol o dioxano como se describe posteriormente en la presente en los Ejemplos, en cuyo caso el compuesto de la fórmula II se obtiene como sal de clorhidrato. El producto de reacción del compuesto de las fórmulas V y VIIa, por ejemplo, en donde sea deseado para mejorar la pureza enantiomérica, se puede tratar con un ácido ópticamente activo, tal como ácido di-O,O-benzoil-L-tartárico antes de la disociación del anillo de oxazolidina. El compuesto de la fórmula VIIa se puede preparar como es descrito por A D Campbell y colaboradores, *Synthesis* 1707-1709 (1998) o G. Agno y colaboradores, *Tetrahedron* 51, 8121-8134 (1995).

Los compuestos de la fórmula II en donde R¹ es alcoximetilo de 1 a 8 átomos de carbono o aciloximetilo, se pueden preparar mediante eterificación o acilación apropiada de los compuestos de la fórmula II en donde R¹ es hidroximetilo.

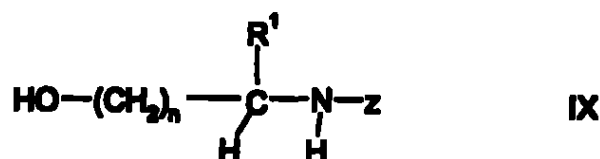
Los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula V con un compuesto de la fórmula:



en donde R¹, Z, y n son como se definieron anteriormente en la presente, por ejemplo utilizando procedimientos conocidos, tales como la reacción en un solvente orgánico inerte, tal

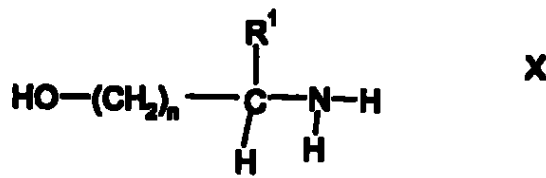
como dimetilformamida, en la presencia de una amina terciaria, convenientemente una temperatura de 40°C a 60°C. Los compuestos de la fórmula VIII se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula:

5



10 en donde R¹, Z, n son como se definieron anteriormente en la presente, con yodo, por ejemplo utilizando procedimientos conocidos, tales como la reacción en un solvente orgánico inerte, tal como una mezcla de tetrahidrofurano y acetonitrilo en la presencia de una triarilfosfina e imidazol, de una manera
15 conveniente a una temperatura de 10°C a 40°C. Los compuestos de la fórmula IX se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula:

20



en donde R¹ y n son como se definieron anteriormente en la presente, con un sustrato en fase sólida Z que tiene un grupo, tal como un grupo aldehído, reactivo con amino. Estos sustra-
25 tos en fase sólida, incluyendo las resinas modificadas, en par-

ricular las resinas de poliestireno modificadas, están comercialmente disponibles. Los compuestos de la fórmula X son conocidos, o se pueden preparar mediante métodos conocidos.

Los compuestos de la fórmula I en forma libre, se pueden
 5 convertir a una forma de sal, y viceversa, de una manera convencional. Los compuestos en forma libre o de sal se pueden obtener en la forma de hidratos o solvatos que contengan un solvente utilizado para la cristalización. Los compuestos de la fórmula I se pueden recuperar a partir de las mezclas de reacción, y se pueden purificar de una manera convencional. Se
 10 pueden obtener isómeros, tales como enantiómeros, de una manera convencional, por ejemplo mediante cristalización fraccionaria o síntesis asimétrica a partir de los materiales de partida correspondientemente asimétricamente sustituidos, por ejemplo ópticamente activos.

Los compuestos de la fórmula I en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, referidos posteriormente en la presente de una manera alternativa como los agentes de la invención, son útiles como productos farmacéuticos. De acuerdo
 20 con lo anterior, la invención también proporciona un compuesto de la fórmula I en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable para utilizarse como un producto farmacéutico. Los agentes de la invención actúan como antagonistas del receptor CCR₃, y inhibiendo de esta manera la infiltración y activación de
 25 las células inflamatorias, en particular los eosinófilos, e in-

hibiendo la respuesta alérgica.

Las propiedades inhibidoras de los agentes de la invención se pueden demostrar en el siguiente ensayo:

5 **Ensayo de Enlace de CCR-3**

En este ensayo, se determina el efecto de los agentes de la invención sobre el enlace de la eotaxina humana con el CCR-3 humano. Las células recombinantes que expresan el CCR-3 humano, son capturadas por perlas de aglutinina de germen de trigo (WGA)-poliviniltoluideno (PVT), SPA (disponibles en Amersham), a través de una interacción específica entre la WGA y los residuos de carbohidrato de las glicoproteínas sobre la superficie de las células. La [^{125} I]-eotaxina humana (disponible en Amersham) se enlaza específicamente con los receptores CCR-3 que puentean la [^{125} I]-eotaxina humana en estrecha proximidad a las perlas SPA. Las partículas α emitidas desde la [^{125} I]-eotaxina humana excitan, por su proximidad, al fluoroforo de las perlas y producen luz. La [^{125} I]-eotaxina humana libre en solución no están en estrecha proximidad al cintilante, y por consiguiente, no produce luz. Por consiguiente, la cuenta de cintilación es una medida del grado hasta el cual el compuesto de prueba inhibe el enlace de la eotaxina con el CCR-3.

Preparación del Regulador de Ensayo: se disuelven 5.96 gramos de HEPES y 7.0 gramos de cloruro de sodio en agua destilada, y se agregan CaCl_2 acuoso 1M (1 mililitro) y MgCl_2 acuoso

1M (5 mililitros). El pH se ajusta a 7.6 con NaOH, y la solución se lleva hasta un volumen final de 1 litro utilizando agua destilada. Luego se disuelven 5 gramos de albúmina de suero bovino y 0.1 gramos de azida de sodio en la solución, y el regulador resultante se almacena a 4°C. Se agrega una tableta de cóctel inhibidor de proteasa Complete^{MR} (disponible en Boehringer) por 50 mililitros del regulador el día del uso.

Preparación del Regulador de Homogeneización: Se disuelve base Tris (2.42 gramos) en agua destilada, se ajusta el pH de la solución a 7.6 con ácido clorhídrico, y la solución se diluye con agua destilada hasta un volumen final de 1 litro. El regulador resultante se almacena a 4°C. Se agrega una tableta de cóctel inhibidor de proteasa Complete^{MR} por 50 mililitros del regulador el día del uso.

Preparación de Membranas: Las células de leucemia de basófilos de rata confluentes (RBL-2H3) que expresan establemente CCR3, se remueven de los matraces de cultivo de tejido utilizando regulador de disociación de células exento de enzimas, y se vuelven a suspender en suero regulado con fosfato. Las células se centrifugan (800 g, 5 minutos), el gránulo se vuelve a suspender en regulador de homogeneización helado utilizando 1 mililitro de regulador de homogeneización por gramo de células, y se incuba sobre hielo durante 30 minutos. Las células se homogeneizan sobre hielo con 10 pasos en un mortero y pistilo de vidrio. El homogenato se centrifuga (800 g, 5 minutos 4°C), el

el sobrenadante se centrifuga adicionalmente (48,000 g, 30 minutos, 4°C), y el gránulo se vuelve a disolver en regulador de homogeneización conteniendo glicerol al 10 por ciento (volumen/volumen). El contenido de proteína de la preparación de membrana se estima mediante el método de Bradford (Anal.Biochem. (1976) 72:248), y se congelan instantáneamente alicuotas y se almacenan a -80°C. El ensayo se realiza en un volumen final de 250 microlitros por pozo de una Optiplat (ex Canberra Packard). A los pozos seleccionados de la Optiplat se les agregan 50 microlitros de soluciones de un compuesto de prueba en regulador de ensayo conteniendo sulfóxido de dimetilo al 5 por ciento (concentraciones desde 0.01 nM hasta 10 µM). Para determinar el enlace total, se agregan 50 microlitros de regulador de ensayo conteniendo sulfóxido de dimetilo al 5 por ciento a otros pozos seleccionados. Para determinar el enlace no específico, se agregan 50 microlitros de eotaxina humana 100 nM (ex R&D Systems) en Regulador de Ensayo conteniendo sulfóxido de dimetilo al 5 por ciento a pozos seleccionados adicionales. A todos los pozos se les agregan 50 microlitros de [¹²⁵I]-eotaxina humana (ex Amersham) en Regulador de Ensayo conteniendo sulfóxido de dimetilo al 5 por ciento en una concentración de 250 pM (para dar una concentración final de 50 pM por pozo), 50 microlitros de perlas WGA-PVT SPA en Regulador de Ensayo (para dar una concentración final de 1.0 miligramo de perlas por pozo), y 100 microlitros de la preparación de membrana en

una concentración de 100 microgramos de proteína en regulador de ensayo (para dar una concentración final de 10 microgramos de proteína por pozo). Luego se incuba la placa durante 4 horas a temperatura ambiente. La placa se sella utilizando TopSeal-S (ex Canberra Packard) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las cintilaciones resultantes se cuentan utilizando un Canberra Packard TopCount, contándose cada pozo durante 1 minuto. La concentración del compuesto de prueba en la que se presenta una inhibición del 50 por ciento (IC_{50}) se determina a partir de las curvas de concentración-inhibición de una manera convencional.

Los compuestos de los Ejemplos que se encuentran más adelante en la presente tienen valores IC_{50} menores de $1\mu M$ en el ensayo anterior. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4, 7, 9, 13, 20, 23, 25, 28, 30, 38, 40, 43, y 44, tienen valores IC_{50} (nM) de 125, 68, 13, 15, 5, 26, 8, 10, 11, 2, 13, 14, 6, 22 y 25 respectivamente.

La mayoría de los compuestos de los Ejemplos exhiben selectividad para la inhibición del enlace de CCR-3 en relación con la inhibición del enlace del receptor adrenérgico alfa-1. Las propiedades inhibidoras de los agentes de la invención sobre el enlace del receptor adrenérgico alfa-1 se pueden determinar en el siguiente ensayo:

Las cortezas cerebrales de ratas Sprague-Dawley machos (de 175 a 200 gramos) se disectan y se homogeneizan en 10 volúmenes

de sacarosa 0.32 M helada (conteniendo dihidrato de MgCl_2 1 mM, y K_2HPO_4 1 mM) con un homogeneizador de vidrio/teflon. Las membranas se centrifugan a 1000 x g durante 15 minutos, el gránulo se desecha, y se repite la centrifugación. Los sobrenadantes se agrupan y se centrifugan a 18,000 x g durante 15 minutos. El gránulo se choca osmóticamente en 10 volúmenes de agua, y se mantiene sobre hielo durante 30 minutos. La suspensión se centrifuga a 39,000 x g durante 20 minutos, se vuelve a suspender en regulador de Krebs-Henseleit, pH de 7.4 (MgSO_4 anhidro 1.17 mM, KCl 4.69 mM, K_2HPO_4 anhidro 0.7 mM, NaCl 0.11 M, D-glucosa 11 mM, y NaHCO_3 25 mM), conteniendo Tris 20 mM y se mantienen durante 2 días a -20°C . Luego se descongelan las membranas a $20-23^\circ\text{C}$, se lavan tres veces con regulador de Krebs-Henseleit mediante centrifugación a 18,000 x g durante 15 minutos, se dejan durante la noche a 4°C , y se lavan nuevamente tres veces. El gránulo final se vuelve a suspender con homogeneizador de vidrio/teflon en 125 mililitros/100 membranas en el mismo regulador. Se toma una muestra para determinar la concentración de proteína (utilizando el Ensayo de Bradford con gamma-globulina como el estándar), y el resto se pone en alícuotas y se almacena a -80°C . Las membranas resultantes se someten a un ensayo de enlace de radioligando. El ensayo se conduce por triplicado utilizando placas de 96 pozos conteniendo $[^{125}\text{I}]\text{-HEAT}$ (Amersham) (40pM, $K_d: 58.9 \pm 18.7$ pM), un compuesto de prueba no marcado, y membrana (57.1 microgramos/mililitro),

para producir un volumen final de 250 microlitros (regulador de ensayo conteniendo base Tris 50 mM, y NaCl al 0.9 por ciento (peso/volumen) pH de 7.4). Las placas se incuban a 37°C durante 60 minutos, después de lo cual, se realiza una filtración rápida al vacío sobre placas de filtro de 96 pozos Whatman GF/C. Luego se lava cada placa tres veces con 10 mililitros de regulador de ensayo helado utilizando un cosechador de células Brandel (Gaithersburg, MD). Enseguida del secado de las placas durante 3 horas a 50°C, se agregan 40 microlitros de Microscint 20 a cada pozo, las placas se incuban a temperatura ambiente durante 20 minutos adicionales, y se cuantifica la radioactividad retenida en un contador de cintilación Packard Topcount NXT.

Las soluciones de suministro de los compuestos de prueba se disuelven inicialmente en sulfóxido de dimetilo al 100 por ciento, y se diluyen con regulador de ensayo hasta las concentraciones requeridas, para dar sulfóxido de dimetilo al 1 por ciento (volumen/volumen).

La concentración del compuesto de prueba en la que se presenta una inhibición del 50 por ciento (IC_{50}) se determina a partir de las curvas de concentración-inhibición de una manera convencional. Los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4, 7, 9, 13, 20, 23, 25, 28, 30, 38, 40, 43, y 44 tienen valores IC_{50} (nM) de 210, 221, 94, 48, 58, 53, 89, 131, 387, 72, 121, 1519, 215, 356, y 331 en este ensayo.

Considerando su inhibición de enlace de CCR-3, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de las condiciones mediadas por CCR-3, en particular condiciones inflamatorias o alérgicas. El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser
5 sintomático o profiláctico.

De acuerdo con lo anterior, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, dando como resultado, por ejemplo una reducción del daño del tejido, hiperreactividad
10 bronquial, remodelación o progreso de la enfermedad. Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo tanto asma intrínseco (no alérgico) como asma extrínseco (alérgico), asma ligero, asma
15 ma moderado, asma severo, asma bronquítico, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional, y asma inducido enseguida de infección bacteriana y viral. También se entiende que el tratamiento de asma abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo, de menos de 4 ó 5 años de edad, que exhiban síntomas de jadeo y
20 sean diagnosticados o diagnosticables como "bebés jadeantes", una categoría de paciente establecida de gran preocupación médica y ahora identificada con frecuencia como asmáticos incipientes o de fase temprana. (Para mayor conveniencia, esta condición asmática particular es referida como "síndrome de be-
25 bé jadeante".

La eficacia profiláctica en el tratamiento de asma será evidenciada por una frecuencia o severidad reducida del ataque sintomático, por ejemplo del ataque asmático agudo o broncoconstrictor, mejora en la función pulmonar, o mejor hiperreactividad de las vías respiratorias. Además, se puede evidenciar por un requerimiento reducido de otra terapia sintomática, es decir, terapia para, o pretendida para, restringir o eliminar el ataque sintomático cuando ocurra, por ejemplo antiinflamatoria (por ejemplo, corticosteroide) o broncodilatadora.

El beneficio profiláctico en asma puede ser aparente en particular en los sujetos susceptibles al "ahogamiento matutino". El "ahogamiento matutino" es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos, y caracterizado por ataque de asma, por ejemplo entre las horas de aproximadamente las 4 y las 6 a.m., es decir, en un tiempo por lo regular sustancialmente distante de cualquier terapia sintomática de asma previamente administrada.

Otras enfermedades o condiciones inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen lesión pulmonar aguda (ALI), síndrome de insuficiencia respiratoria aguda/de adultos (ARDS), enfermedad obstructiva crónica pulmonar, de las vías respiratorias, o del pulmón (COPD, COAD ó COLD), incluyendo bronquitis crónica o dispnea asociada con la misma, enfisema, así como exacerbación de hiperreactividad de las vías respiratorias a consecuencia de

otra terapia de fármaco, en particular otra terapia de fármaco inhalado. La invención también es aplicable al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, croupus, crónica, o ftinoide. Otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, de los pulmones, frecuentemente acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, sílicosis, tabacosis, bisinosis.

Considerando su actividad anti-inflamatoria, en particular en relación con la inhibición de la activación de eosinófilos, los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de desórdenes relacionados con eosinófilos, por ejemplo eosinofilia, en particular desórdenes relacionados con eosinófilos de las vías respiratorias (por ejemplo, que involucren infiltración eosinofílica mórbida de los tejidos pulmonares), incluyendo hipereosinofilia como afecta a las vías respiratorias y/o a los pulmones, así como, por ejemplo, desórdenes relacionados con eosinófilos de las vías respiratorias a consecuencia de, o concomitantemente con, síndrome de Löffler, neumonía eosinofílica, infestación parasítica (en particular de metazoa-

nos) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliartritis nodosa (incluyendo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico, y desórdenes relacionados con eosinófilos que afecten a las vías respiratorias, ocasionados por reacción a fármacos.

Los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel, por ejemplo psoriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiformis, escleroderma, vitiligo, hipersensibilidad angitis, urticaria, penfigoide buloso, lupus eritematoso, penfigo, epidermólisis bulosa adquirida, y otras condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

Los agentes de la invención también se pueden utilizar para el tratamiento de otras enfermedades o condiciones, en particular enfermedades o condiciones que tengan un componente inflamatorio, por ejemplo el tratamiento de enfermedades y condiciones del ojo, tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis sicca, y conjuntivitis vernal, enfermedades que afectan a la nariz, incluyendo rinitis alérgica, por ejemplo rinitis atrófica, crónica, o de temporada, condiciones inflamatorias del tracto gastrointestinal, por ejemplo enfermedad inflamatoria del intestino, tal como colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, enfermedad del hueso y las articulaciones, incluyendo artritis reumatoide, artritis psoriática, espondilitis anquilo-

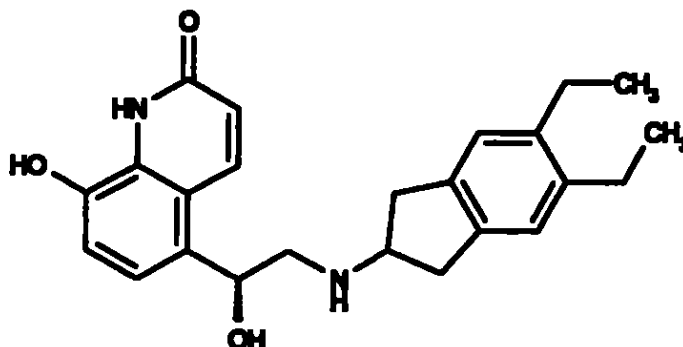
sante, y esclerosis sistémica, y otras enfermedades tales como ateroescclerosis, esclerosis múltiple, diabetes (tipo I), miastenia gravis, síndrome de hiper-IgE, y rechazo de aloinjerto agudo y crónico, por ejemplo enseguida de trasplante de corazón, riñón, hígado, pulmón, o médula ósea.

La efectividad de un agente de la invención para inhibir las condiciones inflamatorias, por ejemplo en las enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, se puede demostrar en un modelo animal, por ejemplo un modelo de ratón o rata, de inflamación de las vías respiratorias u otras condiciones inflamatorias, por ejemplo como descrito por Szarka y colaboradores, J. Immunol. Methods (1997) 202:49-57; Renzi y colaboradores, Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148:932-939; Tsuyuki y colaboradores, J. Clin. Invest. (1995) 96:2924-2931; y Cernadas y colaboradores (1999) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8.

Los agentes de la invención también son útiles como agentes co-terapéuticos para utilizarse en combinación con otras sustancias de fármaco, tales como sustancias de fármacos antiinflamatorios, broncodilatadores, o de antihistaminas, en particular en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, tales como las mencionadas anteriormente en la presente, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos, o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de estos fármacos. Un agente de la invención se

puede mezclar con la otra sustancia de fármaco en una composición farmacéutica fija, o se puede administrar por separado, antes, simultáneamente con, o después de la otra sustancia de fármaco. Estos fármacos anti-inflamatorios incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides, tales como budesonida, beclametasona, fluticasona, ciclesonida, o mometasona, antagonistas de LTB₄, tales como los descritos en la patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,451,700, antagonistas de LTD₄ tales como montelukast y zafirlukast, agonistas del receptor de dopamina, tales como cabergolina, bromocriptina, ropinirol, y 4-hidroxi-7-[2-[[2-[[3-(2-feniletoksi)propil]-sulfonil]-etil]-amino]etil]-2-(3H)-benzotiazolona, y sales farmacéuticamente aceptables de la misma (siendo el clorhidrato Viozan® - AstraZeneca), e inhibidores de PDE₄, tales como Ariplo® (GlaxoSmith Kline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), y PD189659 (Parke-Davis). Estos fármacos broncodilatadores incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, y bromuro de tiotropio, y los agonistas del adrenoceptor beta-2, tales como salbutamol, terbutalina, salmeterol, y especialmente formoterol, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula I de la Publicación Internacional del TCP Número WO 00/75114, cuyo documento se incorpora a la presente como refe-

rencia, de preferencia los compuestos de los ejemplos del mismo, especialmente un compuesto de la fórmula:



10

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Las sustancias de fármaco de antihistamina co-terapéuticas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina, y
15 clorhidrato de fexofenadina. Se pueden utilizar combinaciones de los agentes de la invención y esteroides, agonistas beta-2, inhibidores de PDE4, o antagonistas de LTD4, por ejemplo, en el tratamiento de COPD, o en particular de asma. Se pueden utilizar combinaciones de los agentes de la invención y agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, inhibidores de PDE4, agonistas del receptor de dopamina, o antagonistas de LTB4, por ejemplo,
20 plo, en el tratamiento de asma, o en particular de COPD.

Otras combinaciones útiles de los agentes de la invención con fármacos anti-inflamatorios, son aquellas con otros antagonistas de los receptores de quimiocina, por ejemplo antagonistas
25

de CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9, y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, en particular CCR-5, tales como antagonistas Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D, antagonistas Takeda, tales como cloruro de N-
5 [[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzociclohepten-8-il]-carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-aminio (TAK-770), y antagonistas de CCR-5 descritos en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 6,166,037 (en particular reivindicaciones 18 y 19), en la Publicación Internacional Número WO 00/66558 (en particular la reivindicación
10 8), y en la Publicación Internacional Número WO 00/66559 (en particular la reivindicación 9).

De acuerdo con lo anterior, la invención también proporciona un método para el tratamiento de una condición mediada
15 por CCR-3, por ejemplo una condición inflamatoria o alérgica, en particular una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, el cual comprende administrar a un sujeto, en particular a un sujeto humano, que lo necesite, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I en forma libre o de
20 sal farmacéuticamente aceptable como se describe anteriormente en la presente. En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente en la presente, para la fabricación de un medicamento para el tra-
25 tamiento de una condición mediada por CCR-3, por ejemplo una

condición inflamatoria o alérgica, en particular una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

Los agentes de la invención se pueden administrar mediante cualquier vía apropiada, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de una tableta ó cápsula; parenteralmente, por ejemplo intravenosamente; mediante inhalación, por ejemplo en el tratamiento de enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias; intranasalmente, por ejemplo en el tratamiento de rinitis alérgica; tópicamente a la piel, por ejemplo en el tratamiento de dermatitis atópica; o rectalmente, por ejemplo en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino.

En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de la fórmula I en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo. La composición puede contener un agente co-terapéutico, tal como un fármaco anti-inflamatorio o broncodilatador como se describió anteriormente en la presente. Estas composiciones se pueden preparar utilizando diluyentes o excipientes y técnicas convencionales conocidos en el campo galénico. Por consiguiente, las formas de dosificación oral pueden incluir tabletas y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica puede tomar la forma de cremas, ungüentos, geles, o sistemas de suministro transdérmico, por ejemplo parches. Las composiciones

para inhalación pueden comprender formulaciones en aerosol u otras formulaciones atomizables, o formulaciones de polvo seco.

La invención incluye (A) un agente de la invención en forma inhalable, por ejemplo en una composición en aerosol o en otra composición atomizable o en un particulado inhalable, por ejemplo en una forma micronizada, (B) un medicamento inhalable que comprende un agente de la invención en forma inhalable; (C) un producto farmacéutico que comprende este agente de la invención en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y (D) un dispositivo de inhalación que contiene un agente de la invención en forma inhalable.

Las dosificaciones de los agentes de la invención empleadas en la práctica de la presente invención, por supuesto, variarán dependiendo, por ejemplo, de la condición particular que se vaya a tratar, del efecto deseado, y del modo de administración. En general, las dosificaciones diarias adecuadas para administración mediante inhalación son del orden de 0.01 a 30 miligramos/kilogramo, mientras que para administración oral las dosificaciones diarias adecuadas son del orden de 0.01 a 100 miligramos/kilogramo.

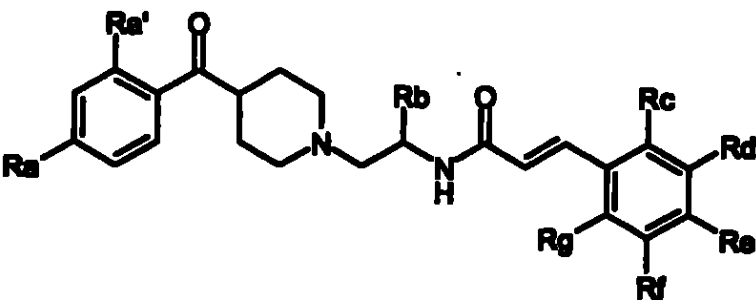
La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

Ejemplos 1-47

Los ejemplos de la fórmula I, que también son de la fórmula

1a:

5



XI

y sus métodos de preparación, se muestran en la siguiente ta-
bla, describiéndose los métodos posteriormente en la presente.
10 Ra' es H en todos los Ejemplos excepto en el Ejemplo 12, en
donde es F. La tabla también muestra los datos de espectrome-
tría de masas de caracterización ([MH]⁺), y donde el Ejemplo
sea una sal, la identidad del ácido formador de sal.

15

20

25

ejemplo	Ra	Rb	Rc	Rd	Re	Rf	Rg	M/S	Forma de sal	Método
1	F	H	H	CN	H	H	H	406.1	CF ₃ CO ₂ H	C
2	F		H	CN	H	H	H	496.8		B
3	F		H	CN	H	H	H	448.5		B
4	F		OCH ₂ CH ₃	H	H	Br	H	593.3		B
5	F	H	H	CN	OCH ₃	H	H	436.2	CF ₃ CO ₂ H	C
6	F	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	441.3	CF ₃ CO ₂ H	C
7	F	H	OCH ₃	H	H	Br	H	491.2	CF ₃ CO ₂ H	C
8	F		H	CN	H	H	H	497.4	CH ₃ CO ₂ H	A
9	F		OCH ₃	H	H	Br	H	580.2		A
10	F	H	OH	H	H	Cl	H	431.7	CF ₃ CO ₂ H	C
11	F	H	OCH ₃	H	H	F	H	429.0	CF ₃ CO ₂ H	C
12	F	H	OCH ₃	H	H	Br	H	508.6	CF ₃ CO ₂ H	C
13	Cl	H	OCH ₃	H	H	Br	H	506.7	CF ₃ CO ₂ H	C
14	F	H	OCH ₃	H	H	CN	H	436.0	CF ₃ CO ₂ H	C
15	F	H	OCH ₃	H	H	Cl	H	445.2	CF ₃ CO ₂ H	C
16	F	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	Cl	H	459.3	CF ₃ CO ₂ H	C
17	F	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	Cl	H	473.3	CF ₃ CO ₂ H	C

83

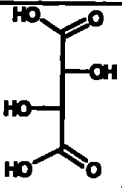
25

20

15

10

5

41	Cl	H	OCH ₃	H	H	CN	H	452.0	CF ₃ CO ₂ H	C
42	F	OH 	OCH ₃	H	H	Br	H	533.3		
43	Cl	OH 	OCH ₃	H	H	Br	H	537.0		E
44	F		OCH ₃	H	H	CN	H	527.6		A
45	F	OCH ₃ 	OCH ₃	H	H	CN	H	480.5		F
46	Cl	OH 	OCH ₃	H	H	CN	H	482		G
47	Cl	OH 	OCH ₃	H	H	CN	H	482		G

4.1

Método A**Preparación de terbutiléster del ácido ((R)-2-hidroxi-1-piridin-3-ilmetil-etil)-carbámico**

A una solución del ácido (R)-2-terbutoxicarbonilamino-3-piridin-3-il-propiónico (0.9 gramos, 3.37 milimoles) en dimetoxietano (18 mililitros), se le agrega N-metilmorfolina (0.44 mililitros, 4.04 milimoles), y cloroformato de isobutilo (0.48 mililitros, 3.71 milimoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos, y luego se filtra. El filtrado se trata con una solución acuosa de borohidruro de sodio (25 mililitros, 10.11 milimoles), y la mezcla de reacción se diluye inmediatamente con agua (200 mililitros). La agitación se continúa durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se divide entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación en sílice (elución de EtOAc), para proporcionar el terbutiléster del ácido ((R)-2-hidroxi-1-piridin-3-ilmetil-etil)-carbámico. $[MH]^+$ 253.5.

20

Preparación de terbutiléster del ácido ((R)-2-bromo-1-piridin-3-ilmetil-etil)-carbámico

A una solución del terbutiléster del ácido ((R)-2-hidroxi-1-piridin-3-ilmetil-etil)-carbámico (0.43 gramos, 1.70 milimoles) en diclorometano (10 mililitros), se le agrega tetrabromu-

25

ro de carbono (0.33 gramos, 2.04 milimoles), y trifenilfosfina (0.23 gramos, 1.70 milimoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtra, y el filtrado se divide entre acetato de etilo y ácido clorhídrico (1M).
5 La fase acuosa se separa, se neutraliza con una solución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrae en diclorometano. El diclorometano se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora para proporcionar el terbutiléster del ácido ((R)-2-bromo-1-piridin-3-ilmetil-etil)-carbámico. ^1H -RMN (400 MHz- CDCl_3) δ
10 1.29 (s 9H), 3.05 (dd J 14.3 9.8 1H), 3.18 (dd J 14.3 4.9 1H), 3.51 (d J 4.9 2H) 4.07-4.16 (m 1H) 7.84 (dd J 7.9 5.9 1H), 8.35 (d J 7.9 1H), 8.65 (d, J 5.4 1H), 8.86 (s, 1H).

Preparación de terbutiléster del ácido ((R)-2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-1-piridin-3-ilmetil-etil)-carbámico.
15

Se agrega (4-fluoro-fenil)-piperidin-4-il-metanona (0.15 gramos, 0.73 milimoles) a una solución del terbutiléster del ácido ((R)-2-bromo-1-piridin-3-ilmetil-etil)-carbámico (0.21
20 gramos, 0.66 milimoles), y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0.12 mililitros, 0.79 milimoles) en dimetilformamida (3 mililitros). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas antes de dividirse entre acetato de etilo y agua. El acetato de etilo se seca sobre sulfato de magnesio y
25 se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatogra-

fía por evaporación en sílice (elución de 97:3 de diclorometano:metanol), para proporcionar el terbutiléster del ácido {(R)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-piridin-3-ilmetil-etil}-carbámico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.36 (s, 9h), 1.68-1.85 (br m, 4H), 2.00-2.38 (br m, 4H), 2.78-2.91 (m, 4H), 3.05-3.19 (m 1H), 3.81-3.93 (m 1H) 7.05 (t J 8.8 2H), 7.12-7.18 (m 1H), 7.48 (d J 7.9 1H), 7.85-7.93 (dd J 8.8 5.4 2H), 8.36 (d J 1.5 1H), 8.40 (dd J 4.9 1.5 1H).

10 **Preparación de [1-((R)-2-amino-3-piridin-3-il-propil)-piperidin-4-il]-4-(fluoro-fenil)-metanona**

A una solución del terbutiléster del ácido {(R)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-piperidin-3-ilmetil-etil}-carbámico (0.149 gramos, 0.34 milimoles) en diclorometano (2 mililitros), se le agrega ácido trifluoroacético (0.5 mililitros), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evapora, y el residuo se recupera en ácido clorhídrico (1M), la solución se gasifica con una solución de hidróxido de sodio (4M), y el precipitado se extrae en diclorometano. El diclorometano se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora para proporcionar la [1-((R)-2-amino-3-piridin-3-il-propil)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.63-1.85 (m 4H), 1.88-2.00 (m 1H), 2.08-2.32 (m 5H), 2.50 (dd J 13.5 7.9 1H), 2.67 (dd J 13.5 4.9 1H), 2.78-2.98 (m, 2H), 3.04-3.20 (m, 2H),

7.04 (t J 8.8 2H), 7.17 (dd J 6.9 4.9 1H) 7.48 (d J 7.9 1H),
7.88 (dd, J 8.8 5.4 2H), 8.33-8.45 (m, 2H).

Preparación de (E)-3-(3-ciano-fenil)-N-[(R)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-piperidin-3-ilmetil-etil]-acrilamida

A una solución del ácido (E)-3-(4-ciano-fenil)-acrílico (0.022 gramos, 0.126 milimoles) en diclorometano (1 mililitro), se le agrega trietilamina (0.016 mililitros, 0.126 milimoles), y hexafluorofosfato de (benzotriazo-1-iloxi)tripirrolidino-fosfonio (0.06 gramos, 0.116 milimoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos, y luego se agrega una solución de 1-[(R)-2-amino-3-piridin-3-il-propil]-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona (0.036 gramos, 0.105 milimoles) en diclorometano (1 mililitro). La agitación se continúa durante 1.5 horas adicionales, y luego se filtra la mezcla de reacción. El filtrado se evapora, y el producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación en sílice (diclorometano:metanol:ácido acético, 10:0.5:0.05), para proporcionar la (E)-3-(3-ciano-fenil)-N-[(R)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-piperidin-3-ilmetil-etil]-acrilamida. [MH]⁺ 497.4

Método B

Preparación de terbutiléster del ácido [(R)-1-bencil-2-[4-

(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-carbámico

Una solución del terbutiléster del ácido ((R)-1-bencil-2-oxo-etil)-carbámico (0.5 gramos, 2.0 milimoles), (4-fluorofenil)-piperidin-4-il-metanona (0.414 gramos, 2.0 milimoles), y triacetoxiborohidruro de sodio (0.638 gramos, 3.0 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente se evapora, y el residuo se vuelve a disolver en diclorometano, y se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio. El diclorometano se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación en sílice (acetato de etilo:hexano, elución de 3:1), para proporcionar el terbutiléster del ácido ((R)-1-bencil-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-carbámico. [MH]⁺ 441.3

15

Preparación de [1-((R)-2-amino-3-fenil-propil)-piperidin-4-il]- (4-fluoro-fenil)-metanona

Una solución del terbutiléster del ácido ((R)-1-bencil-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-carbámico (1.12 gramos, 2.54 milimoles), y ácido trifluoroacético (3 mililitros) en diclorometano (6 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se evapora, y el residuo se recupera en ácido clorhídrico (2M), se lava con acetato de etilo, y se gasifica con una solución de hidróxido de sodio (4M) a un pH de 8-9. La suspensión se extrae con diclorometano, el

25

diclorometano se seca sobre sulfato del magnesio, y el solvente se evapora para proporcionar la [1-((R)-2-amino-3-fenil-propil)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona. [MH]⁺ 341.7.

5 **Preparación de (E)-N-((R)-1-bencil-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil)-3-(3-ciano-fenil)-acrilamida**

A una solución del ácido (E)-3-(4-ciano-fenil)-acrílico (0.042 gramos, 0.242 milimoles) en diclorometano (1 mililitro), se le agrega trietilamina (0.046 mililitros, 0.331 milimoles),
10 y hexafluorofosfato de (benzotriazo-1-iloxi)tripirrolidino-fosfonio (0.126 gramos, 0.242 milimoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos, y luego se agrega una solución de [1-((R)-2-amino-3-fenil-propil)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona (0.075 gramos, 0.220
15 milimoles) en diclorometano (1 mililitro). La agitación se continúa durante 3 horas adicionales, luego la mezcla de reacción se diluye con diclorometano (25 mililitros), y se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio, y con salmuera saturada. El diclorometano se seca sobre sulfato de magnesio,
20 y se evapora el solvente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación en sílice (acetato de etilo:hexano, elución de 5:1), para proporcionar la (E)-N-((R)-1-bencil-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil)-3-(3-ciano-fenil)-acrilamida. [MH]⁺ 496.8.

Método C**Preparación de (E)-3-(5-bromo-2-metil-fenil)-N-(2-[4-(4-cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil)-acrilamida**

De una suspensión de resina de 2-(formil-3-metoxifenoxi)-
5 etil-poliestireno (AMEBA) (ex Novabiochem) (6.85 gramos, 3.33 milimoles) en una mezcla de metanol/diclorometano (60 mililitros, 1:1, volumen/volumen), se le agrega 2-aminoetanol y triacetoxiborohidruro de sodio (4.00 gramos, 18.85 milimoles), y la mezcla se agita durante 16 horas a 20°C, y luego se filtra. La
10 resina se lava con metanol, dimetilformamida, y diclorometano, y luego se seca al vacío. Se agrega una mezcla de tetrahidrofurano/acetonitrilo (50 mililitros, 1:1, volumen/volumen) a la resina seca, seguida por yodo (4.80 gramos, 18.85 milimoles), imidazol (1.28 gramos, 18.85 milimoles), y trifenilfosfina
15 (4.90 gramos, 18.85 milimoles). La suspensión obtenida se agita durante 18 horas a 20°C, y luego se filtra. La resina se lava con tetrahidrofurano, y se seca al vacío. A la resina recién preparada (0.50 gramos, 0.35 milimoles) se le agrega una solución de clorhidrato de (4-cloro-fenil)-piperidin-4-il-
20 metanona (0.18 gramos, 0.70 milimoles) disuelto en dimetilformamida (2 mililitros) y di-isopropiletilamina (0.36 gramos, 2.8 milimoles). La mezcla se calienta a 50°C durante 16 horas, y luego se filtra. La resina se lava con dimetilformamida. A la resina lavada se le agrega ácido (E)-3-(5-bromo-2-metoxi-
25 fenil)-acrílico (0.27 gramos, 1.05 milimoles), tetrafluorobora-

to de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0.34 gramos, 1.05 milimoles), di-isopropiletilamina (0.29 gramos, 1.05 milimoles), y dimetilformamida (4 mililitros), y la mezcla se agita a 20°C durante 16 horas, y luego se lava con dimetil-
5 formamida y metanol, después de lo cual se trata con ácido trifluoroacético/diclorometano (6 mililitros, 1:1, volumen/volumen) a 20°C durante 1 hora para remover el producto de la resina. La mezcla resultante se filtra, y el filtrado se evapora al vacío para dar el producto [MH]⁺ 506.7.

10

Método D

Preparación de terbutiléster del ácido {(R)-1-(4-amino-bencil)-2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}carbámico

A una solución del terbutiléster del ácido [(R)-2-[4-(4-
15 fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-(4-nitro-bencil)-etil]-carbámico (1.41 gramos, 2.90 milimoles) en ácido acético (11 mililitros), enfriada a 0°C, se le agrega una solución acuosa de cloruro de calcio (4 mililitros, 0.47 M) y polvo de zinc (3.9 gramos, 59.6 milimoles). La mezcla de reacción se agita a
20 0°C durante 35 minutos, y luego se filtra a través de un tapón de Celite. El filtrado se evapora, el residuo se disuelve en agua y se extrae en diclorometano. El diclorometano se evapora, y el residuo se disuelve en agua y se gasifica con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y se extrae en dicloro-
25 metano. El diclorometano se seca sobre sulfato de magnesio, y

se evapora para proporcionar el terbutiléster del ácido {(R)-1-(4-amino-bencil)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-carbámico [MH]⁺ 456.5

5 **Preparación de terbutiléster del ácido [(R)-2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-1-(4-metansulfonilamino-bencil)-etil]-carbámico.**

A una solución del terbutiléster del ácido {(R)-1-(4-amino-bencil)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-carbámico (1.19 gramos, 2.61 milimoles) en diclorometano (15 mililitros) enfriada a 0°C, se le agrega trietilamina (0.37 mililitros, 2.65 milimoles), y cloruro de metansulfonilo (0.192 mililitros, 2.49 milimoles). La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora, luego se lava con agua y una solución de salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación en sílice (gradiente de acetato de etilo:hexano, elución de 6:4 a 1:0) para proporcionar el terbutiléster del ácido [(R)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-(4-metansulfonilamino-bencil)-etil]-carbámico. [MH]⁺ 534.7.

Método E

25 **Preparación de terbutiléster del ácido (S)-4-[4-(4-clorobenzoil)-piperidin-1-ilmetil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-**

carboxílico.

A una solución del terbutiléster del ácido (R)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico (0.5 gramos, 2.18 milimoles) en tetrahidrofurano (15 mililitros), se le agrega (4-cloro-fenil)-piperidin-4-il-metanona (0.49 gramos, 2.18 milimoles), y triacetoxiborohidruro de sodio (0.69 gramos, 3.27 milimoles), y la mezcla de reacción se agita durante 3.5 horas a temperatura ambiente. El solvente se evapora, y el residuo se divide entre acetato de etilo (50 mililitros), y una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mililitros). El acetato de etilo se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación en sílice (acetato de etilo:hexano, elución de 1:1), para proporcionar el terbutiléster del ácido (S)-4-[4-(4-clorobenzoil)-piperidin-1-ilmetil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico, [MH]⁺ 437.2.

Preparación de clorhidrato de [1-((S)-2-amino-3-hidroxi-propil)-piperidin-4-il]-(4-cloro-fenil)-metanona

El terbutiléster del ácido (S)-4-[4-(4-cloro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico (0.68 gramos, 1.55 milimoles) se agrega a una solución de cloruro de hidrógeno en etanol (5 mililitros, 5.5M). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se evapora a sequedad para proporcionar el clorhidrato de [1-((S)-

2-amino-3-hidroxi-propil)-piperidin-4-il]-(4-cloro-fenil)-
metanona. [MH]⁺ 297.0.

5 **Preparación de ácido (E)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-
acrílico.**

A una suspensión de paladio(II)acetato (0.77 gramos, 3.42 milimoles) en N,N-dimetilacetamida (375 mililitros) se agrega cloruro de tetraetilamino (19.36 gramos, 114.5 milimoles), amina de diciclohexilmetilo (35.1 gramos, 174.5 milimoles) y 3-bromo-4-metoxibenzonitrilo (25.51 gramos, 118.0 milimoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se calienta a 100-105°C sobre la que se agrega lentamente acrilato de t-butilo (14.82 gramos, 114.5 milimoles) durante un periodo de 45 minutos. Después de 30 a 60 minutos adicionales agitando a 100°C, la solución se enfría a temperatura ambiente y se diluye con TBME (375 mililitros). La mezcla bifásica resultante se agita vigorosamente durante 10 minutos. La fase TBME (superior) de manera sucesiva se lava con agua (100 mililitros), ácido cítrico al 10 por ciento acuoso (100 mililitros) y NaCl al 25 por ciento acuoso (100 mililitros). Las fases acuosas combinadas se extraen con TBME (100 mililitros). Después de agregar carbón activo (0.4 gramos), la fase TBME combinada se agita de manera vigorosa durante 10 minutos y se filtra. Se agrega Na₂SO₄ (10 gramos) y la suspensión resultante se agita durante 10 minutos y se filtra. El filtrado se concentra a un volumen de 50

a 70 mililitros bajo presión reducida y, durante un periodo de 25 a 30 minutos, se agrega a temperatura ambiente a un ácido trifluoroacético anhídrido (150 mililitros). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 60 minutos (formas de precipitación), se enfría de 0 a 5°C en un baño helado, y se diluye con acetato de etilo (410 miligramos). Después de agitar de manera vigorosa a 0°C durante 60 minutos adicionales, se filtra la suspensión. El residuo se seca bajo vacío a 45-50°C para dar el ácido (E)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-acrílico como un sólido cristalino, punto de fusión 252-253°C. MS (ES): [M-H]⁻202.

Preparación de (E)-N-((S)-2-[4-(4-cloro-benzoil)-piperidín-1-il]-1-hidroximetil-etil])-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-acrilamida.

Una solución del ácido (E)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-acrílico (0.31 gramos, 1.55 milimoles), trietilamina (0.2 mililitros, 1.55 milimoles), y tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0.49 gramos, 1.55 milimoles) en diclorometano (5 mililitros), se agrega a una solución de clorhidrato de [1-((S)-2-amino-3-hidroxi-propil)-piperidín-4-il]-(4-cloro-fenil)-metanona y trietilamina (0.4 mililitros, 3.1 milimoles) en diclorometano (5 mililitros), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano (20

mililitros), se lava sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio (25 mililitros) y salmuera (25 mililitros), luego se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se evapora, y el residuo crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación en sílice (metanol:diclorometano; 5:95), para proporcionar la (E)-N-((S)-2-[4-(4-cloro-benzoil)-piperidín-1-il]-1-hidroximetil-etil)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-acrilamida. [MH]⁺ 482.2.

10 Método F

Preparación del terbutiléster del ácido (S)-4-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidín-1-ilmetil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico

A una solución de (4-fluoro-fenil)-piperidín-4-il-metanona (3.5 gramos, 17 milimoles) en tetrahidrofurano seco (50 mililitros), se le agrega el terbutiléster del ácido (R)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico (3.9 gramos, 17 milimoles), y triacetoxiborohidruro de sodio (5.4 gramos, 25 milimoles), y la mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra, y el solvente se evapora para dar un sólido blanco. El sólido se recupera en diclorometano (50 mililitros), y se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mililitros), agua (50 mililitros 2 veces), y salmuera (50 mililitros). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora para pro-

porcionar el producto $[MH]^+$ 420.9.

Preparación de clorhidrato de [1-((S)-2-amino-3-hidroxi-propil)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona.

5 A una suspensión del terbutiléster del ácido (S)-4-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-ilmetil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico (4.9 gramos, 11.7 milimoles) en etanol (25 mililitros), se le agrega cloruro de hidrógeno en dioxano (25 mililitros 4M). La solución transparente resultante se agita durante
10 4 horas a temperatura ambiente, durante cuyo tiempo se forma un precipitado blanco. La mezcla de reacción se enfría a 0°C, y el precipitado se filtra para proporcionar el producto $[MH]^+$ 281.6.

15 **Preparación de (E)-N-[(S)-2-[4-(4-fluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-1-hidroximetil-etil]-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-acrilamida.**

A una solución del clorhidrato de [1-(S)-2-amino-3-hidroxi-propil)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona (1.8
20 gramos, 5.7 milimoles), y di-isopropiletilamina (2.0 mililitros, 11.4 milimoles) en diclorometano (45 mililitros), se le agrega ácido (E)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-acrílico (1.1 gramos, 5.7 milimoles), seguido por tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1.83 gramos, 5.7
25 milimoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura am-

biente durante 4.5 horas, luego se filtra, y el filtrado se lava con agua (50 mililitros), una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mililitros), agua (50 mililitros), y salmuera (50 mililitros). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, el solvente se evapora, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación en sílice (diclorometano:metanol; gradiente de elución de 98:2 a 92:8), para proporcionar el producto [MH]⁺ 466.1.

10 Método G

Preparación de Preparación de dibenzoil-L-tartrato de terbutiléster del ácido (S)-4-[4-(4-clorobenzoil)-piperidín-1-ilmetil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico (dibásico).

A una suspensión fría (0°C) de borohidrato de sodio (2.40 gramos, 63.55 milimoles) en tolueno seco (50 mililitros), bajo una atmósfera de gas inerte se agrega ácido acético (11.45 gramos, 189.9 milimoles) durante un periodo de 1 hora. Agitando continuamente a temperatura ambiente, durante 5 horas, hasta que haya cesado la evolución de hidrógeno (obtenido mediante la reacción de N-formil-4-(4-clorobenzoil)-piperidina y cloruro de acetilo) (5.51 gramos, 21.18 milimoles) se suspende en tolueno seco (20 mililitros) a temperatura ambiente. Se agrega trietilamina (2.57 gramos, 25.42 milimoles) y solución de tolueno (55 mililitros) de terbutiléster del ácido oxazolidina-3-carboxílica de (R)-4-formil-2,2-dimetilo (5.59 gramos, 24.36

milimoles, se agrega por goteo durante un periodo de 45 minutos con agitación. Se continúa agitando durante otros 20 minutos antes de agregar la Suspensión 1 lentamente con agitación durante un periodo de 60 minutos. La suspensión resultante se
5 agita a temperatura ambiente hasta que el TLC muestre consumo completo del material de partida (14 horas), luego se agrega lentamente a una solución de NaHCO_3 (25 gramos, 297.6 milimoles) en agua (120 mililitros). La emulsión resultante se agita a 20°C durante 60 minutos, la fase acuosa se separa de la mezcla y la fase orgánica se lava dos veces de manera sucesiva con
10 20 mililitros cada vez de NaHCO_3 acuoso al 10 por ciento y agua. Después de ajustar el pH de las fases acuosas combinadas a 9.5 con Na_2CO_3 sólido, se extrae la fase acuosa con tolueno (25 mililitros dos veces). Se agrega celite (0.5 gramos) a las
15 fases orgánicas combinadas, que de manera subsecuente se filtran y evaporan a sequedad para dar la base libre, que se toma en isopropanol (35 mililitros) y se calienta a temperatura de reflujo. Se agrega por goteo una solución de ácido di-O,O-benzoil-L-tartárico (4.0 gramos, 10.6 milimoles) en isopropanol
20 (10 mililitros). Después de agitar a 79.81°C durante 20 minutos, la mezcla se enfría, se diluye con éster de terbutilmetilo (TBME) y el producto se cristaliza a 0°C , se filtra, se lava con una mezcla fría (0°C) de TBME-isopropanol (15 mililitros) y TBME frío (0°C) (5 mililitros 3 veces), y se seca bajo vacío.
25 La recrystalización del producto seco forma isopropanol seguido

por secado bajo vacío da el producto del título como sólido cristalino, punto de fusión 174°C.

MS (ES+): [M]⁺ 437.

5 **Preparación de diclorhidrato de [1-((S)-2-amino-3-hidroxi-propil)-piperidin-4-il]-(4-cloro-fenil)-metanona.**

Se suspende el dibenzoil-L-tartrato de terbutiléster del ácido (S)-4-[4-(4-clorobenzoil)-piperidin-1-ilmetil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico (dibásico) (4.0 gramos, 3.2 milimoles) en acetato de butilo normal (40 mililitros). Se agrega un ácido clorhídrico acuoso (al 32 por ciento) (2.18 gramos, 19.2 milimoles) y la mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que el TLC muestra el consumo completo del material de partida (2 horas). Además se agita la suspensión en un baño helado durante 3 horas, y se filtra. El sólido se lava con acetato de butilo normal frío (0°C) (5 mililitros dos veces), y se seca bajo vacío a 45-50°C para dar el producto del título como cristales incoloros, punto de fusión 232-237°C. MS(ES+): [MH]⁺297.

20

Preparación de éster de S-benzotiazol-2-ilo de ácido (E)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-tioacrílico.

Una suspensión de disulfido de 2,2'-dibenzotiazolilo (4.0 gramos, 12.0 milimoles) y trifenilfosfino (3.15 gramos, 12.0 milimoles) en CH₂Cl₂ (60 mililitros) se agita vigorosamente a

25°C durante 30 minutos. Después de enfriar a 0°C en un baño helado, se agrega ácido (E)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)acrílico (preparado como se describe en el Método E) (2.24 gramos, 11.0 milimoles), seguido por N-metilmorfolino (1.21 mililitros, 11.0 milimoles). La suspensión se agita de manera vigorosa y se deja que alcance la temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar 24 horas adicionales a temperatura ambiente, el precipitado resultante se filtra a 0°C y se lava con CH₂Cl₂ frío (0°C) (10 mililitros). Después de secar bajo vacío a 35°C, el producto del título se obtiene como polvo cristalino, punto de fusión 183-185°C. MS(EI): [M]⁺352.

Preparación de hemi-(L)-tartrato de (E)-N-((S)-1-[4-(4-clorobenzoyl)-piperidin-1-ilmetil]-2-hidroxi-etil)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-acrilamida.

A una suspensión de diclorhidrato de [1-((S)-2-amino-3-hidroxi-propil)-piperidin-4-il]-(4-cloro-fenil)-metanona (9.24 gramos, 25.0 milimoles) en etanol (250 mililitros) se agrega N-metil-morfolina (2.53 gramos, 25.0 milimoles). La suspensión se agita a 45°C durante 30 minutos, luego se agrega el éster de S-benzotiazol-2-ilo de ácido (E)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-tioacrílico (4.40 gramos, 12.5 milimoles), la suspensión se diluye con etanol (20 mililitros), y se continua la agitación a 45°C durante 3 horas. Se agrega más tioéster (2.64 gramos, 7.5 milimoles) y la suspensión se agita durante otras 4 horas a

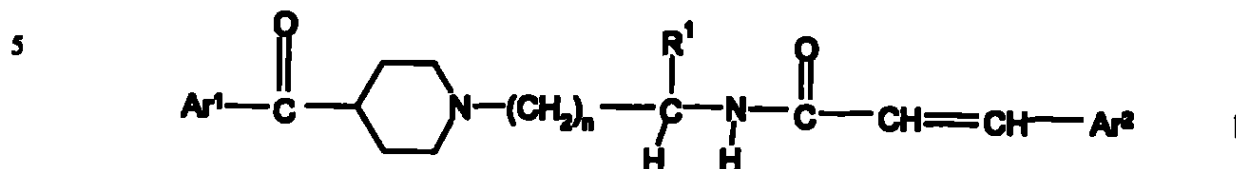
45°C. Se agrega una porción final de tioéster (1.76 gramos, 5.0 milimoles) y, después de agitar durante 3 horas adicionales, se agrega más *N*-metilmorfolina (1.26 gramos, 12.46 milimoles) y se continua la agitación durante toda la noche, antes de la adición final de *N*-metilmorfolina (1.26 gramos, 12.46 milimoles). Se filtra la suspensión inmediatamente y el filtrado se toma a sequedad bajo presión reducida. El residuo se toma en CH₂Cl₂ (250 mililitros) y se lava de manera sucesiva con Na₂CO₃ al 10 por ciento acuoso (100 mililitros, dos veces) y NaCl al 10 por ciento acuoso (100 mililitros, cuatro veces). La fase orgánica se agita con célite (1 gramos), se filtra y se evapora a sequedad. El residuo se seca bajo vacío y se toma en etanol (130 mililitros). A 35°C se agrega una solución de ácido L-tartárico (4.5 gramos, 30.0 milimoles) en etanol (100 mililitros) bajo agitación y la suspensión resultante se agita a 50-55°C hasta que se forma una solución clara. Cuando se forma turbiedad cristalina, se enfría lentamente la suspensión a 0°C y se agita en un baño helado durante otros 45 minutos, antes de que se filtre el presipitado, se lave con etanol frío (0°C) (20 mililitros), y se recristaliza a partir de etanol para dar el producto del título, punto de fusión 90-120°C (descomp.). MS(ES+): [MH]⁺482.

Preparación de (E)-N-{(S)-1-[4-(4-cloro-benzoil)piperidin-1-ilmetil]-2-hidroxi-etil}-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-acrilamida.

Se agrega Na_2CO_3 al 10 por ciento acuoso, con agitación, a temperatura ambiente a una suspensión de hemi-(L)-tartrato de (E)-N-{(S)-1-[4-(4-cloro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-2-hidroxi-etil}-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-acrilamida (6.32 gramos, 10.0 milimoles) en CH_2Cl_2 (150 mililitros) y agua (50 mililitros). Después se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (100 mililitros). Se extraen las fases combinadas CH_2Cl_2 con NaCl al 10 por ciento acuoso (100 mililitros, dos veces), se agita con Célite (500 miligramos) y se filtra para dar después de la evaporación bajo presión reducida, una espuma incolora. Después de la adición del acetato de butilo (200 mililitros), forma una solución clara, que se calienta a 80°C se permite que se enfríe lentamente a temperatura ambiente. Después de la disolución con TBME (150 mililitros), se enfría la suspensión a 0°C , los cristales precipitados se filtran, se lavan con mezcla 1:1 fría (0°C) de acetato de butilo/TBME (50 mililitros) y se seca bajo vacío a $45-50^\circ\text{C}$ para dar (E)-N-{(S)-1-[4-(4-cloro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-2-hidroxi-etil}-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-acrilamida. Punto de fusión $162-163^\circ\text{C}$. S (EI): $[\text{MH}]^+482$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



en forma libre o de sal, en donde:

10 Ar^1 es fenilo sustituido por uno o más átomos de halógeno,

Ar^2 es fenilo o naftilo que está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, o alcoxicarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono,

15

R^1 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, aciloxilo, $-\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^3$, halógeno, carboxilo, alcoxicarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-\text{CON}(\text{R}^4)\text{R}^5$ o por un grupo orgánico cíclico monovalente,

20

R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o R^2 es hidrógeno y R^3 es acilo o $-\text{SO}_2\text{R}^6$, ó R^2 y R^3 , junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, denotan un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros,

25 R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo

de 1 a 8 átomos de carbono, o R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, denotan un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros,

R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o fenilo opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y n es 1, 2, 3, ó 4,

con la condición de que cuando Ar^1 es p-clorofenilo, y R^1 es hidrógeno, Ar^2 no sea fenilo o p-nitrofenilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar^2 es fenilo monosustituido, en donde el sustituyente es halógeno, ciano, nitro, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o fenilo disustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o fenilo trisustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan a partir de halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono; o fenilo penta-sustituido, en donde los sustituyentes son halógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, aciloxilo, halógeno, carboxilo, alcoxicarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-CON(R^4)R^5$ ó por un grupo orgánico cíclico monovalente.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

Ar¹ es fenilo sustituido por flúor o cloro ~~para para~~ el grupo carbonilo indicado, y opcionalmente además sustituido por halógeno orto para el grupo carbonilo indicado,

Ar² es fenilo monosustituido por un sustituyente seleccionado a partir de halógeno, ciano, nitro, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo sustituido por dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y nitro, o fenilo sustituido por 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono,

R¹ es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido por alquilsulfonilamino de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aromático heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos del anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y n es 1 ó 2.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

Ar¹ es fenilo sustituido por flúor o cloro para para el grupo carbonilo indicado,

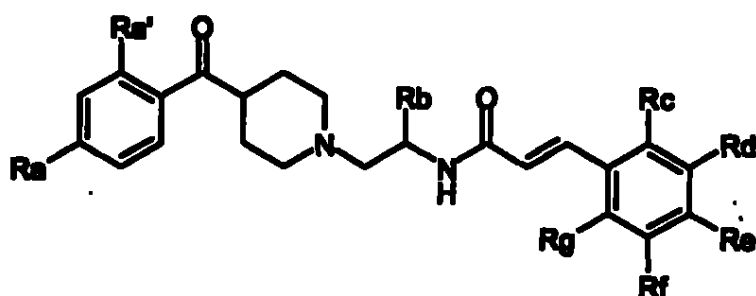
Ar² es fenilo sustituido orto para el grupo -CH=CH- indicado por alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y para para el grupo alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono por ciano, halógeno, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,

R¹ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, fenilo, fenilo sustituido por alquilsulfonilamino de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aromático heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y

n es 1.

6. Un compuesto de la fórmula:

15



XI

en forma libre o de sal, en donde Ra' es hidrógeno, y Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf, y Rf son como se definen en la siguiente tabla:

25

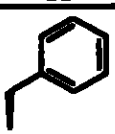
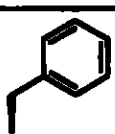
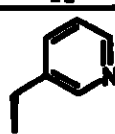
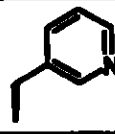
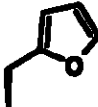
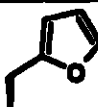
5

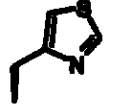
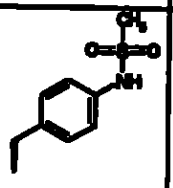
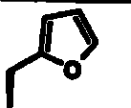
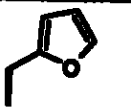
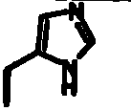
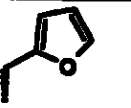
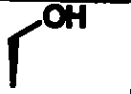
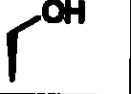
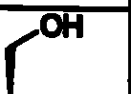
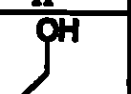
10

15

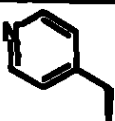
20

25

Ra	Rb	Rc	Rd	Re	Rf	Rg
F	H	H	CN	H	H	H
F		H	CN	H	H	H
F	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2$	H	CN	H	H	H
F		OCH_2CH_3	H	H	Br	H
F	H	H	CN	OCH_3	H	H
F	H	OCH_3	H	H	OCH_3	H
F	H	OCH_3	H	H	Br	H
F		H	CN	H	H	H
F		OCH_3	H	H	Br	H
F	H	OH	H	H	Cl	H
F	H	OCH_3	H	H	F	H
Cl	H	OCH_3	H	H	Br	H
F	H	OCH_3	H	H	CN	H
F	H	OCH_3	H	H	Cl	H
F	H	OCH_2CH_3	H	H	Cl	H
F	H	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	H	Cl	H
F	H	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2$ 	H	H	Cl	H
F	H	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	H	Br	H
F	H	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2$ 	H	H	Br	H
F	H	OCH_3	H	H	CH_3	H
F	H	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2$ 	H	H	CH_3	H
F		H	H	H	CN	H
F		OCH_3	H	H	OCH_3	H

	F		OCH ₃	H	H	Br	H
	F		H	H	H	CN	H
5	F		OCH ₃	H	H	OCH ₃	H
	F		OCH ₃	H	H	CN	H
10	F		OCH ₃	H	H	Br	H
	F		OCH ₃	H	H	CN	H
	F		OCH ₃	H	H	CN	H
15	F	H	H	H	CH ₃	H	H
	F	H	F	F	F	F	F
	F	H	H	CF ₃	H	CF ₃	H
	F	H	H	NO ₂	H	H	H
	F	H	H	COOCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃
	F		OCH ₃	H	H	CN	H
	Cl		OCH ₃	H	H	CN	H
20	F	CH ₃	H	H	H	CN	H
	Cl		OCH ₃	H	H	Cl	H
	Cl	H	OCH ₃	H	H	CN	H
25	F		OCH ₃	H	H	Br	H

5

Cl		OCH ₃	H	H	Br	H
F		OCH ₃	H	H	CN	H
F		OCH ₃	H	H	CN	H

10

o en donde Ra y Ra' son flúor, Rb, Rd, Re, y Rg son hidrógeno, Rc es metoxilo, y Rf es bromo.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en combinación con una sustancia de fármaco anti-inflamatorio, broncodilatador, o de antihistamina.

15

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para utilizarse como un producto farmacéutico.

20

9. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

10. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición mediada por CCR-3.

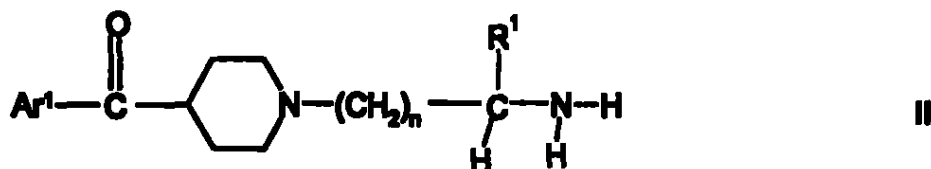
25

11. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la fabricación de un medica-

mento para el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica, en particular una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

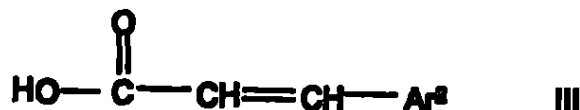
12. Un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula I, el cual comprende:

(1) (A) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



10

con un compuesto de la fórmula:

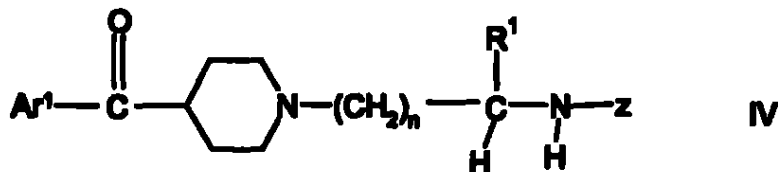


15

o un derivado formador de amida del mismo, en donde Ar^1 , Ar^2 , R^1 , y n son como se definieron anteriormente en la presente, o

20

(B) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III, o un derivado formador de amida del mismo, con un compuesto de la fórmula:



25

en donde Ar^1 , R^1 , y n son como se definieron anteriormente

en la presente, y Z denota un sustrato en fase sólida químicamente enlazado con el átomo de nitrógeno indicado, y separar el producto resultante del sustrato para reemplazar Z por hidrógeno; y

5 (ii) recuperar el producto en forma libre o de sal.

10

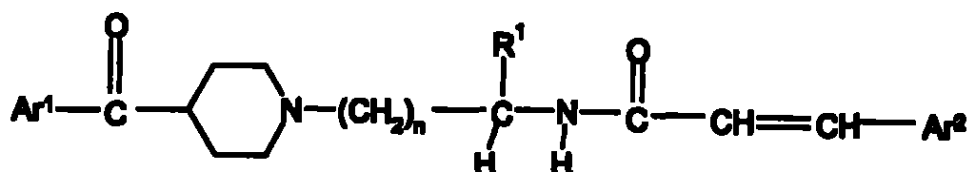
15

20

25

RESUMEN

Compuestos de la fórmula:



en forma libre o de sal, en donde:

Ar^1 es fenilo sustituido por uno o más átomos de halógeno,

Ar^2 es fenilo o naftilo que está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, o alcóxicarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono,

R^1 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, aciloxilo, $-\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^3$, halógeno, carboxilo, alcóxicarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-\text{CON}(\text{R}^4)\text{R}^5$ o por un grupo orgánico cíclico monovalente,

R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o R^2 es hidrógeno y R^3 es acilo o $-\text{SO}_2\text{R}^6$, ó R^2 y R^3 , junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, denotan un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros,

R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo

de 1 a 8 átomos de carbono, o R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, denotan un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros,

R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o fenilo opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y n es 1, 2, 3, ó 4,

con la condición de que cuando Ar^1 es p-clorofenilo, y R^1 es hidrógeno, Ar^2 no sea fenilo o p-nitrofenilo.

Los compuestos son útiles como productos farmacéuticos.

10

* * * * *

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicación de q se solicita la concesión de una patente.		()	()
Datos de identificación del solicitante de l persona que se presenta la solicitud.		()	()
Descripción de la invención.		()	()
Dibujos d ser estos pertinentes.		()	()
Comprobante de Pago d las tasas establecidas.			
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial		()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		()	()
Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño		()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()			
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado		()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud		()	()
Representación gráfica del esquema de trazado		()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable.



Fecha
Raci 100
Fecha (R20)
Tramite
Dependencia

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
02117193 C
2022 12 30 14 30 44
C11 FCT-PATENT 379 FASE RACI 411 PRESENTAC
2022 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios 10