



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE N° **04 43370**

TÍTULO "DERIVADOS DE PIPERIDINA Y SU USO COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD
DEL RECEPTOR QUIMOQUINA (ESPECIALMENTE CCR5).

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 401/06 ; A61K31/44S; A61K31/4523;
A61K31/16.

SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SÖDERTÄLJE, SUECIA

REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA

BOGOTÁ, D.C. 11 MAY 2004
T.P. 10.784
Código 231

AF

SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 04043370 00000000 Folios: 138
 Fecha (RAD): 2004-05-11 17:05:05
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
 (71)**

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: S-151 85 Södertälja, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälja, Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
 O APODERADO**

Nombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
 Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

4

**INVENTOR(ES)
 (72)**

Nombre: **TUCKER, Howard.**

Dirección: AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire
 SK10 4TG.

Nacionalidad o Domicilio: Gran Bretaña.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE02/02055

Fecha: 12/11/02

Publicación Internacional No. WO 03/042205 A1

Fecha: 22/05/03

6

**Título (54) "DERIVADOS DE PIPERIDINA Y SU USO COMO MODULADORES DE LA
 ACTIVIDAD DEL RECEPTOR QUIMOQUINA (ESPECIALMENTE CCR5)"**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 401/06

// A61K31/445 // A61K31/4523
 A61K31/16

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

15-11-01

(31) Número de Solicitud

0103818-1

9

Comprobante de Pago No. 04-29,171

Fecha: Abril 13 de 2004

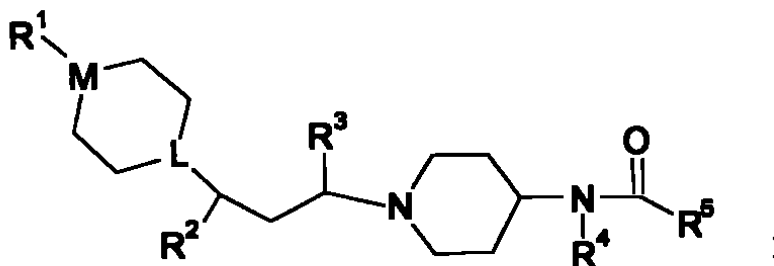
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Btá. T.P. 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 04043370 00000000 Folios: 138
 Fecha (AMD): 2004-05-11 17:05:05
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FREE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 29,171
 FECHA : ABRIL 13 DE 2004

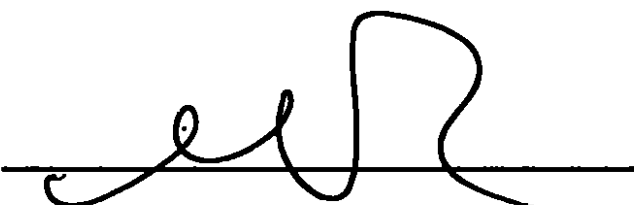
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
• LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	20339715	13/04/2004	14,980,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVEN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

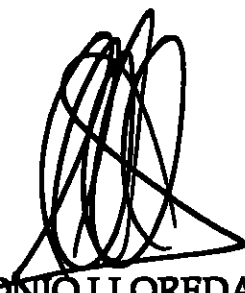
SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

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

**JOSE ANTONIO LLOREDA****T.P. No. 10.784****Código 231**

TRADUCCION OFICIAL No 253

EGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL PODER OTORGADO A JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO por AstraZeneca Aktiebolag

Firmado Sonya Celebioglu
Coordinador de Trámites

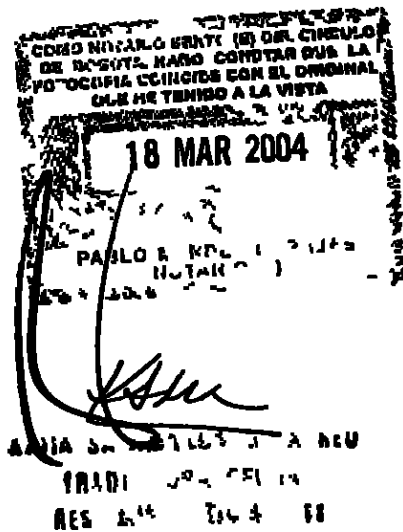
CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION)

CERTIFICADO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL

Firmado (Anne-Marie Bonde)
Notario Público

Fecha Agosto 30 2000

Sello Notario Publico
Anne-Marie Bonde
Estocolmo



CONSULADO DE COLOMBIA

ESTOCOLMO SUECIA

No 002886

CERTIFICA la firma de Anne-Marie Bonde, como Notario Publico de Estocolmo Suecia

Fecha 09-01-2000

Firmado MARIA SMITH RUEDA

Encargada de las Funciones Consulares

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo

CERTIFICACION EN ESPAÑOL DEL CONSULADO DE COLOMBIA EN ESTOCOLMO SUECIA No 209 SOBRE EL CARGO DE LA COORDINADORA DE TRAMITES DE ASTRAZENECA AB 2000-09-01

Firmado MARIA SMITH RUEDA

Encargada de las Funciones Consulares

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA la firma y las funciones del funcionario consular Maria Smith Rueda, bajo el número 339696 el día 19 de septiembre del 2000

Firmado (Firma ilegible)
Jefe de Legalizaciones
Santafé de Bogotá D C

23 JUN 2004
Jefe de Legalizaciones

SE 11 A
2005 5p 11 75

U-11 13.14.17-18

19 MAR 2004
COMO NOT. EL SECT. (C) DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ, HAYO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HA TENDIDO A LA VISTA

2005 11 11 11 11

2005 11 11 11 11

2005 11 11 11 11

2

5

SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

SEP 26 A 11 32 a

SEP 26 A 11 32 a

BOLETA NOTARIO DEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAYO CON-TER O JE LA
FOTOCOMIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TRINADO A LA JETA
18 MAR 2004
PAEL DE ID A EN 1JAS
NOTARIO (E)

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

538668

538668

Le pba n m m d w w AstraZeneca Aktiebolag
AstraZeneca AB
una sociedad organizada y existente de
conformidad con las leyes de Suecia

con domicilio en

S-151 85 Södertälje Suecia

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

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

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

Dado y firmado

The unde signed

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

of

S-151 85 Södertälje, Sweden

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

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

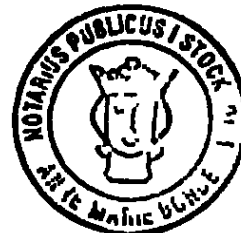
We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name before the Office of Industrial Property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

Given and signed this

AstraZeneca AB

Sonya Celebidglu
Sonya Celebidglu Formalities Coordinator

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 19
Compareció personalmente ante mí Notario
Público en y por el condado antes citado

A quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 19
compareció personalmente ante mí Notario
Público en y por el condado antes citado

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

~~Estados Unidos de América~~ STATE OF SWEDEN
Estado de {ss
Condado de STOCKHOLM

Hoy 30 de Ago de 2000 compareció
SONYA CELEBIOGLU a quien conozco y de
quien me consta que firmó el anterior documento y
quien debidamente juramentado declaró y dijo que él
es Coordinador de Astrazeneqa AB, una compañía
la compañía nombrada en el documento que
antecede una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia,
domiciliada en la ciudad
de Estocolmo, Suecia. El Notario
Público Pablo J. [illegible] Estados Unidos de
América y legalmente constituido para un período de
duración que aún no ha determinado, que el
declarante está autorizado por dicha Compañía
para conferir este poder que el sello estampado por
él al pie de tal poder en nombre y en representación
de la expresada Compañía es el sello oficial de ella y
que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del de la
sociedad

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en
Estado de con fecha y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos de lo cual da fe

Notary Public (Notario Público)



NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of 19 personally
appeared before me a Notary Public in and for the
above mentioned county

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of 19 personally
appeared before me a Notary Public in and for the
above mentioned county

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

~~United States of America~~ STATE OF SWEDEN
State of {ss
County of STOCKHOLM

On this day of 30 of Aug 2000 personally
came SONYA CELEBIOGLU
to me known and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument who being by me
duly sworn did depose and say that he is the

Formalities of ASTRAZENECA AB
Coordinator the company named
within a Corporation organized and existing under
the laws of the State of SWEDEN, United States
of America, domiciled at the City of SODERTALJE
County of State of SWEDEN
United States of America, and legally constituted for a
period of tenure not yet expired that the deponent is
authorized by said Company to confer this power of
attorney that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
State of under date of
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true which he attests

Ex officio

Anne Marie Bonde
Notary Public

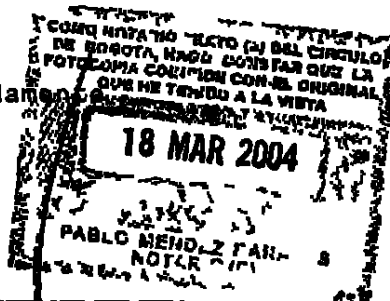
CERTIFICADO QUE DEBE EXPEDIR EL CONSUL DE COLOMBIA

el suscrito Cónsul de Colombia, C E R T I F I C A

(1) Que ha tenido a la vista documentos que prueban la
existencia de _____
una
sociedad organizada de conformidad con las leyes del Estado de
_____, Estados Unidos de América,
domiciliada en _____, Estado de _____
_____, Estados Unidos de América y

(2) Que quien otorga el poder anexo está debidamente
autorizado por dicha compañía para otorgarlo

CONSUL DE COLOMBIA



002886 No 2000 09 01

PAGADO	
Impuesto de Timbre	
<i>Siete</i>	dólares US\$ 7
Despachos Consulares	
<i>Quince</i>	dólares US\$ 15

Este documento é de propriedade da STRADA, aqui por
Aureliano Boudé, Nolasco Polanco
Estadística, Engenharia


MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares



En Estocolmo, Suecia.

CERTIFICA

Que el señor Sonyq. Celebioglu...

quien firma el documento que antecede ejerce para la
fcha el cargo de Comandante

de la Sociedad Astrá Zambora AB.

que exist. de conformidad con las leyes de. **Suecia**

según se acredite con los documentos que tuve a la vista.

1. ch. 2000 -69- Q 1 No 209

PAGAI U
Insane n to mbare
Si de
Jarech n Central ms
Cien
ms us 7
100



MARIA SMITH PROEDH
Encargada de las Relaciones Consulares
18 MAR 2004

מכאן נראה כי יש להבחין בין שני סוגי תגובות: תגובות של סלידה ושל אהבה. תגובות של סלידה הן תגובות של אהבה.

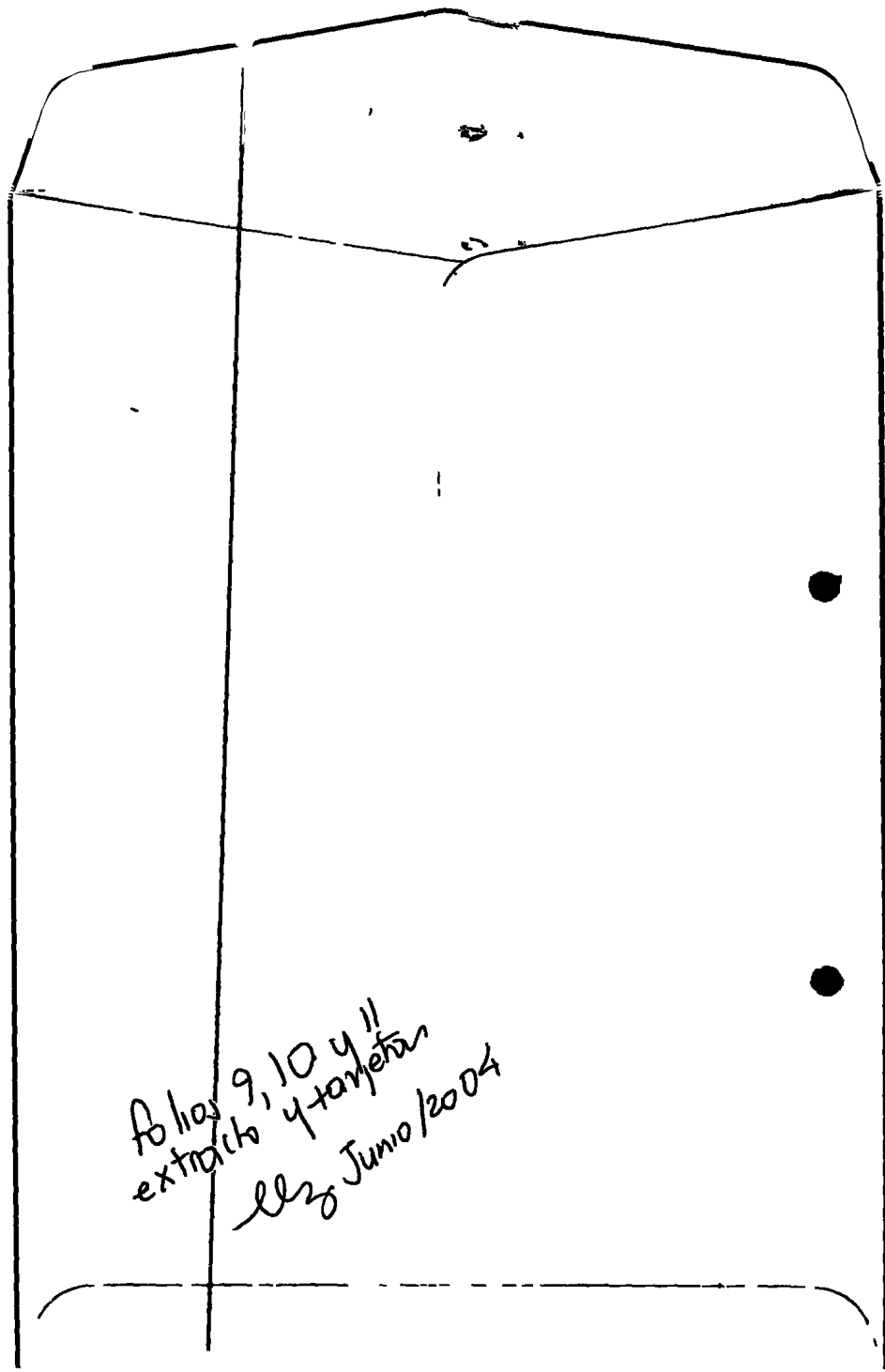
11 2 0530
11 2 0530



Expediente No		0404 3330	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Contiene una figura.



REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/02055

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D 401/06, C07D 401/14, C07D 403/06, C07D 417/14, A61K 31/4545,

A61K 31/496, A61P 11/00, A61P 17/00, 19/00, 29/00, 37/00

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7: C07D, A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

SE, DK, FI, NO clases como arriba

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

CHEM. ABS. DATO, EPO-INTERNO

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 0114333 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED) 1 de marzo de 2001 (01.03.01), ver las reivindicaciones y página 20, línea 26-página 22, línea 10	1-14
X	WO 9925686 A1 (TELJIN LIMITED), 27 de mayo de 1999 (27.05.99), ver las reivindicaciones och página 1, línea 5-línea 15	1-14
X	EP 1013276 A1 (PFIZER INC.), 28 de junio de 2000 (28.06.00), ver las reivindicaciones y página 30, línea 9-línea 11	1-14

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

7 de febrero de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

12-02-2003

Nombre y dirección del correo de ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No.+46 8 666 02 86

Funcionario autorizado

Nebil Gecer/Eö
Teléfono No. +46 8 782 2500

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Julio 1998)

1310

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/02055

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P, X	WO 0187839 A1 (ASTRAZENECA AB), 22 de noviembre de 2001 (22.11.01)	1-14

6a

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE02/02055

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

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

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:13

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
ver próxima página

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

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

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

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

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

18 12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/SE02/02055

La reivindicación 13 se refiere a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia/ un método de diagnóstico practicado en el cuerpo humano o animal/ Regla 39 1 (iv) Sin embargo ha sido ejecutada una búsqueda para esta reivindicación La búsqueda se ha basado en los efectos alegados del compuesto/composición

16 13

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes 30/12/02

Solicitud Internacional No
PCT/SE 02/02055

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	0114333	A1	01/03/01	AU	6461600	A	19/03/01
				EP	1212299	A	12/06/02
				SE	9902987	D	00/00/00
WO	9925686	A1	27/05/99	AU	744685	B	28/02/02
				AU	1374199	A	07/06/99
				BG	104441	A	31/01/01
				BR	9814645	A	31/07/01
				CA	2309328	A	27/05/99
				CN	1279668	T	10/01/01
				EE	200000294	A	15/08/01
				EP	1030840	A	30/08/00
				HR	20000214	A	31/12/01
				HU	0004200	A	28/03/01
				IL	135488	D	00/00/00
				JP	2001523661	T	27/11/01
				NO	20002486	A	18/07/00
				NZ	503782	A	28/03/02
				PL	342207	A	21/05/01
				SK	5532000	A	12/02/01
				TR	200001399	T	00/00/00
				US	6451842	B	17/09/02
EP	1013276	A1	28/06/00	AP	200102186	D	00/00/00
				AP	200102187	D	00/00/00
				AU	1290400	A	31/07/00
				AU	1675100	A	31/07/00
				BG	105709	A	28/02/02
				BG	105721	A	28/02/02
				BR	9916585	A	16/10/01
				BR	9917007	A	30/10/01
				CN	1331591	T	16/01/02
				CN	1331691	T	16/01/02
				EE	200100344	A	15/10/02
				EP	1140085	A	10/10/01
				EP	1140920	A	10/10/01
				GB	9828420	D	00/00/00
				HR	20010478	A	30/06/02
				HU	0104795	A	29/04/02
				HU	0104910	A	28/10/02
				IL	143510	D	00/00/00
				IL	143512	D	00/00/00
				JP	2000212159	A	02/08/00
				JP	2002533393	T	08/10/02
				JP	2002533461	T	08/10/02
				NO	20013149	A	23/08/01
				NO	20013183	A	08/08/01
				PL	349091	A	01/07/02
				PL	349495	A	29/07/02
				TR	200101793	T	00/00/00
				TR	200101867	T	00/00/00
				TR	200200938	T	00/00/00
				WO	0038680	A	06/07/00
				WO	0039125	A	06/07/00
				GB	9922702	D	00/00/00

16

17 12

**Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/02055**

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0187839 A1	22/11/01	AU 5898101 A GB 0011838 D	26/11/01 00/00/00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 02/02055

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 401/06, C07D 401/14, C07D 403/06; C07D 417/14, A61K 31/4545,
A61K 31/496, A61P 11/00, A61P 17/00, 19/00, 29/00, 37/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D, A61K

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

CHEM.ABS.DATA, EPO-INTERNAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 0114333 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED), 1 March 2001 (01.03.01), see the claims and page 20, line 26 - page 22; line 10	1-14
X	WO 9925686 A1 (TEIJIN LIMITED), 27 May 1999 (27.05.99), see the claims och page 1; line 5 - line 15	1-14
X	EP 1013276 A1 (PFIZER INC.), 28 June 2000 (28.06.00), see the claims and page 30, line 9 - line 11	1-14

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

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another division or other special reasons (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search 7 February 2003	Date of mailing of the international search report 12-02-2003
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Authorized officer Nebil Gecer/ED Telephone No. +46 8 782 25 00

19 16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 02/02055

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 0187839 A1 (ASTRAZENECA AB), 22 November 2001 (22.11.01) -----	1-14

U

16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

international application No.
PCT/SE02/02055

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

21,8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.
PCT/SE02/02055

Claim 13 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/a diagnostic method practised on the human or animal body/Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compound/composition.

22 19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

30/12/02

International application No.
PCT/SE 02/02055

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0114333 A1	01/03/01	AU 6461600 A EP 1212299 A SE 9902987 D	19/03/01 12/06/02 00/00/00
WO 9925686 A1	27/05/99	AU 744685 B AU 1374199 A BG 104441 A BR 9814645 A CA 2309328 A CN 1279668 T EE 200000294 A EP 1030840 A HR 20000214 A HU 0004200 A IL 135488 D JP 2001523661 T NO 20002486 A NZ 503782 A PL 342207 A SK 5532000 A TR 200001399 T US 6451842 B	28/02/02 07/06/99 31/01/01 31/07/01 27/05/99 10/01/01 15/08/01 30/08/00 31/12/01 28/03/01 00/00/00 27/11/01 18/07/00 28/03/02 21/05/01 12/02/01 00/00/00 17/09/02
EP 1013276 A1	28/06/00	AP 200102186 D AP 200102187 D AU 1290400 A AU 1675100 A BG 105709 A BG 105721 A BR 9916585 A BR 9917007 A CN 1331591 T CN 1331691 T EE 200100344 A EP 1140085 A EP 1140920 A GB 9828420 D HR 20010478 A HU 0104795 A HU 0104910 A IL 143510 D IL 143512 D JP 2000212159 A JP 2002533393 T JP 2002533461 T NO 20013149 A NO 20013183 A PL 349091 A PL 349495 A TR 200101793 T TR 200101867 T TR 200200938 T WO 0038680 A WO 0039125 A GB 9922702 D	00/00/00 00/00/00 31/07/00 31/07/00 28/02/02 28/02/02 16/10/01 30/10/01 16/01/02 16/01/02 15/10/02 10/10/01 10/10/01 00/00/00 30/06/02 29/04/02 28/10/02 00/00/00 00/00/00 02/08/00 08/10/02 08/10/02 23/08/01 08/08/01 01/07/02 29/07/02 00/00/00 00/00/00 00/00/00 06/07/00 06/07/00 00/00/00

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional

22 de Mayo de 2003 (22.05.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 03/042205 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 401/06, 401/14, 403/06, 417/14, A61K 31/4545, 31/496, A61 P 11/00, 17/00, 19/00, 29/00, 37/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE02/02055

(22) Fecha de Registro Internacional: 12 de noviembre de 2002 (12.11.2002)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad: 0103818-1 15 de noviembre de 2001 (15.11.2001) SE

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

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente): TUCKER, Howard [GB/GB] AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(74) Agente: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, S-151 85 Sodertälje (SE).

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

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

- en cuanto a la facultad del solicitante para aplicar y obtener una patente (Regla 4.17 (ii)) para las siguientes designaciones 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

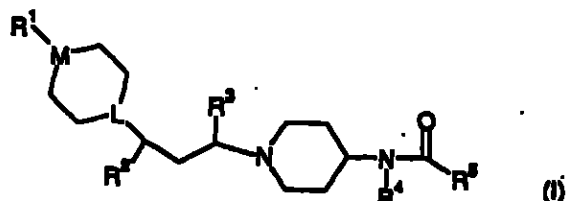
Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de los países y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición regular de la Gaceta PCT.

(81) Estados Designados (nacional): 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(34) Título: DERIVADOS DE PIPERIDINA Y SU USO COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR QUIMOQUINA (ESPECIALMENTE CCR5)



(57) Resumen: Compuesto de la fórmula (I); En donde L es CH o N; M es CH o N; con la condición que L y M no son ambos CH; composiciones que los contienen, procesos para prepararlos y su uso en terapia médica (por ejemplo modulando la actividad del receptor CCR5 en un animal de sangre caliente).

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 May 2003 (22.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/042205 A1

(51) International Patent Classification: C07D 401/06,
401/14, 403/06, 417/14, A61K 31/4545, 31/496, A61P
11/00, 17/00, 19/00, 29/00, 37/00

8G, 8L, 8K, 8L, 8J, 8M, 8N, 8R, 8T, 8Z, 8A, 8U, 8S,
8Z, 8C, 8V, 8Y, 8A, 8M, 8Z, 8W.

(21) International Application Number: PCT/SE02/02035

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

(22) International Filing Date:
12 November 2002 (12.11.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0103818-1 15 November 2001 (15.11.2001) SE

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(i)) for the following designations 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, OM, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent
(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR),
OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)

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

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): TUCKER, Howard
[GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

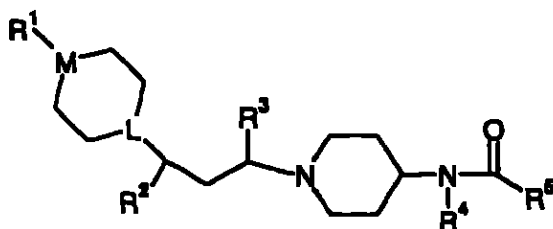
(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,

Published:

— with international search report

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 DERIVATIVES AND THEIR USE AS MODULATORS OF CHEMOKINE RECEPTOR ACTIVITY (ES-
PICIALLY CCR5)



* (57) Abstract: Compounds of formula
(I): wherein L is CH or N; M is CH or N;
provided that L and M are not both CH;
compositions comprising them, processes
for preparing them and their use in medical
therapy (for example modulating CCR5
receptor activity in a warm blooded animal).

WO 03/042205 A1

28²³

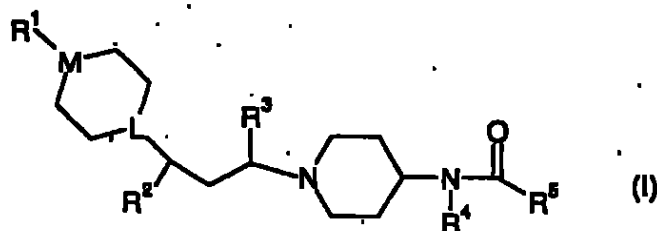
**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

28

76 2A 24

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I):



en donde

L es CH o N; M es CH o N; siempre y cuando L y M no sean CH ambas;

R¹ es Hidrógeno, alquiloC₁₋₆ [opcionalmente sustituido por fenilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)} o heteroarilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)}, fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)}, heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)}, S(O)₂R⁶, S(O)₂NR¹⁰R¹¹, C(O)R⁷, C(O)₂(alquiloC₁₋₆), C(O)₂(fenil(alquiloC₁₋₂)) o C(O)NHR⁷; y cuando M es CH, R¹ también puede ser NHS(O)₂R⁶, NHS(O)₂NHR⁷, NHC(O)R⁷ o NHC(O)NHR⁷;

R² es fenilo o heteroarilo, cualquiera está opcionalmente sustituido por halo,

77 25

alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, S(O)_n(alquiloC₁₋₄), nitro, ciano, o CF₃;

R³ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, alilo o ciclopropilo;

R⁵ es fenilo, heteroarilo, feniloNH, heteroariloNH, fenilo-alquilo(C₁₋₂), heteroarilo-alquilo(C₁₋₂), fenilo-alquilo(C₁₋₂)NH o heteroarilo-alquilo(C₁₋₂)NH; en donde los anillos de fenilo y heteroarilo de R⁵ están opcionalmente sustituidos por halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, S(O)_kalquiloC₁₋₄, S(O)₂NR⁶R⁶, NHS(O)₂(alquiloC₁₋₄), NH₂, NH(alquiloC₁₋₄), N(alquiloC₁₋₄)₂, NHC(O)NH₂, C(O)NH₂, C(O)NH(alquiloC₁₋₄), NHC(O)(alquiloC₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquiloC₁₋₄), C(O)(alquiloC₁₋₄), CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ o OCF₃;

k, m y n son, independientemente 0, 1 o 2;

R⁶ es alquiloC₁₋₈ [opcionalmente sustituido por halo, alcoxiC₁₋₄, fenilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)} o heteroarilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)}, cicloalquiloC₃₋₇, piranilo, fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)} o heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)}];

R⁷ es hidrógeno, alquiloC₁₋₈ [opcionalmente sustituido por halo, alcoxiC₁₋₄, fenilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂,

25

78

29

alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄) o heteroarilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄,

S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)}, cicloalquiloC₃₋₇, piranilo, fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)} o heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)};

R⁸ y R⁹ son, independientemente, hidrógeno o alquiloC₁₋₄, o junto con un átomo de nitrógeno u oxígeno, puede unirse para formar un anillo de 5- o 6- miembros que está opcionalmente sustituido con alquiloC₁₋₄, C(O)H o C(O)(alquiloC₁₋₄);

R¹⁰ y R¹¹ son, independientemente, hidrógeno o alquiloC₁₋₄, o puede unirse para formar un anillo de 5- o 6- miembros que está opcionalmente sustituido con alquiloC₁₋₄ o fenilo (en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido por halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄,

S(O)_malquiloC₁₋₄, S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquiloC₁₋₄); S(O)₂N(alquiloC₁₋₄)₂; NHS(O)₂(alquiloC₁₋₄); NH₂; NH(alquiloC₁₋₄), N(alquiloC₁₋₄)₂; NHC(O)NH₂, C(O)NH₂, C(O)NH(alquiloC₁₋₄), NHC(O)(alquiloC₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquiloC₁₋₄), CO(alquiloC₁₋₄), CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ u OCF₃);

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos o un solvato de estos;

siempre y cuando que, cuando R¹ es hidrógeno o alquilo no sustituido, R⁴ es hidrógeno, metilo o etilo, L es CH y M es N, la parte del fenilo o heteroarilo de R⁵ está sustituido por uno de: S(O)_kalquiloC₁₋₄, NHC(O)NH₂, C(O)(alquiloC₁₋₄), CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ u OCF₃; y opcionalmente adicionalmente sustituido por uno o más de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄,

29

79
30²³

$S(O)_x$ alquiloC₁₋₄, $S(O)_2NR^8R^9$, $NHS(O)_2$ (alquiloC₁₋₄); NH_2 ; NH (alquiloC₁₋₄),
 N (alquiloC₁₋₄)₂; $NHC(O)NH_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquiloC₁₋₄),
 $NHC(O)$ (alquiloC₁₋₄), CO_2H , CO_2 (alquiloC₁₋₄), $C(O)$ (alquiloC₁₋₄), CF_3 , CHF_2 ,
 CH_2F , CH_2CF_3 u OCF_3 ;

2. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1 donde L es CH.

3. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1 o 2 donde M es N.

4. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, 2 o 3, donde R¹ es fenilo (opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, CF₃ o OCF₃), $S(O)_2$ (alquiloC₁₋₄), $S(O)_2$ (fluoroalquiloC₁₋₄), $S(O)_2$ fenilo (opcionalmente sustituido por halo, ciano, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, CF₃, OCF₃, $S(O)_2$ (alquiloC₁₋₄) o $S(O)_2$ (fluoroalquiloC₁₋₄), bencilo (opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, CF₃ o OCF₃), benzoilo (opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, CF₃ o OCF₃), $C(O)NH$ fenilo (opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, CF₃ o OCF₃), $S(O)_2$ tiofenilo, CH₂piridinilo, CH₂quinolino o CH₂tiazolilo.

5. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, 2, 3 o 4, donde R² es fenilo opcionalmente sustituido por halo.

6. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, 2 3, 4 o 5, donde R³ es hidrógeno o metilo.

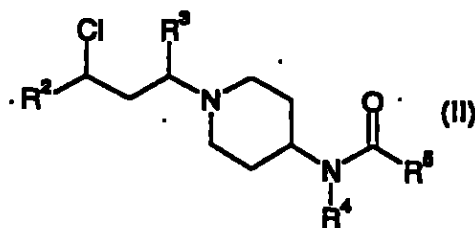
7. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, 2 3, 4, 5 o 6, donde R⁴ es etilo.

16

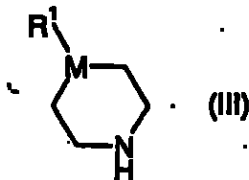
8. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, 2 3, 4, 5, 6 o 7, en donde R^5 es fenil-alquilo C_{1-2} , fenil(alquilo C_{1-2})NH, fenilo, heteroarilo o heteroarilo(alquilo C_{1-2}); en donde los anillos fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $S(O)_k$ alquilo C_{1-4} , $S(O)_2NR^8R^9$, $NHS(O)_2$ (alquilo C_{1-4}), NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4}) $_2$, $NHC(O)NH_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4}), CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-4}), $C(O)$ (alquilo C_{1-4}), CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 u OCF_3 ; y R^8 y R^9 son independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o junto con un átomo de nitrógeno u oxígeno, puede unirse para formar un anillo de 5- o 6- miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , $C(O)H$, o $C(O)$ (alquilo C_{1-4}); y k es 0, 1 o 2.

9. Un proceso para la preparación de un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1 que comprende:

- i. cuando L es N , la reacción de un compuesto de fórmula (II):



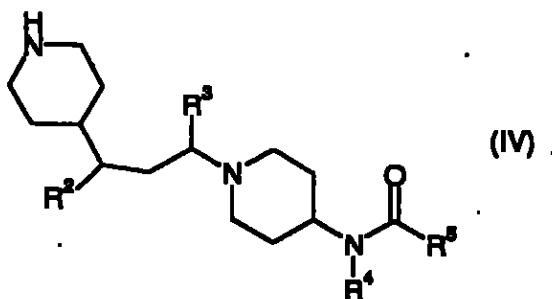
con un compuesto de fórmula (III);



en presencia de yoduro de sodio y una base adecuada, en un solvente adecuado;

81
32^{2a}

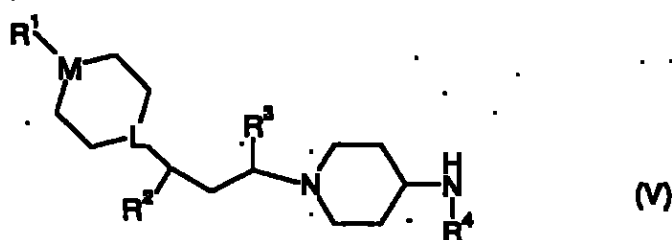
ii. cuando L es CH, la reacción de un compuesto de formula (IV):



con:

- un ácido de formula R^1CO_2H en presencia de un agente de acoplamiento adecuado en presencia de una base adecuada, en un solvente adecuado.
- un cloruro de ácido de formula $R^1C(O)Cl$ o cloruro de sulfonilo de formula $R^1S(O)_2Cl$, en presencia de una base adecuada en un solvente adecuado; o
- un aldehído de formula R^1CHO en presencia de $NaBH(OAc)_3$ (en donde Ac es $C(O)CH_3$) y ácido acético, en un solvente adecuado.

iii. acoplamiento de un compuesto de formula (V):



con:

- un ácido de formula R^5CO_2H en presencia de un agente de acoplamiento adecuado en presencia de una base adecuada, en un solvente adecuado; o,
- un cloruro de ácido de formula $R^5C(O)Cl$ en presencia de una base adecuada en un solvente adecuado.

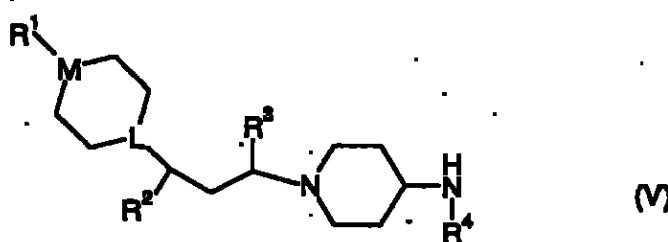
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se reivindicó en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto según se reivindicó en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este, para uso como medicamento.

12. Un compuesto según se reivindicó en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este, para la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

13. Un método para el tratamiento de un estado de enfermedad mediada por CCR5 que comprende la administración a un paciente en necesidad de dicho tratamiento, de una cantidad efectiva de un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este.

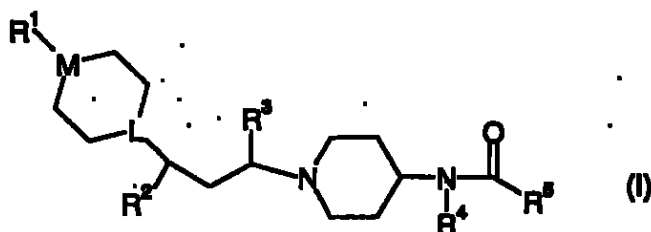
14. Un intermediario de formula (V):



en donde L, M, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definió en la reivindicación 1.

CLAIMS

1. A compound of formula (I):



5 wherein

L is CH or N; M is CH or N; provided that L and M are not both CH;

- 10 R^1 is hydrogen, C_{1-6} alkyl [optionally substituted by phenyl (which itself optionally substituted by halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, cyano, nitro, CF_3 , OCF_3 , $(C_{1-4}$ alkyl) $C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, C_{1-4} alkylthio, $S(O)(C_{1-4}$ alkyl) or $S(O)_2(C_{1-4}$ alkyl)] or heteroaryl (which itself optionally substituted by halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, cyano, nitro, CF_3 , $(C_{1-4}$ alkyl) $C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, C_{1-4} alkylthio, $S(O)(C_{1-4}$ alkyl) or $S(O)_2(C_{1-4}$ alkyl)), phenyl (optionally substituted by halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, cyano, nitro, CF_3 , OCF_3 , $(C_{1-4}$ alkyl) $C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, C_{1-4} alkylthio, $S(O)(C_{1-4}$ alkyl) or $S(O)_2(C_{1-4}$ alkyl)), heteroaryl (optionally substituted by halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, cyano, nitro, CF_3 , $(C_{1-4}$ alkyl) $C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, C_{1-4} alkylthio, $S(O)(C_{1-4}$ alkyl) or $S(O)_2(C_{1-4}$ alkyl)), $S(O)_2R^6$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $C(O)R^7$, $C(O)_2(C_{1-4}$ alkyl), $C(O)_2(phenyl(C_{1-3}$ alkyl)) or $C(O)NHR^7$; and when M is CH R^1 can also be $NHS(O)_2R^6$, $NHS(O)_2NHR^7$, $NHC(O)R^7$ or $NHC(O)NHR^7$;
- 15 R^2 is phenyl or heteroaryl, either of which is optionally substituted by halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $S(O)_n(C_{1-4}$ alkyl), nitro, cyano or CF_3 ;
- 20 R^3 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;
- R^4 is hydrogen, methyl, ethyl, allyl or cyclopropyl;
- R^5 is phenyl, heteroaryl, phenylNH, heteroarylNH, phenyl(C_{1-2})alkyl, heteroaryl(C_{1-2})alkyl, phenyl(C_{1-3} alkyl)NH or heteroaryl(C_{1-3} alkyl)NH; wherein the phenyl and heteroaryl rings of R^5 are optionally substituted by halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $S(O)_n(C_{1-4}$ alkyl), $S(O)_2NR^8R^9$, $NHS(O)_2(C_{1-4}$ alkyl), NH_2 , $NH(C_{1-4}$ alkyl), $N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, $NHC(O)NH_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4}$ alkyl), $NHC(O)(C_{1-4}$ alkyl), CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $C(O)(C_{1-4}$ alkyl), CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 or OCF_3 ;
- 25

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

R⁶ is C₁₋₆ alkyl [optionally substituted by halo, C₁₋₄ alkoxy, phenyl (which itself optionally substituted by halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, cyano, nitro, CF₃, OCF₃, (C₁₋₄ alkyl)C(O)NH, S(O)₂NH₂, C₁₋₄ alkylthio, S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl)) or heteroaryl (which itself optionally substituted by halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, cyano, nitro, CF₃, (C₁₋₄ alkyl)C(O)NH, S(O)₂NH₂, C₁₋₄ alkylthio, S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl))], C₃₋₇ cycloalkyl, pyranyl, phenyl (optionally substituted by halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, cyano, nitro, CF₃, OCF₃, (C₁₋₄ alkyl)C(O)NH, S(O)₂NH₂, C₁₋₄ alkylthio, S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl)) or heteroaryl (optionally substituted by halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, cyano, nitro, CF₃, (C₁₋₄ alkyl)C(O)NH, S(O)₂NH₂, C₁₋₄ alkylthio, S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl));

R⁷ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl [optionally substituted by halo, C₁₋₄ alkoxy, phenyl (which itself optionally substituted by halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, cyano, nitro, CF₃, OCF₃, (C₁₋₄ alkyl)C(O)NH, S(O)₂NH₂, C₁₋₄ alkylthio, S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl)) or heteroaryl (which itself optionally substituted by halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, cyano, nitro, CF₃, (C₁₋₄ alkyl)C(O)NH, S(O)₂NH₂, C₁₋₄ alkylthio, S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl))], C₃₋₇ cycloalkyl, pyranyl, phenyl (optionally substituted by halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, cyano, nitro, CF₃, OCF₃, (C₁₋₄ alkyl)C(O)NH, S(O)₂NH₂, C₁₋₄ alkylthio, S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl)) or heteroaryl (optionally substituted by halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, cyano, nitro, CF₃, (C₁₋₄ alkyl)C(O)NH, S(O)₂NH₂, C₁₋₄ alkylthio, S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl));

R⁸ and R⁹ are, independently, hydrogen or C₁₋₄ alkyl, or together with a nitrogen or oxygen atom, may join to form a 5- or 6-membered ring which is optionally substituted with C₁₋₄ alkyl, C(O)H or C(O)(C₁₋₄ alkyl);

R¹⁰ and R¹¹ are, independently, hydrogen or C₁₋₄ alkyl, or may join to form a 5- or 6-membered ring which is optionally substituted with C₁₋₄ alkyl or phenyl (wherein the phenyl ring is optionally substituted by halo, cyano, nitro, hydroxy, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, S(O)_mC₁₋₄ alkyl, S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(C₁₋₄ alkyl), S(O)₂N(C₁₋₄ alkyl)₂, NHS(O)₂(C₁₋₄ alkyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, NHC(O)NH₂, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ alkyl), NHC(O)(C₁₋₄ alkyl), CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkyl), C(O)(C₁₋₄ alkyl), CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ or OCF₃);

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate thereof;

3F 3²

3F

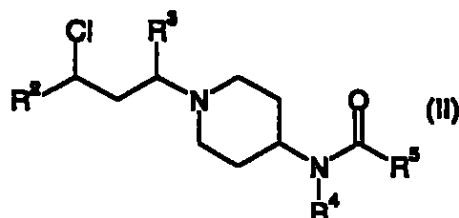
provided that when R¹ is hydrogen or unsubstituted alkyl R⁴ is hydrogen methyl or ethyl L is CH and M is N then the phenyl or heteroaryl part of R⁵ is substituted by one of S(O)₂C₁₋₄ alkyl NHC(O)NH₂, C(O)(C₁₋₄ alkyl) CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ or OCF₃ and optionally further substituted by one or more of halo cyano nitro hydroxy C₁₋₄ alkyl C₁₋₄ alkoxy S(O)₂C₁₋₄ alkyl S(O)₂NR⁸R⁹ NHS(O)₂(C₁₋₄ alkyl) NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl) N(C₁₋₄ alkyl)₂, NHC(O)NH₂, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ alkyl), NHC(O)(C₁₋₄ alkyl) CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkyl), C(O)(C₁₋₄ alkyl) CF₃ CHF₂ CH₂F CH₂CF₃ or OCF₃

- 10 2 A compound as claimed in claim 1 wherein L is CH.
- 3 A compound as claimed in claim 1 or 2 wherein M is N
- 15 4 A compound as claimed in claim 1 2 or 3 wherein R¹ is phenyl (optionally substituted by halo C₁₋₄ alkyl C₁₋₄ alkoxy CF₃ or OCF₃) S(O)₂(C₁₋₄ alkyl) S(O)₂(C₁₋₄ fluoroalkyl) S(O)₂phenyl (optionally substituted by halo cyano C₁₋₄ alkyl C₁₋₄ alkoxy CF₃, OCF₃ S(O)₂(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ fluoroalkyl)) benzyl (optionally substituted by halo C₁₋₄ alkyl C₁₋₄ alkoxy CF₃ or OCF₃) benzoyl (optionally substituted by halo C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy CF₃ or OCF₃) C(O)NHphenyl (optionally substituted by halo C₁₋₄ alkyl C₁₋₄ alkoxy CF₃ or OCF₃) S(O)₂thiophenyl CH₂pyridinyl CH₂quinolinyl or CH₂thiazolyl
- 20 5 A compound as claimed in claim 1 2 3 or 4 wherein R² is phenyl optionally substituted by halo
- 25 6 A compound as claimed in claim 1 2, 3 4 or 5 wherein R³ is hydrogen or methyl
- 7 A compound as claimed in claim 1 2 3 4 5 or 6 wherein R⁴ is ethyl
- 30 8 A compound as claimed in claim 1 2 3 4 5 6 or 7 wherein R⁵ is phenyl(C₁₋₂)alkyl, phenyl(C₁₋₂ alkyl)NH, phenyl heteroaryl or heteroaryl(C₁₋₂)alkyl wherein the phenyl and heteroaryl rings are optionally substituted by halo cyano nitro hydroxy, C₁₋₄ alkyl C₁₋₄ alkoxy S(O)₂C₁₋₄ alkyl S(O)₂NR⁸R⁹ NHS(O)₂(C₁₋₄ alkyl) NH₂, NH(C₁₋₄

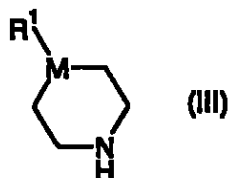
alkyl) $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $NHC(O)NH_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $NHC(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$, CO_2H , $CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $C(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 or OCF_3 and R^8 and R^9 are, independently hydrogen or C_{1-4} alkyl or together with a nitrogen or oxygen atom, may join to form a 5- or 6-membered ring which is optionally substituted with C_{1-4} alkyl $C(O)H$ or $C(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$ and k is 0, 1 or 2.

9 A process for preparing of a compound as claimed in claim 1 comprising

1 where L is N reacting a compound of formula (II)

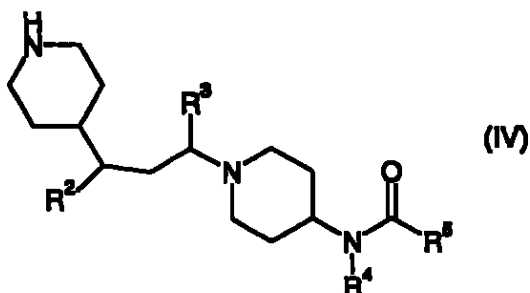


10 with a compound of formula (III)



in the presence of sodium iodide and a suitable base, in a suitable solvent,

11 where L is CH, reacting a compound of formula (IV)

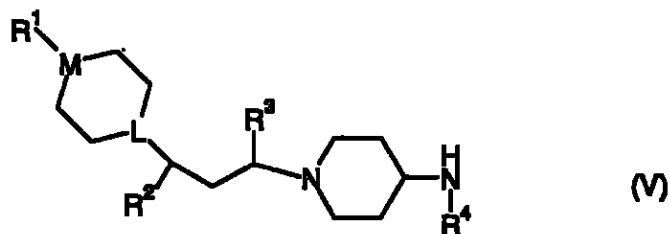


15 with

- a) an acid of formula R^1CO_2H in the presence of a suitable coupling agent in the presence of a suitable base in a suitable solvent;
- b) an acid chloride of formula $R^1C(O)Cl$ or sulphonyl chloride of formula $R^1S(O)_2Cl$ in the presence of a suitable base in a suitable solvent, or

66

- c) an aldehyde of formula R^1CHO in the presence of $NaBH(OAc)_3$ (wherein Ac is $C(O)CH_3$) and acetic acid, in a suitable solvent;
- iii coupling a compound of formula (V)



5

with

- a) an acid of formula R^5CO_2H in the presence of a suitable coupling agent in the presence of a suitable base in a suitable solvent; or
- b) an acid chloride of formula $R^5C(O)Cl$, in the presence of a suitable base in a suitable solvent.

10

- 10 A pharmaceutical composition which comprises a compound as claimed in claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier

15

- 11 A compound as claimed in claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof for use as a medicament.

- 12 A compound as claimed in claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof in the manufacture of a medicament for use in therapy

20

- 13 A method of treating a CCR5 mediated disease state comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a compound as claimed in claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof

25

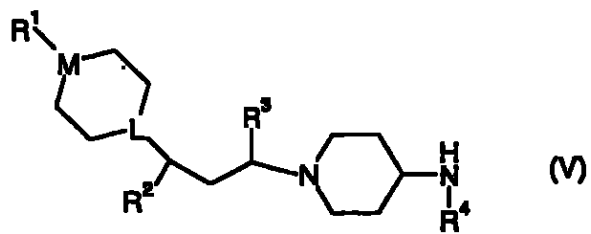
39³⁶

WO 03/042205

PCT/SE02/02055

67

14 An intermediate of formula (V)



wherein L , M , R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as defined in claim 1

403

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
 (Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
 (PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 100556-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud Internacional No PCT/SE 2002/002055	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 12 11 2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 15 11 2001																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D 401/06 C07D401/14, C07D 403/06 C07D 417/14 A61K 31/4545 A61K 31/496 A61P 11/00 A61P 17/00 A61P 19/00 A61P 29/00 A61P 37/00																										
Solicitante AstraZeneca AB et al																										
1 Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36 2 Este REPORTE consta de un total de <u>6</u> hojas incluyendo esta carátula 3 Este reporte también es acompañado por ANEXOS que comprenden a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas como sigue ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70 16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas) ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No 1 y la Casilla Suplementaria b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____ que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello únicamente en una forma legible en computador como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas)																										
4 Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No I</td> <td>Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad nivel inventivo o aplicabilidad industrial citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	Casilla No I	Bases del Reporte	☐	Casilla No II	Prioridad	☒	Casilla No III	No establecimiento de opinión respecto a novedad nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☐	Casilla No IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad nivel inventivo o aplicabilidad industrial citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☒	Casilla No VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No I	Bases del Reporte																								
☐	Casilla No II	Prioridad																								
☒	Casilla No III	No establecimiento de opinión respecto a novedad nivel inventivo y aplicabilidad industrial																								
☐	Casilla No IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad nivel inventivo o aplicabilidad industrial citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación																								
☒	Casilla No VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☐	Casilla No VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 10 06 2003	Fecha de terminación de este reporte 10 02 2004																									
Nombre y dirección de correo de la IPEA/SE Patent och registreringsverket Box 5055 S 102 42 STOCKHOLM Fax No +46 8 667 72 88	Funcionario autorizado Nebil Gecer/EÖ Teléfono No +46 8 782 25 00																									

40

Casilla No 1 Bases del reporte

1 Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada a menos que se indique lo contrario según este ítem

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma _____ el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3 y 23.1 (b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que has sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14 son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte)

- ☒ la solicitud internacional según se presentó/ suministro originalmente
- ☐ la descripción
 - páginas _____ como se presentó/ suministro originalmente
 - páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
 - páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

- ☐ las reivindicaciones
 - páginas _____ como se presentó/ suministro originalmente
 - páginas * _____ las modificaciones (todas con afirmación) según Artículo 19
 - páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
 - páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

- ☐ los dibujos
 - Páginas _____ como se presentó/ suministro originalmente
 - Páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
 - Páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

- ☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3 ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de

- ☐ la descripción, páginas _____
- ☐ las reivindicaciones Nos. _____
- ☐ los dibujos hojas/figuras _____
- ☐ listado de secuencia (especificar) _____
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar) _____

4 ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2(c))

- ☐ la descripción, páginas _____
- ☐ las reivindicaciones Nos _____
- ☐ los dibujos hojas/figuras _____
- ☐ secuencia que enumera (especificar) _____
- ☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar) _____

*si el ítem 4 aplica algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas 'reemplazadas'

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No.
PCT/SE2002/002055

42 39

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

Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 13

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 13
se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional
(especificar):

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

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indique elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. _____
son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):

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

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

☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales.

42

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-12, 14	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones		SI
	Reivindicaciones	1-12, 14	NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	1-12, 14	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citaciones y explicaciones (Norma 70.7)

Los siguientes documentos relevantes se mencionan en el reporte de búsqueda internacional:

- D1) EP 1013276 A1 (Ver resumen); página 30, línea 9- línea 11; las reivindicaciones
 D2) WO 0114333 A1 (Ver página 20, línea 26- página 22, línea 10 y las reivindicaciones)
 D3) WO 9925686 A1 (Ver página 1, línea 5- línea 15 y las reivindicaciones)

El problema que trata la presente invención es proporcionar compuestos que sean moduladores de la actividad receptora de la chemoquina (especialmente CCR5) y por lo tanto útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por la chemoquina.

D1 hace referencia a aminoazacicloalkanes los cuales son moduladores CCR5 útiles en el tratamiento de las mismas enfermedades como se intenta en la presente solicitud. Los compuestos reivindicados conforme a la fórmula (I) en la reivindicación I de la presente solicitud difiere de los compuestos de prioridades ejemplificadas en el anillo heterociclico izquierdo que contiene sustituyentes L y M. Por lo tanto, la invención reivindicada en las reivindicaciones 1-12 y 14 es novedosa.

El problema a resolverse por la presente invención a la luz del D1 es proporcionar derivados de piperidina alternativos útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por la chemoquina. Del conocimiento que se tiene del D1 se considera obvio para una persona versada en la materia modificar los compuestos de la prioridad relacionados estructuralmente para obtener los compuestos reivindicados y para llegar a la conclusión que son útiles en el tratamiento de las enfermedades destinadas. El solicitante no ha mostrado que las diferencias estructurales den a los compuestos reivindicados efectos inesperados comparándolos con los compuestos del D1. Por lo tanto, se considera que la invención reivindicada en las reivindicaciones 1-12 y 14 poseen un paso inventivo.

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/SE2002/002055

44

41

Casilla Suplementaria

En caso de que el espacio en alguna de las casillas precedentes no es suficiente

Continuación de: Casilla V

Si se muestra que existe un paso inventivo se debe mostrar que el efecto inesperado se debe a una característica distintiva que existe para todo el alcance de la protección.

También el D2 y D3 son relevantes para emitir un paso inventivo dado que ellos también divulgan compuestos relacionados estructuralmente con la actividad receptora de la chemoquina y la utilidad en el tratamiento de las mismas enfermedades como se intenta en la presente solicitud

Por lo tanto, la invención reivindicada en las reivindicaciones 1-12 y 14 es novedosa y tiene aplicabilidad industrial, pero no se considera que tenga un paso inventivo.

74

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No.
 PCT/SE2002/002055

4842

Casilla No. VI ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Norma 70.10)

Solicitud No. Patente No	Fecha de Publicación (día/mes/año)	Fecha de Registro (día/mes/año)	Fecha de Prioridad (solicitud válida) (día/mes/año)
WO 0187839 A1	22/11/2001	14/05/2001	17/05/2000

2. Revelación no-escritas (Regla 70.9)

Tipo de revelaciones no escritas	Fecha de las revelaciones no- escritas (día/mes/año)	Fecha revelación escrita refiriéndose a la revelación no-escrita (día/mes/año)

44

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

CODE	DATE	NTD
FEB 2004 GIPS		
DATA ENTERED		
FINAL CHECK		

Applicant's or agent's file reference 100556-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPC410	
International application No. PCT/SE 2002/002055	International filing date (day/month/year) 12 11 2002	Priority date (day/month/year) 15 11 2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 401/06, C07D401/14, C07D 403/06, C07D 417/14, A61K 31/4545, A61K31/496, A61P 11/00, A61P 17/00, A61P 19/00, A61P 29/00, A61P37/00		
Applicant AstraZeneca AB et al		

- 1 This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
- 2 This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
- 3 This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
 - a. ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of _____ sheets, as follows:
 - ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
 - ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
 - b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____ containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).
- 4 This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☐	Box No. II	Priority
☒	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement
☒	Box No. VI	Certain documents cited
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 10 06 2003	Date of completion of this report 10 02 2004
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 667 72 88 Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 2004)	Authorized officer Nebil Gecer/E0 Telephone No. +46 8 782 25 00

4A_{jet}

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2002/002055

Box No. I Basis of the report

1 With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ This report is based on a translation from the original language into the following language _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of

- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2 With regard to the elements of the international application, this report is based on (replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report).

☒ the international application as originally filed/furnished

☐ the description

pages _____ as originally filed/furnished

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ the claims:

pages _____ as originally filed/furnished

pages* _____ as amended (together with any statement) under Article 19

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ the drawings:

pages _____ as originally filed/furnished

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3 ☐ The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description, pages _____
☐ the claims, Nos. _____
☐ the drawings, sheets/figs _____
☐ the sequence listing (specify) _____
☐ any table(s) related to the sequence listing (specify) _____

4 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages _____
☐ the claims, Nos. _____
☐ the drawings, sheets/figs _____
☐ the sequence listing (specify) _____
☐ any table(s) related to the sequence listing (specify) _____

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superceded".

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2002/002055 -

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 13

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 13
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

See PCT Rule 67 1 (iv) Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods

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

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

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

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

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only do not comply with the technical requirements provided for in the Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2002/002055

Box No. V Reasoned statement under Article 35(1) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Claims	<u>1-12, 14</u>	YES
	Claims	_____	NO
Inventive step (IS)	Claims	_____	YES
	Claims	<u>1-12, 14</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-12, 14</u>	YES
	Claims	_____	NO

2 Citations and explanations (Rule 70.7)

The following relevant documents are cited in the international search report

- D1) EP 1013276 A1 (see abstract page 30, line 9-line 11, the claims)
 D2) WO 0114333 A1 (see page 20, line 26-page 22, line 10 and the claims)
 D3) WO 9925686 A1 (see page 1, line 5-line 15 and the claims)

The problem underlying the present invention is the provision of compounds which are modulators of chemokine receptor activity (especially CCR5) and thus are useful in the treatment of chemokine mediated diseases

D1 relates to aminoazacycloalkanes which are CCR5 modulators and are useful in the treatment of the same diseases as intended in the present application. The claimed compounds according to formula (I) in claim 1 of the present application differ from the exemplified prior art compounds in the left-handed heterocyclic ring containing the substituents L and M. Therefore, the invention claimed in claims 1-12 and 14 is novel.

The problem to be solved by the present invention in the light of D1 is the provision of alternative piperidine derivatives which are useful in the treatment of chemokine mediated diseases. From the knowledge of D1 it is considered obvious for a person skilled in the art to modify the structurally related prior art compounds to obtain the claimed compounds and to come to the conclusion that they are useful in the treatment of the intended diseases. The applicant has not shown that the structural differences render the claimed compounds unexpected effects in comparison with the compounds of D1. Therefore, the invention claimed in claims 1-12 and 14 is not considered to involve an inventive step /-

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: Box V

If an inventive step is shown to exist it must be shown that the unexpected effect is due to a distinguishing feature which exists for the whole scope of protection

Also D2 and D3 are relevant for the issue of inventive step since they also disclose structurally related compounds with chemokine receptor activity and the utility in the treatment of the same diseases as intended in the present application

Thus, the invention claimed in claims 1-12 and 14 is novel and has industrial applicability but is not considered to involve an inventive step

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2002/002055

Box No. VI Certain documents cited

1 Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO 0187839 A1	22/11/2001	14/05/2001	17/05/2000

2 Non-written disclosures (Rule 70.9)

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

S2^a

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

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

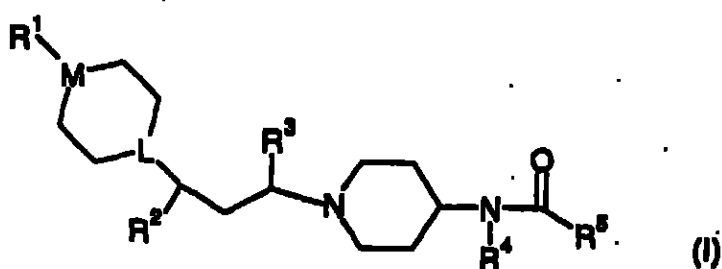
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente Invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

SZ 50

**DERIVADOS DE PIPERIDINA Y SU USO COMO
MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR
QUIMOQUINA (ESPECIALMENTE CCR5)**

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuesto de la fórmula (I):



En donde L es CH o N; M es CH o N; con la condición que L y M no son ambos CH; composiciones que los contienen, procesos para prepararlos y su uso en terapia médica (por ejemplo modulando la actividad del receptor CCR5 en un animal de sangre caliente).

SA¹ 51

**DERIVADOS DE PIPERIDINA Y SU USO COMO
MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR
QUIMOQUINA (ESPECIALMENTE CCR5)**

La presente invención está relacionada con derivados heterocíclicos que tienen actividad farmacéutica, con los procesos para preparar dichos derivados, con las composiciones farmacéuticas que comprenden tales derivados y con el uso de tales derivados como agentes terapéuticos activos.

Los derivados de piperidina farmacéuticamente activos están revelados en PCT/SE01/01053, EPA1-1013276, WO00/08013, WO99/38514 y WO99/04794.

Las quimoquinas son citoquinas quimiotácticas que se liberan mediante una gran variedad de células para atraer macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos a sitios de inflamación y también juegan un papel en la maduración de células del sistema inmune. Las quimoquinas juegan un papel importante en las respuestas inmune e inflamatoria de diferentes enfermedades y desórdenes, incluyendo asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes tales como artritis reumatoidea y arteroesclerosis. Estas pequeñas moléculas secretadas son una superfamilia en crecimiento de proteínas 8-14kDa caracterizadas por un motivo de cuatro cisteínas conservado. La superfamilia de quimoquina se puede dividir en dos grupos principales que muestran motivos de característicos estructurales, las familias Cys-X-Cys (C-X-C, o α) y Cys-Cys (C-C, o β). Estas se distinguen con base en la inserción de un amino ácido

SS

52

simple entre en par NH próximo de los residuos de cisteína y similitud de secuencia.

Las quimoquinas C-X-C incluyen varios químico-atractores potentes y activadores de neutrófilos tales como interleukin-8 (IL-8) y péptido 2 activador de neutrófilo (NAP-2).

Las quimoquinas C-C incluyen químico-atractores potentes de monocitos y linfocitos pero no de neutrófilos tales como proteínas quimiotácticas de monocito humano 1-3 (MCP-1, MCP-2 y MCP-3), RANTES (Reguladas sobre activación, T normal Expresadas y secretadas), eotaxina y las proteínas inflamatorias macrofagas 1α y 1β (MIP- 1α y MIP- 1β).

Los estudios han mostrado que las acciones de las quimoquinas son mediadas por subfamilias de receptores acoplados a la proteína G, entre los cuales se encuentran los receptores designados CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXR1, CXR2, CXR3 y CXR4. Estos receptores representan buenos objetivos para el desarrollo de fármacos ya que los agentes que modulan estos receptores podrían ser útiles para el tratamiento de desórdenes tales como los mencionados anteriormente.

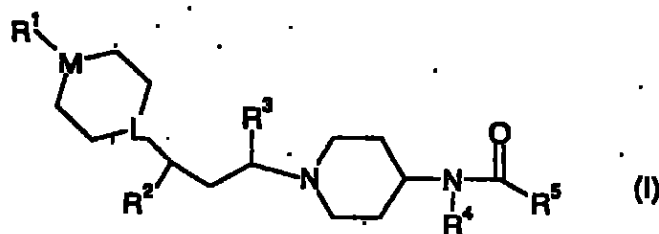
El receptor CCR5 está expresado sobre linfocitos T, monocitos, macrófagos, células dendríticas, microglía y otros tipos de células. Estos detectan y responden a diferentes quimiquinas, principalmente las Reguladas sobre activación, T Normal Expresadas y secretadas (RANTES,

las proteínas inflamatorias macrofagas (MIP) MIP-1 α y MIP-1 β y la proteína-2 químico-atractora de monocito (MCP-2).

Esto produce el reclutamiento de células del sistema inmune a los sitios de enfermedad. En muchas enfermedades son las células CCR5 las que contribuyen, directa o indirectamente, al daño del tejido. En consecuencia, la inhibición del reclutamiento de estas célula es benéfico en un amplio rango de enfermedades.

La CCR5 también es un co-receptor para VIH-1 y otros virus, permitiendo que estos virus entren a las células. El bloqueo del receptor con un antagonista CCR5 o la inducción de la internalización del receptor con un antagonista de CCR5 protege las células de la infección viral.

La presente invención provee un compuesto de formula (I):



en donde

L es CH o N; M es CH o N; siempre y cuando L y M no sean CH ambas;

R¹ es Hidrógeno, alquiloC₁₋₈ [opcionalmente sustituido por fenilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)} o heteroarilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂,

alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)), fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)), heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)), S(O)₂R⁶, S(O)₂NR¹⁰R¹¹, C(O)R⁷, C(O)₂(alquiloC₁₋₆) (tal como tert-butoxicarbonilo), C(O)₂(fenil(alquiloC₁₋₂)) (tal como benciloxycarbonilo) o C(O)NHR⁷; y cuando M es CH, R¹ también puede ser NHS(O)₂R⁶, NHS(O)₂NHR⁷, NHC(O)R⁷ o NHC(O)NHR⁷;

R² es fenilo o heteroarilo, cualquiera está opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, S(O)_n(alquiloC₁₋₄), nitro, ciano, o CF₃;

R³ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, alilo o ciclopropilo;

R⁵ es fenilo, heteroarilo, feniloNH, heteroariloNH, fenilo-alquilo(C₁₋₂), heteroarilo-alquilo(C₁₋₂), fenilo-alquilo(C₁₋₂)NH o heteroarilo-alquilo(C₁₋₂)NH; en donde los anillos de fenilo y heteroarilo de R⁵ están opcionalmente sustituidos por halo, ciano, nitro, hidroxí, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, S(O)_kalquiloC₁₋₄, S(O)₂NR⁸R⁹, NHS(O)₂(alquiloC₁₋₄), NH₂, NH(alquiloC₁₋₄), N(alquiloC₁₋₄)₂, NHC(O)NH₂, C(O)NH₂, C(O)NH(alquiloC₁₋₄), NHC(O)(alquiloC₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquiloC₁₋₄), C(O)(alquiloC₁₋₄), CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ o OCF₃;

k, m y n son, independientemente 0, 1 o 2;

R⁶ es alquiloC₁₋₆ [opcionalmente sustituido por halo (como fluor), alcoxiC₁₋₄, fenilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂,

alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄) o heteroarilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)}, cicloalquiloC₃₋₇, piranilo, fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)} o heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)};

R⁷ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆ [opcionalmente sustituido por halo (como fluor), alcoxiC₁₋₄, fenilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)} o heteroarilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄,

S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)}, cicloalquiloC₃₋₇, piranilo, fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)} o heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)};

R⁸ y R⁹ son, independientemente, hidrógeno o alquiloC₁₋₄, o junto con un átomo de nitrógeno u oxígeno, puede unirse para formar un anillo de 5- o 6- miembros que está opcionalmente sustituido con alquiloC₁₋₄, C(O)H o C(O)(alquiloC₁₋₄);

R¹⁰ y R¹¹ son, independientemente, hidrógeno o alquiloC₁₋₄, o puede unirse para formar un anillo de 5- o 6- miembros que está opcionalmente sustituido

59 56

con alquiloC₁₋₄ o fenilo (en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido por halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄,

S(O)_malquiloC₁₋₄, S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquiloC₁₋₄); S(O)₂N(alquiloC₁₋₄)₂; NHS(O)₂(alquiloC₁₋₄); NH₂; NH(alquiloC₁₋₄), N(alquiloC₁₋₄)₂; NHC(O)NH₂, C(O)NH₂, C(O)NH(alquiloC₁₋₄), NHC(O)(alquiloC₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquiloC₁₋₄), CO(alquiloC₁₋₄), CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ u OCF₃);

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos o un solvato de estos;

siempre y cuando que, cuando R¹ es hidrógeno o alquilo no sustituido, R⁴ es hidrógeno, metilo o etilo, L es CH y M es N, la parte del fenilo o heteroarilo de R⁵ está sustituido por uno de: S(O)_kalquiloC₁₋₄, NHC(O)NH₂, C(O)NH(alquiloC₁₋₄), CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ u OCF₃; y opcionalmente adicionalmente sustituido por uno o más de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, S(O)_kalquiloC₁₋₄, S(O)₂NR⁶R⁹, NHS(O)₂(alquiloC₁₋₄); NH₂; NH(alquiloC₁₋₄), N(alquiloC₁₋₄)₂; NHC(O)NH₂, C(O)NH₂, C(O)NH(alquiloC₁₋₄), NHC(O)(alquiloC₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquiloC₁₋₄), C(O)(alquiloC₁₋₄), CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ u OCF₃;

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

Sales adecuadas incluye sales de adición de ácidos tales como un clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfato o *p*-toluensulfonato.

59

57
60

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

Los grupos alquilo y las mitades son cadenas lineales o ramificadas y con, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo o tert-butilo. De aquí en adelante metilo algunas veces se abrevia como Me.

Fluoroalquilo incluye, por ejemplo, uno a seis, tales como uno a tres, átomos de fluor y comprende, por ejemplo, un grupo CF₃. Fluoroalquilo es, por ejemplo, CF₃, o CH₂CF₃.

Cicloalquilo es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Fenil(alquiloC₁₋₂)alquilo es, por ejemplo, bencilo, 1-(fenil)et-1-ilo o 1-(fenil)et-2-ilo.

Fenil-alquiloC₁₋₂)NH es, por ejemplo, bencilamino. Heteroarilo(alquiloC₁₋₂)NH es, por ejemplo, piridinilCH₂N, pirimidinilCH₂N o piridinilCH(CH₃)NH.

Heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros, opcionalmente fusionado a uno o más anillos, que comprende al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre, o un óxido de N es estos, o un óxido de S o dióxido de S de estos. Heteriarilo es, por ejemplo, furilo, tienilo (también conocido como tiofenilo), pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, [1,2,4]-triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, benzo[b]furilo (también conocido como benzfurilo), benz[b]tienilo (también conocido como benztienilo o

benzotiofenilo), indazolilo, bencimidazolilo, benztriazolilo, bezoxazolilo, benzthiazolilo, 1,2,3-benzotidiazolilo, un imidazopiridinilo (tales como imidazo[1,2-a]piridinilo, tieno[3,2-b]piridin-6-il, 1,2,3-benzoxadiazolilo (también conocido como benzo[1,2,3]tiadiazolilo), 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzofurazan (también conocido como 2,1,3-benzoxadiazolilo), quinixalinilo, un pirazolpiridina (por ejemplo 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo), quinolinilo, isoquinolinilo, un naftiridinilo (por ejemplo [1,6]naftiridinilo o [1,8]naftiridinilo), un benzotiazinilo o dibenzotiofenilo (también conocido como dibenzotienilo); o un óxido de N de este, o un óxido de S o dióxido de S de este. Heteroarilo también puede ser pirazinilo. Heteroarilo es, por ejemplo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo o bencimidazolilo.

En un aspecto particular de la presente invención se provee un compuesto de formula (I) en donde L es CH o N; M es CH o N, siempre y cuando que L y M no sean ambos CH; R¹ es hidrógeno, alquiloC₁₋₄ [opcionalmente sustituido por fenilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)} o heteroarilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)}, fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)}, heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)}, S(O)R⁶, S(O)₂R⁶, S(O)₂NHR⁷, C(O)R⁷, C(O)₂(alquiloC₁₋₄) o C(O)₂NHR⁷; y cuando M es CH, R¹ también puede ser NHS(O)₂R⁶, NHS(O)₂NHR⁷, NHC(O)₂R⁷ o NHC(O)NHR⁷; R² es fenilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido en la posición orto o meta, por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, S(O)_n(alquiloC₁₋₄), nitro, ciano o CF₃;

7
62 59

R^3 es hidrógeno o alquiloC₁₋₄; R^4 es hidrógeno, metilo, etilo, alilo o ciclopropilo; R^5 es fenilo, heteroarilo, fenilNH, heteroarilNH, fenil-alquiloC₁₋₂, heteroarilalquiloC₁₋₂, fenil(alquiloC₁₋₂)NH, o heteroaril(alquiloC₁₋₂)NH; en donde los anillos de fenilo y heteroarilo de R^5 están opcionalmente sustituidos por halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, S(O)_k(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂NR⁸R⁹, NHS(O)₂(alquiloC₁₋₄), NH₂, NH(alquiloC₁₋₄), N(alquiloC₁₋₄)₂, NHC(O)NH₂, C(O)NH(alquiloC₁₋₄), NHC(O)(alquiloC₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquiloC₁₋₄), C(O)(alquiloC₁₋₄), CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ u OCF₃; R^8 y R^9 son independientemente, hidrógeno o (alquiloC₁₋₄), o juntos con un átomo de nitrógeno u oxígeno, puede unirse para formar un anillo de 5- o 6- miembros que está opcionalmente sustituido con (alquiloC₁₋₄), C(O)H, o C(O)(alquiloC₁₋₄); k y n son, independientemente 0, 1 o 2; R^6 es alquiloC₁₋₈ [opcionalmente sustituido por fenilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)}, o heteroarilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)}, cicloalquiloC₃₋₇, fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)} o heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)}; R^7 es hidrógeno, alquiloC₁₋₈ [opcionalmente sustituido por fenilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)} o heteroarilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)}, cicloalquiloC₃₋₇, fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)} o heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo,

alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄); o una sal farmacéuticamente aceptable de estos o un solvato de estos; siempre y cuando que cuando R¹ es hidrógeno o alquilo no sustituido, R⁴ es hidrógeno, metilo o etilo, L es CH y M es N, la parte del fenilo o heteroarilo de R⁵ está sustituido por uno de: S(O)_kalquiloC₁₋₄, NHC(O)NH₂, C(O)(alquiloC₁₋₄), CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ u OCF₃; y opcionalmente adicionalmente sustituido por uno o más de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, S(O)_kalquiloC₁₋₄, S(O)₂NR⁶R⁹, NHS(O)₂(alquiloC₁₋₄); NH₂; NH(alquiloC₁₋₄), N(alquiloC₁₋₄)₂; NHC(O)NH₂, C(O)NH₂, C(O)NH(alquiloC₁₋₄), NHC(O)(alquiloC₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquiloC₁₋₄), C(O)(alquiloC₁₋₄), CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ u OCF₃).

En otro aspecto de la presente invención se provee un compuesto de la invención en donde, cuando L y M son ambos N, y R¹ es hidrógeno, alquiloC₁₋₄ o fenilo (estando el fenilo sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados de la lista consistente de: fluor, cloro, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, CF₃, OCF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH y S(O)₂NH₂); la mitad del fenilo o heteroarilo de R⁵ porta un sustituyente S(O)₂(alquiloC₁₋₄), y opcionalmente uno o más sustituyentes adicionales.

En un aspecto adicional de la invención heteroarilo es pirrolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o quinolino.

En otro aspecto M es N y L es CH o N.

Aún en otro aspecto L y M son ambos N.

En un aspecto adicional L es CH y M es N.

Aún en otro aspecto adicional L es N y M es CH.

64 61

En otro aspecto de la invención R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} [opcionalmente sustituido por fenilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo}], $S(O)_2R^6$, $S(O)_2NHR^7$, $C(O)R^7$, $C(O)_2(\text{alquilo}C_{1-8})$ o $C(O)NHR^7$; y cuando M es CH, R^1 también puede ser $NHS(O)_2R^6$, $NHS(O)_2NHR^7$, $NHC(O)R^7$ o $NHC(O)NHR^7$; R^6 es alquilo C_{1-8} [opcionalmente sustituido por halo]; y R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} [opcionalmente sustituido por fenilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo}], cicloalquilo C_{3-7} , fenilo [opcionalmente sustituido por halo].

En otro aspecto de la invención R^1 es alquilo C_{1-8} [opcionalmente sustituido por fenilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo}], $S(O)_2R^6$, $S(O)_2NHR^7$, $C(O)R^7$, $C(O)_2(\text{alquilo}C_{1-8})$ o $C(O)NHR^7$; y cuando M es CH, R^1 también puede ser $NHS(O)_2R^6$, $NHS(O)_2NHR^7$, $NHC(O)R^7$ o $NHC(O)NHR^7$; R^6 es alquilo C_{1-8} [opcionalmente sustituido por fenilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo}], cicloalquilo C_{3-7} , fenilo [opcionalmente sustituido por halo]; y R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} [opcionalmente sustituido por fenilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo}], cicloalquilo C_{3-7} , fenilo [opcionalmente sustituido por halo].

En un aspecto adicional de la invención R^1 es $S(O)_2R^6$, $C(O)R^7$, $C(O)_2(\text{alquilo}C_{1-8})$ o $C(O)NHR^7$; y cuando M es CH, R^1 también puede ser $NHS(O)_2R^6$, $NHS(O)_2NHR^7$, $NHC(O)R^7$; y R^6 y R^7 son como se definió anteriormente.

En otro aspecto de la invención R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} [opcionalmente sustituido por fenilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo}], $S(O)_2R^6$, $C(O)R^7$, $C(O)_2(\text{alquilo}C_{1-8})$ o $C(O)NHR^7$; y cuando M es CH, R^1 también puede ser $NHS(O)_2R^6$, $NHC(O)R^7$; R^6 es alquilo C_{1-8}

64

65

[opcionalmente sustituido por fenilo [a su vez opcionalmente sustituido por halo]], cicloalquiloC₃₋₇, fenilo {opcionalmente sustituido por halo}; y R⁷ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆ [opcionalmente sustituido por fenilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo}], cicloalquiloC₃₋₇, fenilo {opcionalmente sustituido por halo}.

En un aspecto adicional R¹ es fenilo (opcionalmente sustituido por halo (por ejemplo fluor), alquiloC₁₋₄ (por ejemplo metilo), alcoxiC₁₋₄ (por ejemplo metoxi), CF₃ o OCF₃, S(O)₂(alquiloC₁₋₄) (por ejemplo S(O)₂CH₃, S(O)₂CH₃CH₃ o S(O)₂CH(CH₃)₂, S(O)₂(fluoroalquiloC₁₋₄) (por ejemplo S(O)₂CF₃ o S(O)₂CH₃CF₃), S(O)₂fenilo (opcionalmente sustituido (como monosustituido) por halo (por ejemplo cloro), ciano, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, CF₃ o OCF₃, S(O)₂(alquiloC₁₋₄) (por ejemplo S(O)₂CH₃ o S(O)₂CH₂CH₃ o S(O)₂CH₂CH₂CH₃) o S(O)₂(fluoroalquiloC₁₋₄) (por ejemplo S(O)₂CH₂CF₃)), bencilo (opcionalmente sustituido por halo (por ejemplo cloro o fluor), alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄ (por ejemplo metoxi), CF₃ o OCF₃), benzoilo (opcionalmente sustituido por halo (por ejemplo cloro o fluor), alquiloC₁₋₄ (por ejemplo metilo), alcoxiC₁₋₄, CF₃ o OCF₃), C(O)NHfenil (opcionalmente sustituido por halo (por ejemplo fluor), alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, CF₃ o OCF₃), S(O)₂tiofenilo, CH₂piridinilo, CH₂quinolino o CH₂tiazolilo.

En aún otro aspecto R¹ es fenilo (opcionalmente sustituido (tal como monosustituido) por halo (por ejemplo fluor), alquiloC₁₋₄ (por ejemplo metilo) o alcoxiC₁₋₄ (por ejemplo metoxi), S(O)₂(alquiloC₁₋₄) (por ejemplo S(O)₂CH₃, S(O)₂CH₂CH₃ o S(O)₂CH(CH₃)₂, S(O)₂(fluoroalquiloC₁₋₄) (por ejemplo S(O)₂CF₃ o S(O)₂CH₂CF₃), S(O)₂fenilo (opcionalmente sustituido (como monosustituido) por halo (por ejemplo cloro), ciano, CF₃ o OCF₃, S(O)₂(alquiloC₁₋₄) (por ejemplo S(O)₂CH₃ o S(O)₂CH₂CH₂CH₃) o

65

$S(O)_2$ (fluoroalquilo C_{1-4}) (por ejemplo $S(O)_2CH_2CF_3$), bencilo (opcionalmente sustituido por halo (por ejemplo cloro o fluor), o alcoxi C_{1-4} (por ejemplo metoxi)), benzoilo (opcionalmente sustituido por halo (por ejemplo cloro o fluor) o alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo)), $C(O)NH$ fenilo (opcionalmente sustituido por halo (por ejemplo fluor)), $S(O)_2$ tiofenilo, CH_2 piridinilo, CH_2 quinolino o CH_2 tiazolilo.

En un aspecto adicional R^1 es fenilo (opcionalmente sustituido (como monosustituido) por halo (por ejemplo fluor) o alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo)), $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}) (por ejemplo $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_3$ o $S(O)_2CH(CH_3)_2$), $S(O)_2$ (fluoroalquilo C_{1-4}) (por ejemplo $S(O)_2CF_3$ o $S(O)_2CH_2CF_3$), $S(O)_2$ fenilo (opcionalmente sustituido (como monosustituido) por CF_3 , OCF_3 o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}) (por ejemplo $S(O)_2CH_3$)), bencilo (opcionalmente sustituido por halo (por ejemplo cloro o fluor), o alcoxi C_{1-4} (por ejemplo metoxi)), benzoilo (opcionalmente sustituido por halo (por ejemplo cloro o fluor)), $C(O)NH$ fenilo (opcionalmente sustituido por halo (por ejemplo fluor)), CH_2 piridinilo, CH_2 quinolino o CH_2 tiazolilo.

Aún en un aspecto adicional R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} [opcionalmente sustituido por fenilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , (alquilo C_{1-4}) $C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4})} o heteroarilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , o alquilo $C_{1-4}C(O)NH$ }], fenilo [opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , (alquilo C_{1-4}) $C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4})}, heteroarilo [opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , o (alquilo C_{1-4}) $C(O)NH$, $S(O)_2R^6$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $C(O)R^7$ o $C(O)NHR^7$; y cuando M es CH , R^1 también puede ser $NHC(O)R^7$; R^6 es alquilo C_{1-6} [opcionalmente sustituido por halo

(como fluor), fenilo [a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)] o heteroarilo [que a su vez está opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄ o (alquiloC₁₋₄)C(O)NH], fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)} o heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄ o (alquiloC₁₋₄)C(O)NH}; R⁷ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆ [opcionalmente sustituido por halo (como cloro), alcoxiC₁₋₄, fenilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)} o heteroarilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, o alquiloC₁₋₄C(O)NH}], cicloalquiloC₃₋₇, piranilo, fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)} o heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, o alquiloC₁₋₄C(O)NH}; y R¹⁰ y R¹¹ son independientemente hidrógeno o alquiloC₁₋₄.

En un aspecto adicional R¹ es fenilo (opcionalmente sustituido (como monosustituido) por halo (por ejemplo fluor) o alquiloC₁₋₄ (por ejemplo metilo) S(O)₂(alquiloC₁₋₄) (por ejemplo S(O)₂CH₃ o S(O)₂CH₂CH₃) S(O)₂(fluoroalquiloC₁₋₄) (por ejemplo S(O)₂CF₃), bencilo, benzoilo (opcionalmente sustituido por halo (por ejemplo cloro o fluor)) o C(O)Nhfenilo (opcionalmente sustituido por halo (por ejemplo fluor)).

En aún otro aspecto de la invención R² es fenilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido en la posición orto o meta, por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, S(O)_n(alquiloC₁₋₄), nitro, ciano o CF₃; en donde n es 0, 1 o 2, por ejemplo 0 o 2. (Las posiciones orto y meta son

65

orto y meta con relación a la posición de ligamiento de ese anillo a la estructura de la fórmula (I).)

Aún en otro aspecto adicional R^2 es fenilo opcionalmente sustituido (como opcionalmente sustituido por halo (como cloro o fluor), ciano, metilo, etilo, metoxi, etoxi o CF_3).

En un aspecto la sustitución está sobre la posición orto o meta del anillo de fenilo.

En otro aspecto R^2 es fenilo opcionalmente sustituido (como opcionalmente sustituido por halo o CF_3). Por ejemplo R^2 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-fluorofenilo o 4- CF_3 -fenilo. En un aspecto adicional R^2 es fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo. En otro aspecto R^2 es fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo o 3,5-difluorofenilo. Aún en un aspecto adicional de la invención R^2 es fenilo o 3-fluorofenilo.

En otro aspecto de la invención R^3 es hidrógeno o metilo. En un aspecto adicional de la invención, cuando R^3 es alquilo C_{1-4} (como metilo), el carbono al cual R^3 está adherido tiene la configuración absoluta R. Aún en otro aspecto de la invención R^3 es hidrógeno.

En un aspecto adicional de la invención R^4 es etilo.

Aún en un aspecto adicional de la presente invención se provee un compuesto de la invención donde R^5 es fenil-alquilo C_{1-2} , fenil(alquilo C_{1-2})NH, fenilo, heteroarilo o heteroarilo(alquilo C_{1-4}); en donde los anillos fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por halo, ciano, nitro, hidroxilo,

15
69 66

alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, S(O)_kalquiloC₁₋₄, S(O)₂NR⁸R⁹, NHS(O)₂(alquiloC₁₋₄), NH₂, NH(alquiloC₁₋₄), N(alquiloC₁₋₄)₂, NHC(O)NH₂, C(O)NH₂, C(O)NH(alquiloC₁₋₄), NHC(O)(alquiloC₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquiloC₁₋₄), C(O)(alquiloC₁₋₄), CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ u OCF₃; R⁸ y R⁹ son independientemente, hidrógeno o alquiloC₁₋₄, o junto con un átomo de nitrógeno u oxígeno, puede unirse para formar un anillo de 5- o 6- miembros que está opcionalmente sustituido con alquiloC₁₋₄, C(O)H, o C(O)(alquiloC₁₋₄); y k es 0, 1 o 2 (por ejemplo 2).

En otro aspecto la invención provee un compuesto de la invención en donde R⁵ es fenil-alquiloC₁₋₂ o fenil(alquiloC₁₋₂)NH; en donde los anillos fenilo de R⁵ están opcionalmente sustituidos por halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, S(O)_kalquiloC₁₋₄, S(O)₂NR⁸R⁹, NHS(O)₂(alquiloC₁₋₄), NH₂, NH(alquiloC₁₋₄), N(alquiloC₁₋₄)₂, NHC(O)NH₂, C(O)NH₂, C(O)NH(alquiloC₁₋₄), NHC(O)(alquiloC₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquiloC₁₋₄), C(O)(alquiloC₁₋₄), CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ u OCF₃; R⁸ y R⁹ son independientemente, hidrógeno o alquiloC₁₋₄, o junto con un átomo de nitrógeno u oxígeno, puede unirse para formar un anillo de 5- o 6- miembros que está opcionalmente sustituido con alquiloC₁₋₄, C(O)H, o C(O)(alquiloC₁₋₄); y k es 0, 1 o 2.

En aún un aspecto adicional de la invención R⁵ es fenilo, heteroarilo, fenil-alquiloC₁₋₂ o heteroarilo-alquiloC₁₋₂; en donde los anillos fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, S(O)_kalquiloC₁₋₄, S(O)₂NR⁸R⁹, NHS(O)₂(alquiloC₁₋₄), NH₂, NH(alquiloC₁₋₄), N(alquiloC₁₋₄)₂, NHC(O)NH₂, C(O)NH₂, C(O)NH(alquiloC₁₋₄), NHC(O)(alquiloC₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquiloC₁₋₄), C(O)(alquiloC₁₋₄), CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ u OCF₃; k es 0, 1 o 2; y R⁸ y R⁹

69

son independientemente, hidrógeno o alquiloC₁₋₄, o junto con un átomo de nitrógeno u oxígeno, puede unirse para formar un anillo de 5- o 6- miembros que está opcionalmente sustituido con alquiloC₁₋₄, C(O)H, o C(O)(alquiloC₁₋₄).

En otro aspecto de la invención R⁵ es fenilo o bencilo; en donde los anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos por halo, ciano, nitro, hidroxí, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, S(O)_kalquiloC₁₋₄, S(O)₂NR⁸R⁹, NHS(O)₂(alquiloC₁₋₄), NH₂, NH(alquiloC₁₋₄), N(alquiloC₁₋₄)₂, NHC(O)NH₂, C(O)NH₂, C(O)NH(alquiloC₁₋₄), NHC(O)(alquiloC₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquiloC₁₋₄), C(O)(alquiloC₁₋₄), CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ u OCF₃; k es 0, 1 o 2; y R⁸ y R⁹ son independientemente, hidrógeno o alquiloC₁₋₄, o junto con un átomo de nitrógeno u oxígeno, puede unirse para formar un anillo de 5- o 6- miembros que está opcionalmente sustituido con alquiloC₁₋₄, C(O)H, o C(O)(alquiloC₁₋₄).

En un aspecto adicional R⁵ es fenilo o bencilo; en donde los anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos por halo, ciano, nitro, hidroxí, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, S(O)₂alquiloC₁₋₄, S(O)₂NR⁸R⁹, NHS(O)₂(alquiloC₁₋₄), NH₂, NH(alquiloC₁₋₄), N(alquiloC₁₋₄)₂, NHC(O)NH₂, C(O)NH₂, C(O)NH(alquiloC₁₋₄), NHC(O)(alquiloC₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquiloC₁₋₄), C(O)(alquiloC₁₋₄); y R⁸ y R⁹ son independientemente, hidrógeno o alquiloC₁₋₄.

En otro aspecto R⁵ es NHCH₂fenilo en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido por halo, ciano, nitro, hidroxí, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, S(O)₂alquiloC₁₋₄, S(O)₂NR⁸R⁹, NHS(O)₂(alquiloC₁₋₄), NH₂, NH(alquiloC₁₋₄), N(alquiloC₁₋₄)₂, NHC(O)NH₂, C(O)NH₂, C(O)NH(alquiloC₁₋₄),

71

$\text{NHC(O)(alquiloC}_{1-4}\text{)}$, CO_2H , $\text{CO}_2(\text{alquiloC}_{1-4})$, $\text{C(O)(alquiloC}_{1-4}\text{)}$, CF_3 ; y R^8 y R^9 son independientemente, hidrógeno o alquiloC_{1-4} .

Aún en otro aspecto R^5 es bencilo en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido por halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC_{1-4} , alcoxiC_{1-4} , $\text{S(O)}_2\text{alquiloC}_{1-4}$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{NHS(O)}_2(\text{alquiloC}_{1-4})$, NH_2 , $\text{NH(alquiloC}_{1-4}\text{)}$, $\text{N(alquiloC}_{1-4}\text{)}_2$, NHC(O)NH_2 , C(O)NH_2 , $\text{C(O)NH(alquiloC}_{1-4}\text{)}$, $\text{NHC(O)(alquiloC}_{1-4}\text{)}$, CO_2H , $\text{CO}_2(\text{alquiloC}_{1-4})$, $\text{C(O)(alquiloC}_{1-4}\text{)}$, CF_3 ; y R^8 y R^9 son independientemente, hidrógeno o alquiloC_{1-4} .

En otro aspecto R^5 es $\text{NHCH}_2\text{fenilo}$ en donde el anillo aromático está opcionalmente sustituido por halo (como fluor, cloro o bromo), ciano, alquiloC_{1-4} (como metilo), alcoxiC_{1-4} (como metoxi) o $\text{S(O)}_2\text{alquiloC}_{1-4}$ como $\text{(S(O)}_2\text{CH}_3\text{)}$.

En otro aspecto R^5 es $\text{NHCH}_2\text{fenilo}$ en donde el anillo aromático está opcionalmente sustituido por halo (como fluor, cloro o bromo), ciano, alquiloC_{1-4} (como metilo), alcoxiC_{1-4} (como metoxi) o $\text{S(O)}_2\text{alquiloC}_{1-4}$ como $\text{(S(O)}_2\text{CH}_3\text{)}$.

Aún en otro aspecto R^5 es bencilo en donde el anillo aromático está opcionalmente sustituido por halo (como fluor, cloro o bromo), ciano, alquiloC_{1-4} (como metilo), alcoxiC_{1-4} (como metoxi) o $\text{S(O)}_2\text{alquiloC}_{1-4}$ como $\text{(S(O)}_2\text{CH}_3\text{)}$.

Aún en un aspecto adicional R^5 es fenilo o bencilo en donde el anillo aromático está sustituido (por ejemplo en la posición para) por

71

72^{6a}

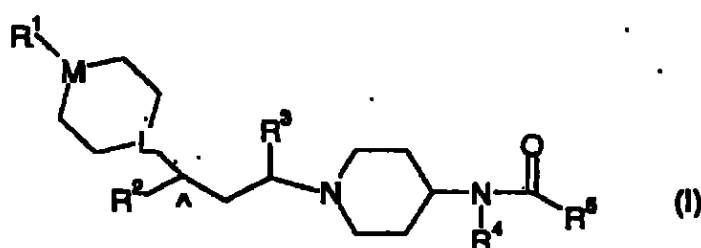
$S(O)_2$ alquiloC₁₋₄ y el anillo está opcionalmente adicionalmente sustituido por halo, ciano, nitro, hidroxí, alquiloC₁₋₄ o alcoxiC₁₋₄.

En otro aspecto adicional R⁵ es NHCH₂fenilo en donde el anillo aromático está sustituido (por ejemplo en la posición para) por $S(O)_2$ alquiloC₁₋₄ (como $S(O)_2$ CH₃) y el anillo está opcionalmente adicionalmente sustituido por halo, ciano, nitro, hidroxí, alquiloC₁₋₄ o alcoxiC₁₋₄.

En otro aspecto R⁵ es NHCH₂fenilo en donde el anillo aromático está sustituido (por ejemplo en la posición para) por $S(O)_2$ alquiloC₁₋₄ (como $S(O)_2$ CH₃), R⁵ es, por ejemplo, NHCH₂(4- $S(O)_2$ CH₃-C₆H₄).

En otro aspecto R⁵ es bencilo en donde el anillo aromático está sustituido (por ejemplo en la posición para) por $S(O)_2$ alquiloC₁₋₄ (como $S(O)_2$ CH₃), R⁵ es, por ejemplo, CH₂(4- $S(O)_2$ CH₃-C₆H₄).

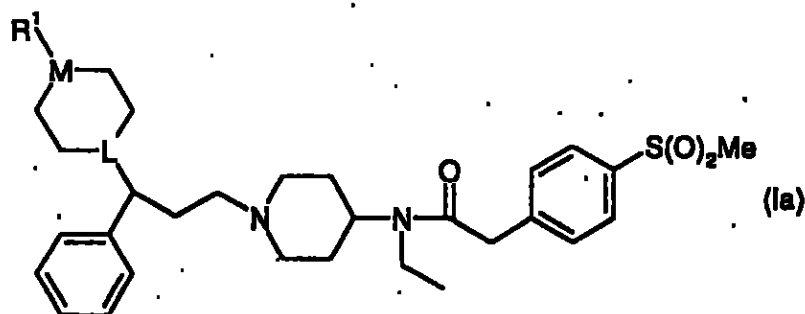
El carbono marcado ^ en la representación de formula (I) mostrada a continuación, es siempre quiral.



Cuando L es N, el carbono marcado ^ tiene, por ejemplo, la configuración S absoluta. Cuando L es CH, el carbono marcado ^ en tiene, por ejemplo, la configuración absoluta R.

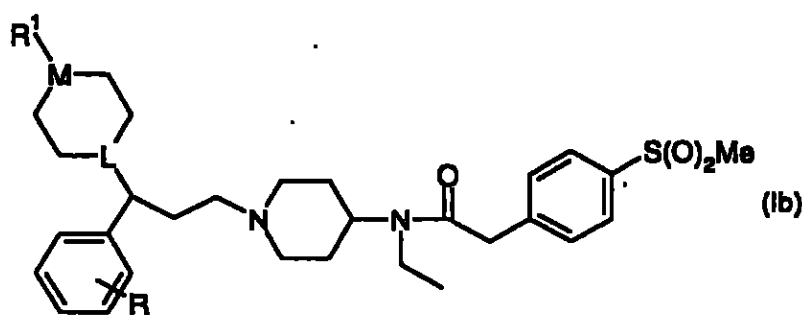
72

En otro aspecto la presente invención provee un compuesto de formula (la):



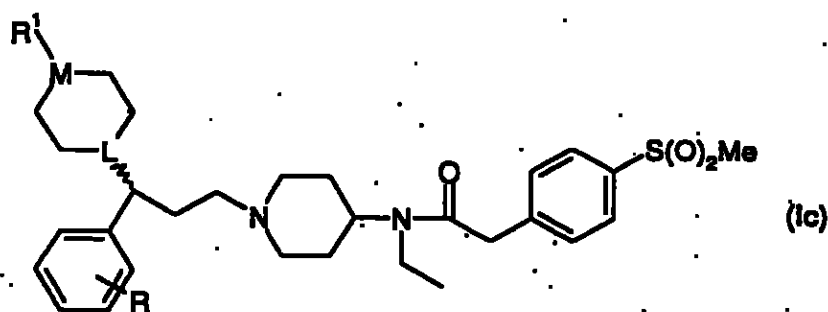
donde L, M y R¹ son como se definió anteriormente.

En un aspecto adicional la presente invención provee un compuesto de fomula (lb):



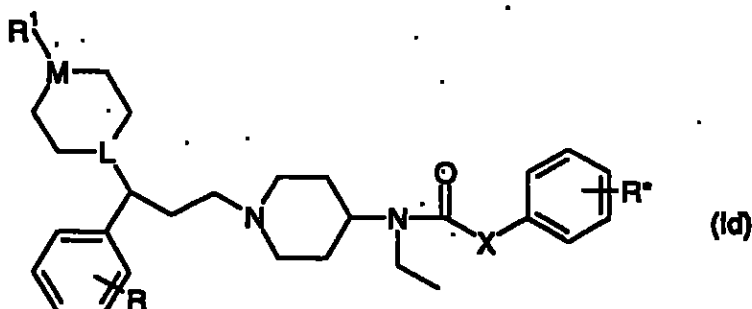
en donde L, M y R¹ son como se definió anteriormente; y R es hidrógeno, uno o dos átomos de fluor, S(O)_n(alquiloC₁₋₄) o alcoxiC₁₋₄; y n es 0, 1 o 2 (por ejemplo 2).

En otro aspecto de la presente invención se provee un compuesto de formula (lc):



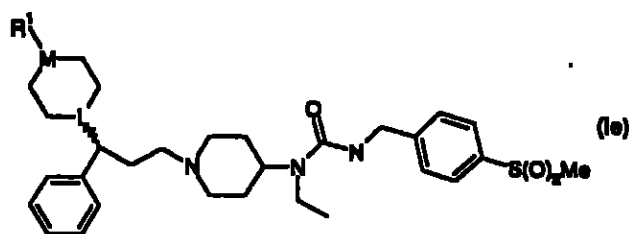
en donde L, M y R¹ son como se definió anteriormente; y R es hidrógeno, uno o dos átomos de fluor, S(O)_n(alquiloC₁₋₄) o alcoxiC₁₋₄; y n es 0, 1 o 2 (por ejemplo 2).

Aún en un aspecto adicional la presente invención provee un compuesto de formula (Id):



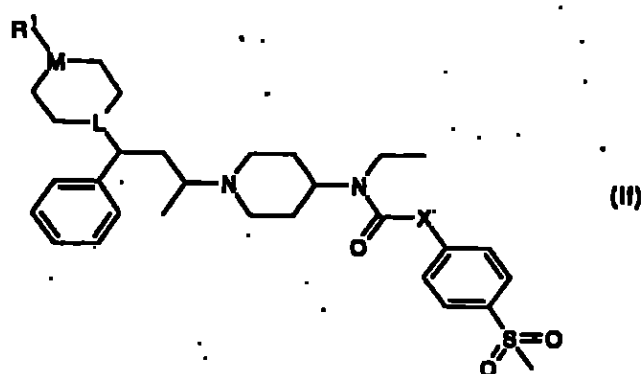
en donde L, M y R¹ son como se definió anteriormente; R es hidrógeno, uno o dos átomos de fluor, S(O)_n(alquiloC₁₋₄) o alcoxiC₁₋₄; X is NHCH₂, NH o CH₂; n es 0, 1 o 2 (por ejemplo 2); y R* es halo (como fluor, cloro o bromo), ciano, alquiloC₁₋₄ (como metilo), alcoxiC₁₋₄ (como metoxi) o S(O)₂alquiloC₁₋₄ (como S(O)₂CH₃).

En otro aspecto la presente invención provee un compuesto de formula (Ie):



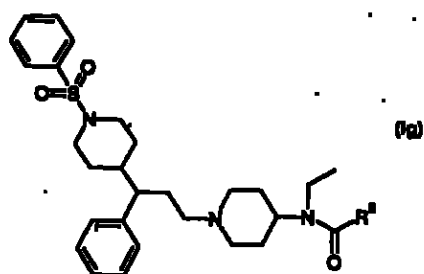
en donde L, M y R¹ son como se definió anteriormente.

Aún en otro aspecto la presente invención provee un compuesto de formula (If):



en donde L, M, X y R¹ son como se definió anteriormente.

Aún en otro aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto de formula (Ig):



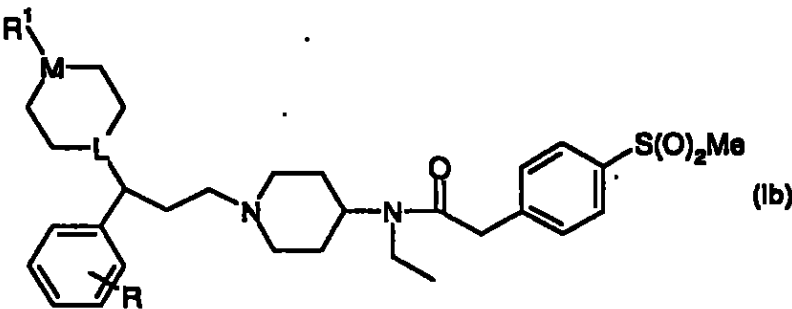
en donde R⁵ es como se definió anteriormente.

Los compuestos listados en las Tablas I a VI ilustran la invención.

25 73
76

Tabla 1

La tabla I comprende compuestos de Formula (Ib).



Compuesto No.	L	M	R	R ¹	LCMS (MH ⁺)
1	N	N	H	formilo	555
2	N	N	H	<u>iso</u> -butirilo	597
3	N	N	H	acetilo	569
4	N	N	H	benzoilo	631
5	N	N	H	etilo	555
6	N	N	H	metilo	541
7	N	N	H	bencensulfonilo	667
8	N	CH	H	bencilo	616
9	N	CH	H	acetilo	568
10	N	CH	H	bencilaminocarbonilo	659
11	N	CH	H	etoxicarbonilo	598
12	N	CH	H	metilo	540
13	N	CH	H	fenilacetilamino	659
14	N	CH	H	acetilamino	583
15	N	CH	H	metanosulfonilamino	618
16	N	CH	H	bencenosulfonilamino	681
17	CH	N	H	H	526
18	CH	N	H	bencilo	616
19	CH	N	H	feniacetilo	644
20	CH	N	H	<u>iso</u> -butirilo	596
21	CH	N	H	acetilo	568
22	CH	N	H	ciclohexilaminocarbonilo	651
23	CH	N	H	<u>tert</u> -butoxicarbonilo	626
24	CH	N	H	4-clorobenzoilo	664

76

24
77

25	CH	N	H	etilo	554
26	CH	N	H	metilo	540
27	CH	N	H	etanosulfonilo	618
28	CH	N	H	metanosulfonilo	604
29	N	CH	H	fenilureido	660
30	N	CH	H	<u>iso</u> -propilaminocarbonilo	611
31	N	CH	H	4-clorofenilaminocarbonilo	679
32	N	CH	H	4-fluorofenilaminocarbonilo	663
33	N	CH	H	4-clorobenzoilamino	679
34	N	N	H	fenilaminocarbonilo	546
35	N	N	H	propilaminocarbonilo	612
36	N	N	H	metanosulfonilo	605
37	N	N	H	etanosulfonilo	619
38	N	N	H	1-metiletanosulfonilo	633
39	N	N	H	fenilmetanosulfonilo	
40	N	N	H	bencensulfonilo (isómero S)	
41	CH	N	H	benzoilo	
42	CH	N	H	bencensulfonilo	
43	CH	N	H	<u>iso</u> -propilsulfonilo	
44	CH	N	H	fenilaminocarbonilo	
45	N	N	H	fenilo	603
46	N	N	H	4-fluorofenilo	621
47	N	N	H	4-metoxifenilo	633
48	N	N	H	2-clorofenilo	637
49	N	N	H	4-clorofenilo	637
50	N	N	H	3-clorofenilo	637
51	N	N	H	2-fluorofenilo	637
52	N	N	H	4-metanosulfonilbenzoilo	709
53	N	N	H	2-metanosulfonilbencensulfonilo	745
54	N	N	H	3-metanosulfonilbenzoilo	709
55	N	N	H	3-fluorofenilo	621
56	N	N	3-fluoro	fenilo	621
57	N	N	3-fluoro	4-metanosulfonilo	699
58	N	N	3-fluoro	bencensulfonilo	685
59	N	N	3-fluoro	4-metanosulfonilbencensulfonilo	763

77

28
78
75

60	N	N	3-fluoro	etanosulfonilo	637
61	N	N	3-fluoro	metanosulfonilo	623
62	N	N	3-fluoro	4-clorofenilo	655
63	N	N	3-fluoro	3-clorofenilo	655
64	N	N	3-fluoro	2-fluorofenilo	639
65	N	N	3-fluoro	4-fluorofenilo	639
66	N	N	H	5-bromopirimidin-2-il	683
67	N	N	3-fluoro	3-fluorofenilo	639
68	N	N	3-fluoro	piridin-3-ilmetil	635
69	N	N	3-fluoro	piridin-4-ilmetil	635
70	N	N	3-fluoro	quinolin-2-ilmetil	685
71	CH	N	H	piridin-2-ilmetil	617
72	CH	N	H	piridin-3-ilmetil	617
73	CH	N	H	piridin-4-ilmetil	617
74	CH	N	H	quinolin-2-ilmetil	667
75	CH	N	H	quinolin-4-ilmetil	667
76	CH	N	H	2-imidazolilmetil	605
77	CH	N	H	(1-metil-2-imidazolil)metil	620
78	CH	N	H	1-pirrolilmetil	605
79	CH	N	H	(1-metil-2-pirrolil)metil	619
80	CH	N	H	2-tiazolilmetil	623
81	CH	N	H	4-clorofenilmetil	650
82	CH	N	H	3-clorofenilmetil	650
83	CH	N	H	2-clorofenilmetil	650
84	CH	N	H	4-fluorofenilmetil	634
85	CH	N	H	4-metoxifenilmetil	646
86	CH	N	H	Hidrógeno	526
87	CH	N	H	Hidrógeno	543
88	CH	N	H	metilo	540
89	CH	N	H	acetilo	568
90	CH	N	H	ciclohexilaminocarbonil	651
91	CH	N	3-fluoro	metanosulfonilo	622
92	CH	N	3-fluoro	etanosulfonilo	635
93	CH	N	3-fluoro	isopropilsulfonilo	650
94	CH	N	3-fluoro	bencensulfonilo	684

78

95	CH	N	3-fluoro	4-metanosulfonilbencensulfonilo	762
96	CH	N	3-fluoro	4-clorobenzoilo	682
97	CH	N	3-fluoro	4-metoxifenilmetilaminocarbonil	707
98	CH	N	3-fluoro	ciclohexilaminocarbonil	668
99	CH	N	3-fluoro	fenilaminocarbonil	663
100	CH	N	3-fluoro	fenilmetilaminocarbonil	677
101	CH	N	3-fluoro	(4-sulfonamidofenil)metilcarbonil	741
102	CH	N	3-fluoro	piran-4-ilcarbonil	656
103	CH	N	H	4-fluorobenzoilo	648
104	CH	N	H	3-fluorobenzoilo	648
105	CH	N	H	2-fluorobenzoilo	648
106	CH	N	H	2-clorobenzoilo	664
107	CH	N	H	3-clorobenzoilo	664
108	CH	N	H	2-metilbenzoilo	644
109	CH	N	H	3-metilbenzoilo	644
110	CH	N	H	4-metilbenzoilo	644
111	CH	N	H	ciclopentilcarbonil	622
112	CH	N	H	propionilo	582
113	CH	N	H	ciclopropilcarbonil	594
114	CH	N	H	pirazin-2-ilcarbonil	632
115	CH	N	H	3-metanosulfonilbenzoil	708
116	CH	N	H	(2-metiltiazol-4-il)carbonil	651
117	CH	N	H	metoximetilcarbonil	598
118	CH	N	H	2,2,2-trifluoroetilcarbonil	636
119	CH	N	H	3-cianofenilaminocarbonil	670
120	CH	N	H	3-fluorofenilaminocarbonil	663
121	CH	N	H	3-clorofenilaminocarbonil	679
122	CH	N	H	3-metoxifenilaminocarbonil	675
123	CH	N	H	2-metilfenilaminocarbonil	659
124	CH	N	H	piran-4-ilcarbonil	638
125	CH	N	H	trifluoroacetil	622
126	CH	N	H	4-clorofenilaminocarbonil	679
127	CH	N	H	4-fluorofenilaminocarbonil	663
128	CH	N	H	4-metoxifenilaminocarbonil	675
129	CH	N	H	2,5-difluorofenilaminocarbonil	681

27 77
80

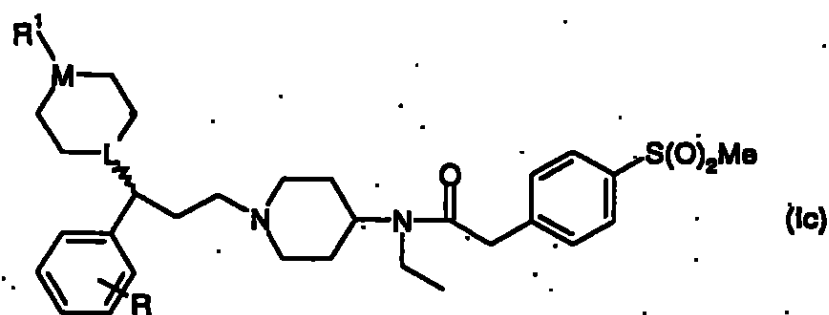
130	CH	N	H	3,4-diclorofenilaminocarbonil	713
131	CH	N	H	2-metoxifenilaminocarbonil	675
132	CH	N	H	2-clorofenilaminocarbonil	279
133	CH	N	H	trifluorometanisulfonilo	658
134	N	N	H	4-metanosulfonilbencensulfonilo	745
135	N	N	H	4-cianobencensulfonil	692
136	N	N	H	2-trifluorometoxibencensulfonilo	
137	N	N	H	3-clorobencensulfonilo	701
138	N	N	H	4-trifluorometilbencensulfonilo	735
139	N	N	H	4-trifluorometoxibencensulfonilo	
140	N	N	H	4-clorobencensulfonilo	701
141	N	N	H	(3,5-dimetilisoxazolil)sulfonilo	686
142	N	N	H	2-tienilsulfonilo	673
143	N	N	H	(2-acetilamino-3-metil)tiazol-5-il-sulfonil	745
144	N	N	H	4-acetilaminobencensulfonilo	724
145	CH	N	3-fluoro	fenilo	620
146	CH	N	3-fluoro	4-metoxifenilo	650
147	CH	N	3-fluoro	4-fluorofenilo	638
148	CH	N	H	3-clorofenilo	654
149	CH	N	H	4-clorofenilo	654
150	N	N	H	2-clorobencenosulfonilo	701
151	N	N	H	4-clorobenzolo	665
152	CH	N	H	tert-butoxicarbonilo	626
153	CH	N	3-fluoro	tert-butoxicarbonilo	612
154	CH	N	H	2,2,2-trifluorometanosulfonilo	672
155	N	N	4-fluoro	metanosulfonilo	623
156	N	N	4-fluoro	4-metanosulfonilbencenosulfonilo	763.3
157	N	N	3,4-difluoro	metanosulfonilo	641.4
158	N	N	3-cloro	metanosulfonilo	639

Tabla II

La Tabla II comprende los compuestos de formula (Ic).

80

28 78
81



Comp. No.	L	M	R	Estereoquim	R ¹	LCMS (MH ⁺)
1	N	N	H	R o S	bencensulfonilo	667
2	N	N	H	S o R	4-metanosulfonilbencensulfonilo	745
3	N	N	H	S o R	3-metilfenilo	617
4	N	N	H	S o R	4-metilfenilo	617
5	N	N	H	S o R	2-metilfenilo	617
6	N	N	H	S o R	2-metoxifenilo	633
7	N	N	H	S o R	3-metoxifenilo	633
8	N	N	H	S o R	2,6-dimetilfenilo	631
9	N	N	H	S o R	2-clorofenilo	628
10	N	N	H	S o R	2-nitrofenilo	648
11	N	N	H	S o R	2-metiltofeno	649
12	N	N	H	S o R	4-fluorofenilo	621
13	N	N	H	S o R	2,6-diclorofenilo	672
14	N	N	H	S o R	n-propanosulfonilo	633
15	N	N	H	S o R	2,2,2-trifluoroetanosulfonilo	673
16	N	N	3-fluoro	S o R	4-metanosulfonilbencensulfonilo	
17	N	N	3-fluoro	R o S	4-metanosulfonilbencensulfonilo	
18	CH	N	H	R	etanosulfonilo	654
19	CH	N	H	S	etanosulfonilo	654
20	CH	N	H	R	metanosulfonilo	604
21	CH	N	H	S	metanosulfonilo	604
22	CH	N	3-fluoro	R	etanosulfonilo	636
23	CH	N	3-fluoro	S	etanosulfonilo	636
24	CH	N	H	R	benciloxycarbonil	659
25	CH	N	H	R	fenilaminocarbonil	
26	CH	N	H	R	4-clorobenzol	
27	CH	N	H	R	4-metanosulfonilbencensulfonilo	
28	CH	N	3-fluoro	R	4-clorobenzol	
29	CH	N	3-fluoro	S	4-clorobenzol	
30	CH	N	3-fluoro	R	4-metanosulfonilbencensulfonilo	
31	CH	N	3-fluoro	S	4-metanosulfonilbencensulfonilo	
32	CH	N	3,5-difluoro		trifluorometanosulfonilo	694

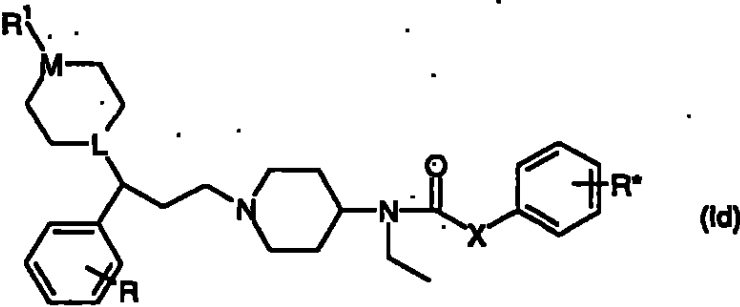
81

292920

33	CH	N	H	R	4-fluorobenzollo	648
34	CH	N	H	S	4-fluorobenzollo	648
35	CH	N	H	R	hidrógeno	528
36	CH	N	H	R	trifluorometanosulfonilo	658
37	CH	N	H	S	trifluorometanosulfonilo	658
38	CH	N	2-metilto	R	Metanosulfonilo	650
39	CH	N	H	R	N,N-dimetilaminosulfonilo	633

Tabla III

La tabla III comprende compuestos de formula (Id).

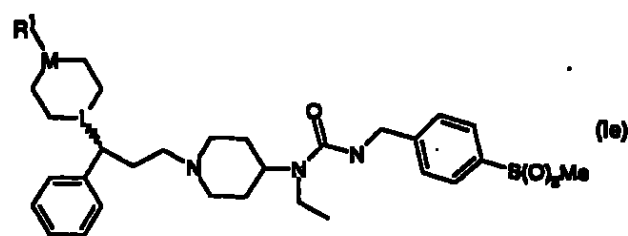


Comp. No.	L	M	X	R	R*	R1	LCMS (MH+)
1	N	N	NHCH ₂	H	4-metanosulfonilo	bencensulfonilo	662
2	N	N	NHCH ₂	H	4-metanosulfonilo	benzollo	648
3	N	N	NHCH ₂	H	4-metanosulfonilo	etanosulfonilo	634
4	N	N	NHCH ₂	H	4-metanosulfonilo	metanosulfonilo	620
5	N	N	NHCH ₂	H	4-metanosulfonilo	4-clorobenzollo	680
6	CH	N	NHCH ₂	H	4-metanosulfonilo	bencensulfonilo	681
7	CH	N	NHCH ₂	H	4-metanosulfonilo	etanosulfonilo	633
8	CH	N	NHCH ₂	H	4-metanosulfonilo	hidrógeno	541
9	CH	N	NHCH ₂	H	4-metanosulfonilo	metanosulfonilo	619
10	CH	N	NHCH ₂	H	4-metanosulfonilo	4-metanosulfonilbencensulfonilo	
11	CH	N	NHCH ₂	H	4-metanosulfonilo	fenilmetilcarbonilo	659
12	CH	N	NHCH ₂	H	4-metanosulfonilo	4-clorobenzollo	679
13	CH	N	NHCH ₂	H	4-metanosulfonilo	ciclohexilaminocarbonil	666
14	CH	N	NHCH ₂	H	4-metanosulfonilo	4-fluorofenilmetilaminocarbonil	692
15	CH	N	NHCH ₂	H	4-metanosulfonilo	4-metanosulfonilbenzoll	723
16	CH	N	NHCH ₂	H	4-metanosulfonilo	piridin-2-ilmetilcarbonil	660
17	CH	N	NHCH ₂	H	4-metanosulfonilo	piridin-3-ilmetilcarbonil	60
18	CH	N	NHCH ₂	H	Hidrógeno	etanosulfonilo	555
19	CH	N	NHCH ₂	H	4-metoxi	etanosulfonilo	585
20	CH	N	NHCH ₂	H	4-fluoro	etanosulfonilo	573
21	CH	N	NHCH ₂	H	3-metilto	etanosulfonilo	589

22	CH	N	NHCH ₂	H	3-metoxi	etanosulfonilo	571
23	CH	N	NH	H	3-cloro	etanosulfonilo	574
24	CH	N	NH	H	2-metilo	etanosulfonilo	554
25	CH	N	NH	H	4-bromo	etanosulfonilo	621
26	CH	N	NH	H	3-cloro	etanosulfonilo	566
27	CH	N	NHCH ₂	H	hidrógeno	bencensulfonilo	603
28	CH	N	NHCH ₂	H	4-metoxi	bencensulfonilo	633
29	CH	N	NHCH ₂	H	4-fluoro	bencensulfonilo	621
30	CH	N	NHCH ₂	H	3-metilo	bencensulfonilo	616
31	CH	N	NH	H	3-fluoro	bencensulfonilo	607
32	CH	N	NH	H	3-metoxi	bencensulfonilo	619
33	CH	N	NH	H	3-cloro	bencensulfonilo	623
34	CH	N	NH	H	2-metilo	bencensulfonilo	603
35	CH	N	NH	H	4-bromo	bencensulfonilo	669
36	CH	N	NH	H	3-cloro	bencensulfonilo	614
37	CH	H	CH ₂	3-fluoro	4-sulfonamido	tert-butilcarbonil	645
38	CH	H	CH ₂	3-fluoro	4-sulfonamido	hidrógeno	545
39	CH	H	CH ₂	3-fluoro	4-sulfonamido	4-metanosulfonilbencensulfonilo	763
40	CH	H	CH ₂	3-fluoro	4-sulfonamido	ciclohexilaminocarbonil	670
41	CH	H	CH ₂	3-fluoro	4-sulfonamido	metanosulfonilo	623
42	CH	H	CH ₂	3-fluoro	4-sulfonamido	etanosulfonilo	637
43	CH	H	NHCH ₂	H	4-metanosulfonilo	1-metiletanosulfonilo	647

Tabla IV

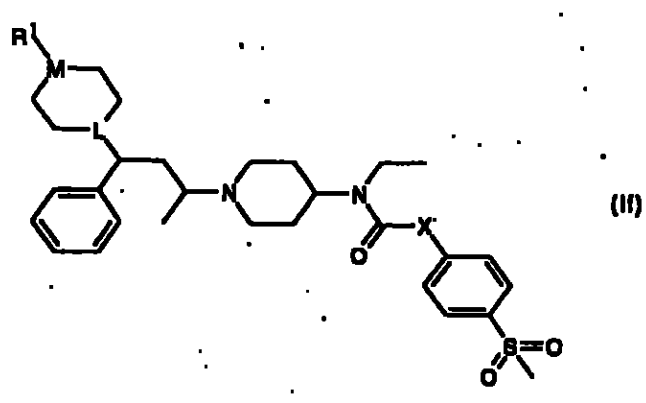
La tabla IV comprende compuestos de formula (Ie).



Compuesto No.	L	M	Estereoquim.	R ¹	LCMS (MH ⁺)
1	N	N	S o R	bencensulfonilo	682
2	N	N	S o R	etanosulfonilo	634
3	N	N	S o R	metanosulfonilo	620
4	CH	N	R	metanosulfonilo	650

Tabla V

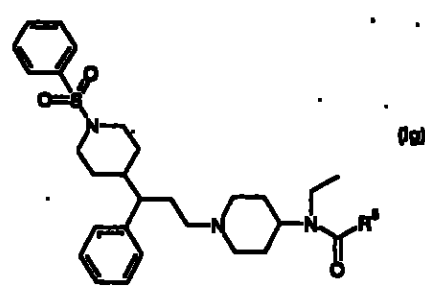
La tabla V comprende compuestos de formula (If).



Compuesto No.	L	M	X	R ¹	LCMS (MH ⁺)
1	N	N	CH ₂	bencensulfonilo	681
2	N	N	NHCH ₂	bencensulfonilo	696
3	N	N	NHCH ₂	metanosulfonilo	634

Tabla VI

La tabla VI comprende compuestos de formula (Ig).



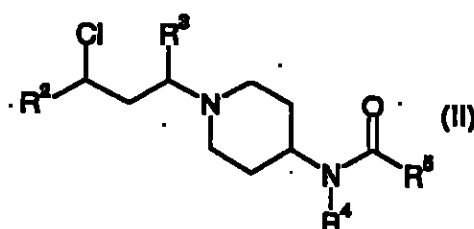
Compuesto No.	R ¹	LCMS (MH ⁺)
1	piridin-2-ilCH ₂	589
2	piridin-3-ilCH ₂	589
3	piridin-4-ilCH ₂	589

Aún en otro aspecto de la invención se provee cada compuesto individual listado en las tablas anteriores.

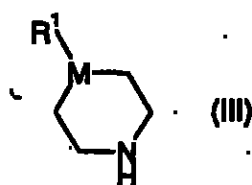
32 ✓ 82
85

Los compuestos de formula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If) y (Ig) se pueden preparar como se muestra más adelante (por ejemplo en los esquemas 2 y 3, y el Esquema 1 muestra la preparación de un intermediario). En los esquemas 1 a 3: PG es un grupo protector; Ac es acetilo; Boxc es tert-butoxicarbonil; Bn es bencilo, Bz es benzoilo; DIBAL es hidruro de diisobutilaluminio; Et es etilo; Ms es mesilo; y TFA es ácido trifluoroacético.

Un compuesto de la invención donde L es N, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (II):



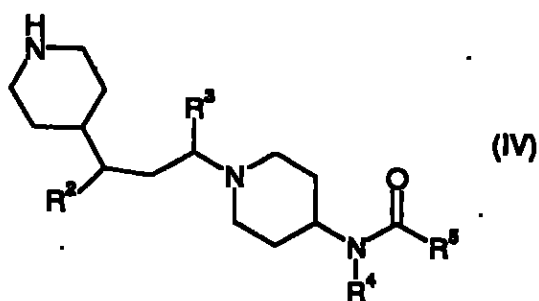
en donde R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente, con un compuesto de formula (III):



donde R¹ es como se definió anteriormente, en presencia de yoduro de sodio y una base adecuada (por ejemplo una tri(alquiloC₁-₆)amina como la trietilamina o base de Hunig), en un solvente adecuado (como un solvente clorado, por ejemplo diclorometano), y por ejemplo, a temperatura ambiente (por ejemplo 10-30 °C).

Un compuesto de la invención donde L es CH, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de formula (IV):

85



en donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definió anteriormente, con el que, dependiendo del compuesto de la invención, se desea hacer:

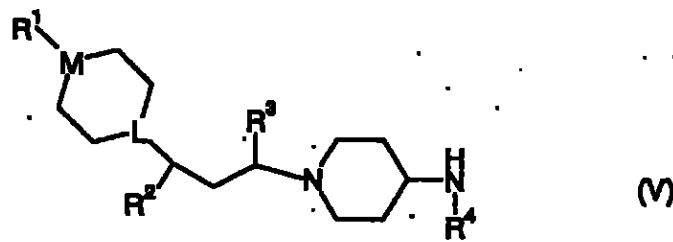
a) un ácido de fórmula R^1CO_2H en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (por ejemplo PyBrOP [hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio] o HATU) en presencia de una base adecuada (como tri(alquil C_{1-6})amina, por ejemplo diisopropilamina) en un solvente adecuado (por ejemplo *N*-metilpirrolidinona o un solvente clorado, como diclorometano) a temperatura ambiente (por ejemplo 10-30°C).

b) un cloruro de ácido de fórmula $R^1C(O)Cl$ o cloruro de sulfonilo de fórmula $R^1S(O)_2Cl$, en presencia de una base adecuada adecuada (como tri(alquil C_{1-6})amina, por ejemplo trietilamina o diisopropilamina) en un solvente adecuado (como diclorometano) a temperatura ambiente (por ejemplo 10-30°C); o

c) un aldehído de fórmula R^1CHO en presencia de $NaBH(OAc)_3$ (en donde Ac es $C(O)CH_3$) y ácido acético, en un solvente adecuado (tal como alcohol alifático C_{1-6} , por ejemplo etanol) a temperatura ambiente (por ejemplo 10-30°C).

Alternativamente, un compuesto de la invención se puede preparar mediante el acoplamiento de un compuesto de fórmula (V):

34/ 87 84



en donde L, M, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definió anteriormente, con:

a) un ácido de formula R^5CO_2H en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (por ejemplo PyBrOP o HATU) en presencia de una base adecuada (como una tri(alquil C_{1-8})amina, por ejemplo diisopropilamina) en un solvente adecuado (por ejemplo *N*-metilpirrolidinona o un solvente clorado, como diclorometano) a temperatura ambiente (por ejemplo 10-30°C); o,

b) un cloruro de ácido de formula $R^5C(O)Cl$ en presencia de una base adecuada (como tri(alquil C_{1-8})amina, por ejemplo trietilamina o diisopropilamina) en un solvente adecuado (por ejemplo un solvente clorado como diclorometano) a temperatura ambiente (por ejemplo 10-30°C).

Los materiales de partida para estos procesos están ya sea, disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos de la literatura, adaptando los métodos de la literatura o siguiendo o adaptando los Métodos descritos aquí.

En un aspecto adicional la invención provee un intermediario de formula (V).

Aún en un aspecto adicional, la invención provee procesos para la preparación de compuestos de formula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If) y (Ig). Muchos de los intermediarios en los procesos son nuevos y estos están proveídos como características adicionales de la invención.

Los compuestos de la invención tienen actividad como farmacéuticos, en particular como moduladores (como agonistas, agonistas parciales, agonistas inversos o antagonistas) de actividad de receptor de quimoquina (especialmente CCR5), y se pueden usar para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, inflamatorias, proliferativas o hiperproliferativas, o enfermedades mediadas inmunológicamente (incluyendo rechazo de órganos o tejidos trasplantados y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)).

Los compuestos de la presente invención son también de valor en la inhibición de la entrada de virus (como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)) a células objetivo, y por lo tanto, son de valor en la prevención de infecciones por virus (como el VIH), el tratamiento de infecciones por virus (como el VIH) y la prevención y/o tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Según una característica adicional de la invención, se provee un compuesto de formula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If) o (Ig) (como (I) o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este, para uso en un método de tratamiento de un animal de sangre caliente (como el hombre) mediante terapia (incluyendo profilaxis).

Según una característica adicional de la invención, se provee un método para modular la actividad del receptor de quimoquina (especialmente la actividad del receptor CCR5) en un animal de sangre caliente, como el hombre, en necesidad de dicho tratamiento, que comprende la administración a dicho animal, de una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este.

La presente invención también provee el uso de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If) o (Ig) (como (I) o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este, como un medicamento, especialmente un medicamento para el tratamiento del rechazo de transplante, enfermedad respiratoria, psoriasis o artritis reumatoidea (especialmente artritis reumatoidea). [enfermedad respiratoria es, por ejemplo, COPD, asma {como bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o asma por polvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardío o hyper-respuestas de las vías aéreas)} o rinitis {aguda, alérgica, rinitis atrófica o rinitis crónica incluyendo rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis sicca o rinitis medicamentosa; rinitis membranosa incluyendo rinitis cuprosa, fibrosa o pseudomembranosa o rinitis escrofolosa; rinitis estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno) o rinitis vasomotora}; y es particularmente asma o rinitis].

En otro aspecto de la presente invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If) o (Ig) (como (I) o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este, para la fabricación de un medicamento para uso en terapia (por ejemplo que modula la actividad del receptor de quimoquina (especialmente actividad de receptor

CCR5 (especialmente artritis reumatoidea)) en un animal de sangre caliente, como el hombre).

La invención también provee un compuesto de formula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If) o (Ig) (como (I) o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este, para uso como un medicamento, especialmente un medicamento para el tratamiento de artritis reumatoidea.

En otro sapecto la presente invención provee el uso de un compuesto de formula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If) o (Ig) (como (I) o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia (por ejemplo que modula la actividad del receptor de quimoquina (especialmente actividad de receptor CCR5 (especialmente artritis reumatoidea)) en un animal de sangre caliente, como el hombre).

La invención adicionalmente provee el uso de un compuesto de formula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If) o (Ig) (como (I) o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de:

- (1) (el tracto respiratorio) enfermedades obstructivas de las vías aereas incluyendo: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (como COPD irreversible); asma {como bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o asma por polvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardío o hyper-respuesta de las vías aereas)); bronquitis {como bronquitis eosinofílica}; aguda, alérgica, rinitis atrófica o rinitis crónica incluyendo rinitis caseosa, rinitis**

88
 11

hipertrofica, rinitis purulenta, rinitis sicca o rinitis medicamentosa; rinitis membranosa incluyendo rinitis cuprosa, fibrosa o rinitis pseudomembranosa o rinitis escrofulosa; rinitis estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno) o rinitis vasomotora; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; poliposis nasal; pulmon fibroide o neumonía intersticial idiopática.

- (2) (huestos y articulaciones) artitis incluyendo reumática, infecciosa, autoinmune, seronegativa, espondiloartropatías (como espondilitis anquilosante, artritis psoriática o enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren o esclerosis sistémica;
- (3) (piel y ojos) psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatitis eczematosa, dermatitis seborreica, Liquen planus, Pemphigus, Pemphigous buloso, epidermiosis bullosa, urticaria, angiodermas, eritemas vasculíticos, eosinofilia cutáneas, uveítis, alopecia areata o conjuntivitis vernal;
- (4) (tracto gastrointestinal) Enfermedad de Coeliac, proctitis, grastroenteritis, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad de intestino irritable o alergias relacionadas con la comida que tienen efectos remotos del intestino (por ejemplo migrañas, rinitis o eczema);
- (5) (rechazo aloimplante) agudo y crónico siguiendo, por ejemplo, el trasplante de riñon, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea; o aloimplante crónico versus enfermedad huésped; y/o
- (6) (otras enfermedades o tejidos) enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, arterioesclerosis, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), desórdenes de lupus (como lupus eritematoso o lupus sistémico), eritematosos, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, Diabetes Tipo I, síndrome nefrótico, eosinofilia fascitis, síndrome de

hiper IgE, lepra (como lepra lepromatosa), enfermedad periodontal, síndrome de Sezary, trombocitopenia idiopática púrpura o desórdenes del ciclo menstrual;

en un animal de sangre caliente, como el hombre.

La presente invención adicionalmente provee un método para el tratamiento de un estado de enfermedad mediado de quimokina (especialmente un estado de enfermedad mediado por CCR5) en un animal de sangre caliente, como el hombre, que comprende la administración a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento, de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If) o (Ig) (como (I) o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este.

Con el fin de usar un compuesto de la invención, o o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este, para el tratamiento terapéutico de un animal de sangre caliente, como el hombre, en particular que modula la actividad del receptor de quimoquina (por ejemplo receptor CCR5), dicho ingrediente está normalmente formulado según las prácticas farmacéuticas estándar como una composición farmacéutica.

Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If) o (Ig) (como (I) o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este (ingrediente activo) y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto adicional de la presente invención se provee un proceso para la preparación de dicha composición, que comprende la mezcla del ingrediente activo con un adyuvante, diluyente o vehículo

farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica contendrá preferiblemente de 0.005 a 99%p (porcentaje en peso), más preferiblemente de 0.05 a 80%p, aún más preferiblemente de 0.1 a 70%p, e incluso más preferiblemente de 0.1 a 50%p, de ingrediente activo, todos los porcentajes en peso basándose en la composición total.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar de forma estándar para la condición de la enfermedad que se desea tratar, por ejemplo mediante administración tópica (como al pulmón y/o vías aéreas o a la piel), oral, rectal o parenteral. Para estos fines, los compuestos de esta invención pueden formularse por medios conocidos en la técnica en forma de, por ejemplo, aerosoles, formulaciones de polvo seco, tabletas, cápsulas, jarabes, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones (lípidos), polvos dispersables, supositorios, ungentos, crema, gotas y soluciones acuosas ou oleosas estériles inyectables.

Una composición farmacéutica aceptable de esta invención es una adecuada para administración oral en forma de dosis de unidad, por ejemplo, una tableta o cápsula que contiene entre 0.1 mg y 1 g de ingrediente activo.

En otro aspecto, una composición farmacéutica de la invención es una adecuada para inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular.

Cada paciente puede recibir, por ejemplo, una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de 0.01 mgKg^{-1} o 100 mgKg^{-1} del compuesto,

41
a1
9A

preferiblemente en el rango de 0.1 mgKg⁻¹ a 20 mgKg⁻¹ de esta invención, administrando la composición 1 a 4 veces al día. La dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular se puede dar mediante una inyección de bolus. Alternativamente, la dosis intravenosa se puede dar en infusión continua en un período de tiempo. Alternativamente cada paciente recibirá una dosis diaria oral que es aproximadamente equivalente a la dosis diaria parenteral, administrando la composición 1 a 4 veces al día.

Lo siguiente ilustra formas de dosis farmacéuticas representativas que contienen el compuesto de formula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If) o (Ig) (como (I) o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este (de aquí en adelante llamado Compuesto X), para uso terapéutico o profiláctico en humanos:

(a)

<u>Tableta I</u>	<u>mg/tableta</u>
Compuesto X	100
Lactosa Ph. Eur.	179
Croscarmelosa de sodio	12.0
polivinilpirrolidona	6
Estearato de magnesio	3.0

(b)

<u>Tableta II</u>	<u>mg/tableta</u>
Compuesto X	50
Lactosa Ph. Eur.	229
Croscarmelosa de sodio	12.0

94

42 92
95

polivinilpirrolidona	6
Estearato de magnesio	3.0

(c)

<u>Tableta III</u>	<u>mg/tableta</u>
Compuesto X	1.0
Lactosa Ph. Eur.	92
Croscarmelosa de sodio	4.0
polivinilpirrolidona	2.0
Estearato de magnesio	1.0

(d)

<u>Cápsula</u>	<u>mg/cápsula</u>
Compuesto X	10
Lactosa Ph. Eur.	389
Croscarmelosa de sodio	100
Estearato de magnesio	1.0

(e)

<u>Inyección I</u>	<u>(50mg/ml)</u>
Compuesto X	5.0% p/v
Solución isotónica acuosa	hasta 100%

Se pueden usar buffers, co-solventes farmacéuticamente aceptables tales como polietilenglicol, propilenglicol, glicerol o etanol o agentes acomplejantes, tales como hidroxipropil β-ciclodextrina para ayudar a la formulación.

95

43. a3
9/6

Las formulaciones anteriores se pueden obtener mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las tabletas (a) a (c) pueden ser con recubrimiento entérico mediante métodos convencionales, por ejemplo para proveer un recubrimiento de ftalato acetato de celulosa.

Ahora la invención será ilustrada mediante los siguientes Ejemplos no limitantes en los cuales, a menos que se especifique otra cosa:

- (i) las temperaturas están dadas en grados Centígrados (°C); las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, esto es, a una temperatura en el rango de 18-25°C;
- (ii) las soluciones orgánicas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro; la evaporación del solvente se realizó usando un evaporador rotatorio a presión reducida (600-400 Pascales; 4.5 -30 mm Hg) con un baño de temperatura de hasta 60°C;
- (iii) la cromatografía, a menos que se indique otra cosa, significa cromatografía flash sobre sílica gel; la cromatografía de película delgada /TLC) se llevó a cabo sobre placas de sílica gel; en donde una columna "Bond Elut" se refiere a, esto significa una columna que contiene 10g o 20 g de sílica de tamaño de partícula de 60 micrones, la sílica contenida en una jeringa de 60 ml y soportada por un disco poroso, obtenido de Varian, ciudad de Harbor, California, USA, con el nombre de "Mega Bond Elut SI".

En donde "Columna Isolute™ SCX" se refiere a una columna que contiene ácido bencensulfónico (no ocupado en los extremos) obtenido de International Sorbent Technology Ltd., 1st House,

9/6

44
97
a¹

Duffryn Industrial State, Ystrad Mynach, Hengoed, Mid Glamorgan, UK. En donde "Resina purificadora PS-*tris*-amina Argonaut™ se refiere a una resina de poliestireno *tris*-(2-aminoetil)amina obtenida de Argonaut Technologies Inc., 887 Industrial Road, Suite, G, San Carlos, California, USA.

- (iv) En general, el curso de las reacciones se siguió mediante TLC y los tiempos de reacción están dados solamente para ilustración;
- (v) Los rendimientos, cuando se dan, son solamente para ilustración y no son necesariamente aquellos que pueden ser obtenidos por desarrollos de procesos diligentes-; las preparaciones se repitieron si se requirió más material;
- (vi) Cuando se reportó, los datos de ¹HNMR están citados y están en forma de valores delta para protones de diagnostico mayores, dados en partes por millo (ppm) relativas al tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno, determinado a 300 MHz usando perdeuterio (CD₃SOCD₃) como solvente, a menos que se especifique de otra manera; las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hz;
- (vii) Los símbolos químicos tienen sus significados comunes; se usan unidades y símbolos del SI;
- (viii) Las relaciones de solventes están dadas en porcentaje en volumen;
- (ix) El espectro de masas (MS) se corrió con una energía de electrón de 70 voltios de electrón en el modo ionización química (ACPI) usando un tubo de exposición directa; en donde se indique, la ionización se efectuó mediante electrorociador (ES); cuando se dieron valores m/z, generalmente solo se reportan iones que

44

45
98 93

indican la masa base, y a menos que se indique otra cosa, el ión de masa citado es el ión de masa $-(M+H)^+$;

- (x) La caracterización LCMS se realizó usando un par de bombas Wilson 306 con un tomador de muestras Gibson 233 XL y un espectrómetro de masa Waters ZMD4000. La LC comprendió una columna simétrica de agua 4.6x50 C18 con tamaño de partícula de 5 micrones. Los eluyentes fueron: A, agua con 0.05% de ácido fórmico y B, acetonitrilo con 0.05% de ácido fórmico. El gradiente de eluyente fue de 95% A a 95% B en 6 minutos. Donde se indicó, la ionización se efectuó mediante electrospray (ES); cuando se dieron valores m/z , generalmente solo se reportan iones que indican la masa base, y a menos que se indique otra cosa, el ión de masa citado es el ión de masa $-(M+H)^+$; y

- (xi) Se usaron las siguientes abreviaturas

DMSO dimetil sulfóxido;

DMF *N*-dimetilformamida;

DCM diclorometano

THF tetrahidrofurano;

DIPEA *N,N*-diisopropiletilamina;

NMP *N*-metilpirrolidinona;

HATU hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-
N,N,N',N'-tetrametiluronio;

HBTU hexafluorofosfato de O-(7-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-
tetrametiluronio;

Boc tert-butoxicarbonil;

MeOH metanol;

EtOH etanol; y

EtOAc acetato de etilo.

98

46 ✓ a^b
99

EJEMPLO 1

Este ejemplo ilustra la preparación de *N*-[1-(3-fenil-3-[4-metilpiperazin-1-il]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Compuesto No. 6 de la Tabla I).

A una solución de 1-metilpiperazina (42 μ L, 0.38 mmol) en DCM (10 mL), se le adicionó trietilamina (0.1 mL, 0.72 mmol), luego *N*-[1-(3-fenil-3-cloropropil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Método A; 180 mg, 0.38 mmol) y yoduro de sodio (50 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y luego se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo se purificó eluyendo a través de 20 g de Bond Elut con 10% de metanol en acetato de etilo, luego metano, luego 1% de trietilamina en metanol para producir el compuesto del título (58 mg); NMR: 1.2 (t, 1H), 1.3 (t, 2H), 1.4 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.8 (m, 4H), 1.9 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.4 (m, 8H), 2.9 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.8 (s, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.9 (d, 2H); MS: 541.

El procedimiento descrito en el ejemplo 1 también se puede repetir usando diferentes aminas secundarias (tales como 4-formilpiperazina, 4-isobutirilpiperazina y 4-bencilpiperidina) en lugar de 1-metilpiperazina.

EJEMPLO 2

99

47 a²
100

Este ejemplo ilustra la preparación de *N*-[1-(3-fenil-3-[piperidin-4-il]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Compuesto No. 17 de la Tabla I).

La *N*-[1-(3-fenil-3-[1-tert-butilcarboniloxipiperidin-4-il]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Ejemplo 3, 4g) se disolvió en ácido trifluoroacético (25 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se evaporó y el residuo fue azeotropado con tolueno. El material resultante se agitó con hidróxido de sodio acuoso 2M (25 mL) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (8 x 25 mL). Los extractos combinados fueron secados y evaporados para producir el compuesto del título (2.5g); MS: 523.

EJEMPLO 3

Este ejemplo ilustra la preparación de *N*-[1-(3-fenil-3-[1-tert-butilcarboniloxy-piperidin-4-il]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Compuesto No. 23 de la Tabla I).

A una solución de 3-fenil-3-[1-tert-butilcarboniloxipiperidin-4-il]propionaldehído (Método C; 14.4 mmol) en DCM (100 mL) se le adicionó *N*-(4-piperidinil)-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Método B; 4.6 g, 14.4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (3.05 g, 14.4 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con hidróxido de sodio acuoso 2M (3 x 25 mL), se secó y eluyó a través de un cartucho de SCX de 50 g con DCM (3 x 25 mL), acetato de etilo (4 x 25 mL), metanol (4 x 25 mL) y finalmente amoníaco 1M en

70

101

metanol (4x50 mL) para producir producto crudo que fue purificado mediante cromatografía de silica gel (eluyente: acetato de etilo, luego metanol en acetato de etilo) para producir el compuesto del título (4.2 g.); MS: 626.

EJEMPLO 4

Este ejemplo ilustra la preparación de *N*-[1-(3-fenil-3-[1-metilpiperidin-4-il]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Compuesto No. 26 de la Tabla I).

A una mezcla de *N*-[1-(3-fenil-3-[piperidin-4-il]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Ejemplo 2, 250mg, 4.76 mmol) y formaldehído (0.2 mL, 37% acuoso) en DCM (10 mL) se le adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (9.52 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18h. La mezcla se lavó con hidróxido de sodio acuoso 2M (10 mL) y se eluyó a través de un cartucho SCX de 10 g con DCM (2 x 10 mL), metanol (2 x 10 mL) y finalmente amoníaco 2M en metanol (4 x 10 mL) produciendo el compuesto del título (172 mg); MS: 540.

El procedimiento descrito en el Ejemplo 4 se puede repetir usando diferentes aldehídos (tales como acetaldehído y benzaldehído) en lugar de formaldehído.

EJEMPLO 5

Este ejemplo ilustra la preparación de *N*-[1-(3-fenil-3-[1-acetilpiperidin-4-il]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Compuesto No. 21 de la Tabla I).

49.
102
99

A una mezcla de *N*-[1-(3-fenil-3-[piperidin-4-il]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Ejemplo 2, 250mg, 4.76 mmol) y trietilamina (48 mg, 4.76 mmol) en DCM, se le adicionó cloruro de acetilo (37 mg, 4.76 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18h, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL), se secó y eluyó a través de un cartucho SCX de 10 g con DCM (2 x 10 mL), metanol (4 x 10 mL) y finalmente amoníaco 1M en metanol (4 x 10 mL) produciendo el compuesto del título (180 mg); MS: 568.

El procedimiento descrito en el Ejemplo 5 se puede repetir usando diferentes cloruros de ácido (tales como cloruro de fenilacetilo y cloruro de 4-clorobenzilo) o cloruro de sulfonilo (tales como cloruro de metanosulfonilo) en lugar de cloruro de acetilo.

EJEMPLO 6

Este ejemplo ilustra la preparación de *N*-[1-(3-fenil-3-[1-ciclohexilamino-carbonilpiperidin-4-il]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Compuesto No. 22 de la Tabla I).

A una mezcla de *N*-[1-(3-fenil-3-[piperidin-4-il]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Ejemplo 2, 250mg, 4.76 mmol) y DCM (10 mL), se le adicionó isocianato de ciclohexilo (59 mg, 4.6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18h. La mezcla se eluyó a través de un cartucho SCX de 10 g con DCM (4 x 10 mL), metanol (2 x 10 mL) y finalmente amoníaco 1M en metanol (4 x 10 mL) produciendo el compuesto del título (300 mg); MS: 651.

-102

EJEMPLO 7

N-[1-(3-fenil-3-[4-(2-clorofenilsulfonil)piperazin-1-il]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Compuesto No. 150 de la Tabla I).

Se adicionó cloruro de 2-clorofenilsulfonilo (40.1 g) a una solución de *N*-[1-(3-fenil-3-[piperazin-1-il]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (100 mg) y trietilamina (53 µL) en diclorometano (5 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 1h. La mezcla de reacción se lavó con agua, salmuera y se secó. El solvente se removió y el residuo fue cromatografiado sobre una columna Bond-Elut de 10 g de sílica gel eludía con un gradiente de solvente (acetato de etilo – 20% metanol/acetato de etilo) para producir el compuesto del título, rendimiento 90 mg; MH⁺ 701.

La *N*-[1-(3-fenil-3-[piperazin-1-il]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Compuesto 86 de la tabla I) usado como material de partida se preparó siguiendo el método descrito en el ejemplo 2, usando el apropiado 1-ter-butiloxycarbonil)piperazin análogo.

La *N*-[1-(3-fenil-3-[1-~~ter~~-butiloxycarbonilpiperazin-1-il]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Compuesto 152 de la tabla I) usada como material de partida se preparó siguiendo el método descrito en el ejemplo1, usando (1-ter-butiloxycarbonil)piperazina como el componente amina.

EJEMPLO 8

51
104¹⁰¹

(R o S) N-[1-(3-fenil-3-[4-{2,2,2-trifluoroetilsulfonil-piperazinil}propil)-piperidin-4-il]-N-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Compuesto No. 15 de la Tabla 2).

Se adicionó trietilamina (50 µL) a una solución de (R o S) N-[1-(3-fenil-3-[piperazinil]propil)-piperidin-4-il]-N-etil-4-metanosulfonilfenil-acetamida (175 mg) en diclorometano (5 mL) seguido de cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo (37 µL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se lavó con y se secó. El residuo obtenido a la remoción del solvente fue cromatografiado sobre una columna Bond-Elut de 20 g de sílica gel eludía con un gradiente de solvente (acetato de etilo – 40% metanol/acetato de etilo) para producir el compuesto del título como una espuma blanca, rendimiento 79 mg; MH⁺ 673.

NMR (CDCl₃): 1.2 (t, 1H), 1.3 (t, 2H), 1.4 (m, 1H), 1.6-1.8 (m, 8H), 2.1 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.5 (m, 4H), 2.9 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.3 (m, 5H), 3.4 (m, 1H), 3.6 (q, 2H), 3.8 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (m, 3H), 7.4 (m, 2H) 7.9 (d, 2H).

EJEMPLO 9

(R o S) N-[1-(3-fenil-3-(Boc-piperazinil)propil)-piperidin-4-il]-N-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida.

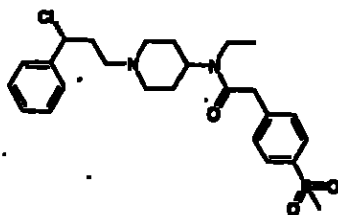
La (R o S) N-[1-(3-fenil-3-cloropropil)-piperidin-4-il]-N-etil-4-metanosulfonilfenil-acetamida (594 mg) se adicionó a una solución de trietilamina (0.35 mL) y Boc-piperazina (233 mg) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 14 horas. La mezcla de

104

52
105
102

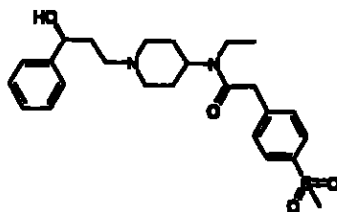
reacción se adicionó a una columna Bond-Elut de 20 g de sílica gel y se eluyó con un gradiente de solvente (acetato de etilo – 40% metanol/acetato de etilo) para producir el compuesto del título como una espuma, rendimiento 440 mg; MH+ 627.

(R o S) N-[1-(3-fenil-3-cloropropil)-piperidin-4-il]-N-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida.



Se adicionó cloruro de metanosulfonilo (0.5 ml) a una mezcla agitada de S N-[1-(3-fenil-3-hidroxipropil)-piperidin-4-il]-N-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (2.7 g) y trietilamina (1.64 ml) en diclorometano (50 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción fue lavada con agua y secada. La remoción del solvente produjo el compuesto del título como una espuma naranja, rendimiento 2.4 g, MH+ 477.

(S) N-[1-(3-fenil-3-hidroxipropil)-piperidin-4-il]-N-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida.



El (S) 1-fenil-3-(4-toluensulfoniloxi)propan-1-ol (5g) se adicionó a una mezcla de N-(piperidin-4-il)-N-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (5.3 g) y carbonato de potasio (2.71 g) en DMF (100 ml) y la mezcla se agitó y calentó

105

a 80-90°C durante 6 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara y se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (50 ml) y se lavó con agua y se secó. El solvente fue removido y el residuo se pasó por una columna Bond Elut de 90 g de sílica gel con un gradiente de solvente (acetato de etilo – 20% metanol/ acetato de etilo) para producir el compuesto del título, rendimiento 2.7 g, MH+ 459. NMR (CDCl₃): 1.2 (t, 1H), 1.3 (t, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.75 (m, 3H), 1.85 (m, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.55-2.7 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.3 (q, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.9 (m, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.45 (d, 2H) 7.9 (d, 2H).

El (S) 1-fenil-3-(4-clorotoluensulfonilo)propan-1-il es un compuesto conocido (CAS No. 156453-52-0).

EJEMPLO 10

(R o S) N-[1-(3-fenil-3-piperazinil)propil]-piperidin-4-il]-N-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida.

Se adicionó ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución de (R o S) N-[1-(3-fenil-3-(Boc-piperazinil)propil)-piperidin-4-il]-N-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (440 mg) en diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción fue concentrada y el residuo se disolvió en hidróxido de sodio acuoso 2M, y se extrajo dos veces con diclorometano (10 ml cada vez). Los extractos combinados fueron secados y evaporados para producir el compuesto del título como una espuma, rendimiento 370 mg, MH+ 527.

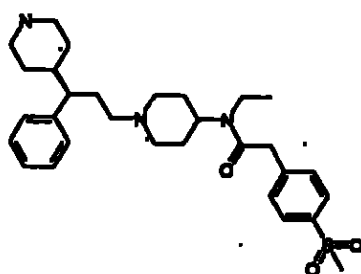
54
104
107

EJEMPLO 11

(R) N-[1-(3-fenil-3-{1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-il}propil)piperidin-4-il]-N-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida. (Compuesto número 26 de la Tabla II).

A una mezcla de (R) N-[1-3-fenil-3-[piperidin-4-il]propil)-piperidin-4-il]-N-etil-4-metanosulfonilfenil-acetamida (330 mg) y resina de carbonato MP (670 mg de 2.8 mM/g material) en diclorometano (10 ml), se le adicionó cloruro de 4-clorobenzoilo (111 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró, y se adicionó resina de ácido MP 4-toluensulfónico (1 g) al filtrado y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró, la resina se lavó sucesivamente con diclorometano (4 x 10 ml), MeOH/NH₃ 1M (3 x 10 ml). Los lavados combinados fueron evaporados hasta sequedad y el residuo se paso a través de una columna Bond-Elut eluida con un grandiente de solvente (acetato de etilo – 20% metanol en acetato de etilo) para producir el compuesto del título, rendimiento 121 mg. NMR (DMSOd6): 0.8-2.2 (m, 6H), 1.2-1.5 (m, 4H), 1.5-2.1 (m, 13H), 2.4 (m, 1H), 2.7 (m, 3H), 3.3 (m, 4H), 3.8 (d, 2H), 7-7.53 (m, 11H), 7.8 (d, 2H). HPLC analítica obre una columan Chiracel OJ (250 mm x 4.6 mm) eluida con metanol mostrando que la pureza quiral fue >99%.

(R) N-[1-3-fenil-3-[piperidin-4-il]propil)-piperidin-4-il]-N-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida. (Compuesto número 35 de Tabla 2)



102103

Una solución de (R) N-[1-(3-fenil-3-{1-(benciloxycarbonilpiperidin-4-il)propil}piperidin-4-il)-N-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (1.5g) en etanol (100 ml) que contenía 20% de catalizador de Paladio/carbon fue hidrogenada en un balón lleno de hidrógeno. El catalizador fue filtrado y el filtrado fue evaporado hasta sequedad para producir el compuesto del título, rendimiento 1.1 g. MS (MH+) 526.

(R) N-[1-(3-fenil-3-{1-benciloxycarbonilpiperidin-4-il)propil}-piperidin-4-il)-N-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida. (Compuesto número 24 de Tabla 2)

Triacetoxiborohidruro de sodio (890 mg) se adicionó a una solución de (R) 3-fenil-3-(benciloxycarbonilpiperidin-4-il)propionaldehido (1.49g) y N-(4-piperidinil)-N-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (1.4g) en diclorometano (25 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con NaOH 2M (2 x 250 ml) y se secó. El solvente fue removido y el residuo se pasó por una columna Bond-Elut de silica, eluido con un gradiente de solvente (acetato de etilo-20% de metanol/acetato de etilo) para producir el compuesto del título, rendimiento 1.5 g. MS (MH+) 660.

(R) 3-fenil-3-(benciloxycarbonilpiperidin-4-il)propionaldehido

Se adicionó periodinano Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona) (1.8g) a una solución de (R) 3-fenil-3-(benciloxycarbonilpiperidin-4-il)propanol en diclorometano (25 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora, se lavó con NaOH 2M (2 x 20 ml) y se secó. La solución de diclorometano que contenía el compuesto del título se usó directamente en la siguiente etapa.

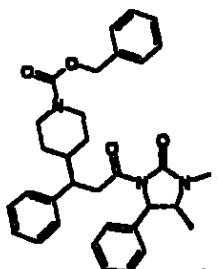
10

86
109 106

(R) 3-fenil-3-(benciloxicarbonilpiperidin-4-il)propanol

Se adicionó hidruro alimunio litio (9.46 ml de LAH 1M en THF) gota a gota, a una solución de (R) 3-[3-fenil-3-(benciloxicarbonilpiperidin-4-il)propionil]-(4R,5S)-1,5-dimetil-4-fenil-2-imidazolidinona (5.1 g) en THF (100 ml) a una velocidad tal que la temperatura no excediera 0°C. La mezcla de reacción se agitó a -5°C durante 10 minutos y se adicionó NaOH 2M (10 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y se secó. El residuo obtenido a la remoción del solvente se pasó a través de una columna Bond-Elut eluida con un gradiente de solvente (isohexano-60% de acetato de etilo/isohexano) para producir el compuesto del título, rendimiento 1.6g. MS (MH+) 354.

3[(R) 3-fenil-3-(benciloxicarbonilpiperidin-4-il)propionil]-(4R,5S)-1,5-dimetil-4-fenil-2-imidazolidinona

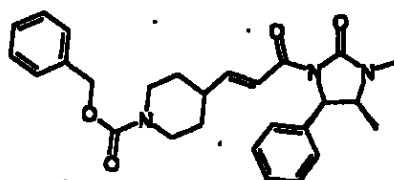


TMEDA (2.4 g) se adicionó a una suspensión de yoduro cuproso (4.02 g) en THF (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C y se adicionó bromuro de fenilmagnesio (11.69 ml de una solución 1M en THF), y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se adicionó triflato de dibutilboro (11.69 ml, solución 1M en eter de dietilo) a una solución de 3-[3-(benciloxicarbonilpiperidin-4-il)acrilolil]-(4R,5S)-1,5-dimetil-4-fenil-2-imidazolidinona (4.9g) en THF (50 ml) y esta mezcla se agregó gota a gota

109

durante 10 minutos a la solución del reactivo de cuprato. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora y luego se dejó que se calentara a temperatura ambiente. El solvente fue evaporado, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se filtró a través de silica (100g). La solución de acetato de etilo se lavó con HCl 2M (1 x 100 ml) se secó y evaporó hasta sequedad. El residuo se pasó a través de una columna Bond-Elut eluida con una mezcla de acetato de etilo e isohexano (1:1) para producir el compuesto del título como un diastereoisómero simple por NMR. Rendimiento 5.1g. NMR (DMSO-d₆): 0.5 (d, 3H), 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (d, 1H), 1.7 (m, 2H), 2.6 (m, 5H), 2.85-3.1 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 5.2 (d, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.1-7.5 (m, 13H).

3-[3-(benciloxycarbonilpiperidin-4-il)acrilolil]-(4R,5S)-1,5-dimetil-4-fenil-2-imidazolidinona



Se adicionó 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina (1.37g) gota a gota durante 10 minutos a una solución de ácido 3-(benciloxycarbonilpiperidin-4-il)propenónico (2.5g) en THF (20 ml) y la mezcla se agitó durante 1.5 horas. Se adicionó bis(trimetilsilil)amida (8.65 ml) a una solución de (4R,5S)-1,5-dimetil-4-fenil-2-imidazolidinona (1.64g) en THF (20 ml) a -10°C durante 10 minutos, se dejó que se calentara a 0°C y luego se enfrió de nuevo a -10°C . Se adicionó la solución de cloruro ácido (preparado anteriormente) gota a gota y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos combinados fueron secados, evaporados hasta sequedad y el residuo fue cromatografiado sobre una columna Bond-

Elut eludía con una mezcla (1:1) de acetato de etilo/isohehexano, para producir el compuesto del título, rendimiento 3.6g. NMR (DMSOd6): 0.6 (d, 3H), 0.95 (d, 1H), 1.2 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.8 (m, 2H), 3.95 (d, 3H), 5 (s, 2H), 5.3 (d, 1H), 6.9 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 8H).

ácido 3-(benciloxicarbonilpiperidin-4-il)propenónico

Una mezcla de N-benciloxicarbonil-4-formilpiridina (10g), ácido malónico (4.2), piridina (4 ml) y piperidina (0.4 ml) se calentó a 100 °C durante 2 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). El residuo fue triturado con isohehexano para producir el compuesto del título, rendimiento 13.5g. NMR (DMSOd6): 1.2 (m, 1H), 1.7 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 4 (d, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.75 (d, 1H), 6.75 (m, 1H), 7.35 (m, 5H), 12.25 (pico ancho, 1H).

EJEMPLO 12

N-[1-[(3-fluorofenil)-3-[1-fenilpiperidin-4-il]propil]-piperidin-4-il]-N-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida. (Compuesto número 145 de la Tabla I).

Se adicionó NaOH 2M a una suspensión de sal de diclorhidrato de N-[1-[3-(3-fluorofenil-3-[piperidin-4-il]propil)-piperidin-4-il]-N-etil-4-metanosulfonilfenil-acetamida 80.85g) en diclorometano (25 ml) y la mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución clara. La solución de diclorometano se secó y filtró. A esta solución de diclorometano se le adicionó ácido bencenoborónico (330 mg), trietilamina (280 mg) y acetato cúprico (276 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas, se lavó con agua y se filtró a través de un cartucho Chem Elute. El filtrado de

diclorometano se lavó con NaOH 2M (3 x 20 ml), se secó y se vertió sobre un cartucho SCX de 20 g con metanol (6 x 20ml) y amoníaco 1M en metanol (6 x 20 ml). Los lavados combinados de amoníaco fueron evaporados y el residuo obtenido fue cromatografiado sobre una columna Bond-Elut eluida con un gradiente de solvente (acetato de etilo/20%metanol/acetato de etilo) para producir el compuesto del título, rendimiento 179 mg.

La sal de diclorhidrato de *N*-[1-[3-(3-fluorofenil-3-[piperidin-4-il]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenil-acetamida (Compuesto 87 de la Tabla I) usado como material de partida se preparó siguiendo los procedimientos del Ejemplo 3 y el Método C.

EJEMPLO 13

N-[1-(3-(3-fluorofenil)-3-[4-(4-metanosulfonil)fenilsulfonil]piperazin-1-il]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida racémica (78mg) (Compuesto número 59 de la Tabla I) se separó en sus enantiómeros simples mediante cromatografía sobre HPLC preparativa de Wilson, usando una columna Chiracel OD 50 mm 20 µm, eludía con una mezcla (9:1) de etanol:isohexano.

Isómero menos polar, rendimiento 20 mg (compuesto número 16 de Tabla 2)

Isómero más polar, rendimiento 22 mg (compuesto número 17 de la Tabla 2)

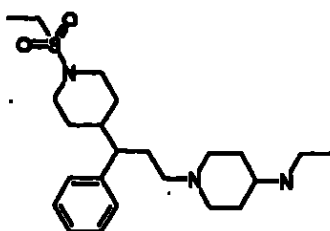
EJEMPLO 14

*N*1-[1-(3-fenil)-3-{1-(etanosulfonilpiperidin-4-il)propil}piperidin-4-il]-*N*1-etil-*N*3-4-metanosulfonilfenilacetamida úrea. (compuesto número 7 de la Tabla 3).

60
110
AB

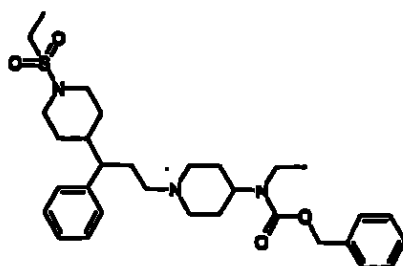
Se adicionó 4-metanosulfonilfenilmetil isocianato (99 mg) en THF (10 ml) a 4-N-etil-[1-(3-fenil)-3-{1-(etanosulfonilpiperidin-4-il)propil}piperidina (200 mg) y se dejó que la mezcla permaneciera a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre un cartucho SCX de 5g y se eluyó con diclorometano (3 x 10 ml), metanol (3 x 10 ml) y amoníaco metanólico (1M, 3 x 10 ml). Los lavados de amoníaco metanólico fueron evaporados y el residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y se adicionó resina de isocianato (200 mg). La mezcla se agitó durante 16 horas, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo obtenido fue cromatografiado sobre una columna Bond-Elut eluida con un gradiente de solvente (acetato de etilo-25%metanol/acetato de etilo) para producir el compuesto del título, rendimiento 37 mg. MS (MH⁺) 633.

4-N-etil-[1-(3-fenil)-3-{1-(etanosulfonilpiperidin-4-il)propil}piperidina



Una mezcla de bencil éster de ácido N-etil-N-[1-(3-fenil)-3-{1-(etanosulfonilpiperidin-4-il)propil}piperidin-4-il]-carbámico (5g) y 10% de Paladio sobre carbon (2g) en etanol (200 ml) se hidrógeno en un balón lleno de hidrógeno. El catalizador fue filtrado y el filtrado fue evaporado para producir el compuesto del título, rendimiento 2.78g.

Bencil éster de ácido N-etil-N-[1-(3-fenil)-3-{1-(etanosulfonilpiperidin-4-il)propil}piperidin-4-il]-carbámico



Se adicionó cloruro de etanosulfonilo (2.3g) a una solución de diclorhidrato de bencil ester de ácido N-etil-N-[1-(3-fenil)-3-{piperidin-4-il}propil]piperidin-4-il]-carbámico (8.5g) y trietilamina (4.8g) en diclorometano (200 ml) mantenido a 0°C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se lavó con NaOH 2M (2 x 100 ml), se secó y se evaporó a sequedad. El residuo fue cromatografiado sobre una columna Bond-Elut eluida con un grandiente de solvente (acetato de etilo-20%metanol/acetato de etilo) para producir el compuesto del título, rendimiento 5g. NMR (DMSOd6): 1 (t, 3H), 1.1 (t, 3H), 1.3-3 (m, 14H), 2.2 (m, 1H), 2.55-2.9 (m, 5H), 2.95 (q, 2H), 3.1 (q, 2H), 3.4-3.7 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 7.1-7.4 (m, 10H). MS (MH+) 556.

Diclorhidrato de bencil ester de ácido N-etil-N-[1-(3-fenil)-3-{piperidin-4-il}propil]piperidin-4-il]-carbámico

Se adicionó HCl en dioxano (50 ml de 4M) a bencil ester de ácido N-etil-N-[1-(3-fenil)-3-{tert-butiloxycarbonilpiperidin-4-il}propil]piperidin-4-il]-carbámico (26 g) a 0°C. Se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con eter de dietilo (200 ml) y el precipitado sólido de sal de diclorhidrato se filtró y secó (higroscópico). Rendimiento 17g. MS(MH+) 464.

145112

Bencil ester de ácido N-etil-N-[1-(3-fenil)-3-(tert-butiloxycarbonilpiperidin-4-il)propil]piperidin-4-il]-carbámico

Una solución de 3-fenil-3-(1-tert-butiloxycarbonilpiperidin-4-il)propionaldehído (7.8g) [preparado siguiendo el método descrito en el Ejemplo 11] en diclorometano (200 ml) se adicionó a una mezcla de clorhidrato de bencil ester de ácido N-etil-N-piperidin-4-il carbámico (7.4 g) (CAS No. 220395-87-9) y acetato de sodio (2.17g) en etanol (50 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (5.2g) en pequeñas porciones y se continuó la agitación durante 2 horas. Se agregó NaOH (2M, 200 ml) gota a gota, la capa de diclorometano fue recolectada y lavada con NaOH 2M (2 x 100 ml), se secó y se evaporó a sequedad para producir el compuesto del título, rendimiento 26g. NMR (DMSO-d₆): 1 (t, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.4-2 (m, 14H), 2.3 (m, 2H), 2.6-2.7 (m, 4H), 3.15 (q, 2H), 3.4-4 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 7.1-7.2 (m, 10H). MS (MH⁺) 563.

4-metanosulfonilfenilmetil isocianato

Se adicionó azida de difenilfosforilo (260 mg) a una mezcla de ácido 4-metanosulfonilfenilacético (200 mg) y trietilamina (191 mg) en THF (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se usó directamente para la siguiente etapa.

Método A

N-[1-(3-fenil-3-cloropropil)-piperidin-4-il]-N-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida

63
146113

Paso 1: Preparación de *N*-[1-(3-fenil-3-oxopropil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida

A una solución de *N*-(4-piperidinil)-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Método B; 3.24 g, 10 mmol) en DMF (50 mL) se le adicionó carbonato de potasio (2.76 g, 20 mmol) seguido de 3-cloropropiofenona (1.85 g, 11 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se evaporó. El residuo se disolvió en DCM y la solución resultante se lavó con agua (4 x 10 mL) y salmuera (10mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó para producir el compuesto crudo que fue purificado mediante elución a través de un Bond elut de 50 g con 10% de metanol en acetato de etilo para producir el compuesto del subtítulo (2.4g, 53%); NMR (CDCl₃): 1.1 (t, 1H), 1.2 (m, 2H), 1.6 (m, 6H), 2.2 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 3.0 (m, 5H), 3.2 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.9 (m, 4H). MS: 457.

Paso 2: Preparación de *N*-[1-(3-fenil-3-hidroxipropil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida

A una solución de *N*-[1-(3-fenil-3-oxopropil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (912 mg, 2 mmol) en etanol (20 mL) a 0°C se le adicionó borohidruro de sodio (76 mg, 2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se evaporó. El residuo se disolvió en DCM y la solución resultante se lavó con agua (2 x 5 mL) y salmuera (5 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó para producir el compuesto del subtítulo (812 mg, 87%); NMR (CDCl₃): 1.1 (t, 1H), 1.2 (m, 2H), 1.6 (m, 8H), 2.0 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.2 (m,

64
11714

2H), 3.3 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.9 (d, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.4 (d, 2H), 7.9 (d, 2H). MS: 459.

Paso 3: Preparación del compuesto del título

A una mezcla de *N*-[1-(3-fenil-3-hidroxipropil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (400 mg, 0.87 mmol) y trietilamina (0.24 mL, 1.04 mmol) en DCM (10 mL) a 0°C se le adicionó cloruro de metano sulfonilo (67 µL, 0.87 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. El residuo fue purificado mediante elusión a través de Bond Elut de 20 g para producir el compuesto del título (180 mg; 44%); NMR (CDCl₃): 1.1 (t, 1H), 1.2 (m, 2H), 1.6 (m, 7H), 2.2 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.4 (d, 2H), 7.9 (d, 2H). MS: 477.

Método B

N-(4-piperidinil)-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida

Paso 1: Preparación de clorhidrato de 1-fenilmetil-4-etilaminopiperidina

A una solución de 1-fenilmetil-4-piperidona (25.0g, 132 mmol) en THF (250 mL) se le adicionó clorhidrato de etilamina (12.0g, 147 mol) y metanol (50 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (40g, 189 mmol) en porciones y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1h. Se adicionó solución de hidróxido de sodio 2M (250mL) y la mezcla resultante se extrajo con eter de dietilo. Los extractos orgánicos fueron secados (K₂CO₃) y evaporados para producir 1-fenilmetil-4-etilaminopiperidina como

1A

65
148115

un aceite. Este se disolvió en etanol (500 mL) y se adicionó ácido clorhídrico concentrado (20 mL). Los cristales resultantes fueron recolectados, lavados con eter de dietilo y secados produciendo el compuesto del subtítulo como un sólido (38g); NMR (CDCl₃): 1.10 (t, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.65 (q, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.5 (s, 2H), 3.75 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H); MS: 219 (MH⁺).

Paso 2: Preparación de *N*-(1-fenilmetil-4-piperidinil)-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida.

A una solución de diclorhidrato de 1-fenilmetil-4-etilaminopiridina (32.0g, 110 mmol) en DCM (500 mL) se le adicionó *N,N*-diisopropiletilamina (60 mL) con agitación hasta completar la disolución. Se adicionaron: ácido 4-metanosulfonilfenilacético (25.0g, 117 mmol), 4-dimetilaminopiridina (2.0 g) y dicitclohexilcarbodiimida (25 g, 121 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 20 horas. El precipitado fue removido mediante filtración y la solución resultante se lavó sucesivamente con HCl acuoso 2N, agua y NaOH 1N, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo fue purificado mediante cromatografía de silica gel (eluyente: 10%MeOH/acetato de etilo) para producir el compuesto del subtítulo (35g, 76%); NMR (CDCl₃): 1.0 y 1.14 (t, 3H), 1.45 y 1.70 (m, 2H), 1.95 (br m, 2H), 2.80 (br m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.20 y 3.33 (q, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.80 y 3.87 (s, 2H), 3.70 y 4.10 (m, 1H), 7.2-7.3 (m 5H), 7.48 (m, 2H), 7.82 (m, 2H); MS: 415 (MH⁺).

Paso 3: Preparación del compuesto del título

A una solución de *N*-(1-fenilmetil-4-piperidinil)-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (34g, 82 mmol) en etanol (600 mL) se le

66
179
116

adicionó formato de amonio (40g). La mezcla se purgó con argón y 30% de Pd sobre carbon (4.2g). La mezcla resultante se agitó a reflujo por 4 horas y luego se dejó que se enfriara y se filtró a través de tierra de diatomácea. El filtrado se evaporó para producir un aceite grueso que se solidificó al permanecer, produciendo el compuesto del título (24.9g, 94%); NMR (CDCl₃): 1.02 y 1.15 (t, 3H), 1.4 y 1.6 (br m, 4H), 2.45 (m, 2H), 2.93 (br m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.20 y 3.32 (q, 2H), 3.72 y 4.18 (m, 1H), 3.80 y 3.87 (s, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.85 (m, 2H); MS: 325 (MH⁺).

Método C

3-fenil-3-[1-tert-butilcarboniloxipiperidin-4-il]propionaldehido

Paso 1: Preparación de 1-tert-butoxicarbonil-4-benzoilpiperidina

A una solución de 4-benzoilpiperidina (6g, 26.5 mmol) en hidróxido de sodio 2M (26.5 mL) se le adicionó di-tert-butil dicarbonato (5.79g, 26.5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 h. El producto sólido fue aislado mediante filtración y fue secado al vacío a 40°C produciendo el compuesto del subtítulo (7g); NMR (CDCl₃): 1.3-1.4 (m, 11H), 1.7 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.95 (d, 2H).

Paso 2: Preparación de etil-3-fenil-(1-tert-butilcarboniloxipiperidin-4-il)acrilato

A una solución de trietilfosfonoacetato (6.2g, 27 mmol) en THF (100 mL) a 0°C se le adicionó bis(trimetilsilil)amida de litio (32.5 mL, 1M, 32.5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C por 20 min. Se adicionó 1-tert-butilcarboniloxi-4-benzoilpiperidina (7g, 25 mmol) y la mezcla resultante se

44

67
120117

agitó a temperatura ambiente por 48 h. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 mL). La solución se lavó con ácido clorhídrico 2M (2 x 100 mL), se secó y se evaporó produciendo el compuesto del subtítulo.

Paso 3: Preparación de etil-3-fenil-(1-tert-butilcarboniloxipiperidin-4-il)propionato

El etil-3-fenil-3-(1-tert-butilcarboniloxipiperidin-4-il)acrilato (~25 mmol) se disolvió en etanol 8200mL) y la solución se purgó con argón. Se adicionó 20% de hidróxido de paladio (2g) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (balón) durante 72 horas. La mezcla se purgó con argón, se filtró y el filtrado se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de silica gel (eluyente: isohexano luego 35% de acetato de etilo en isohexano) para producir el compuesto del subtítulo (5.3g).

Paso 4: Preparación de 3-fenil-3-(1-tert-butilcarboniloxipiperidin-4-il)propan-1-ol

A una solución de etil-3-fenil-3-(1-tert-butilcarboniloxipiperidin-4-il)propionato (5.3g, 14.6 mmol) en THF (100 mL) se le adicionó hidruro de aluminio litio (14.6 mL, 1M, 14.6 mmol) gota a gota durante 20 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite®, lavando con acetato de etilo (3 x 25 mL). El filtrado y los lavados fueron combinados y evaporados. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y la solución resultante se lavó con agua (3 x 50mL), se secó y se evaporó para producir el compuesto del

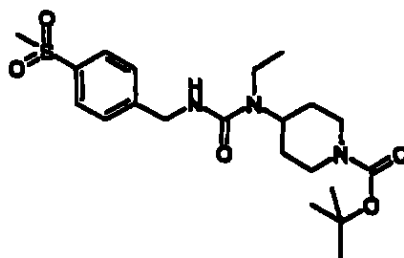
subtítulo (4.6g); NMR; 0.9-1 (m, 2H), 1.25 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.5-2 (m, 5H), 2.6 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.8-4 (m, 2H), 4.2 (t, 1H).

Paso 5: Preparación del compuesto del título

A una solución 3-fenil-3-(4-1-tert-butilcarboniloxipiperidin-4-il)propan-1-ol (4.6g, 14.4 mmol) en DCM (100mL) se le adicionó periodinano Dess-Martin (6.1g, 14.6 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 2h. La mezcla se lavó con hidróxido de sodio acuoso 2M (3 x 50mL), se secó y evaporó para producir el compuesto del título.

Método D

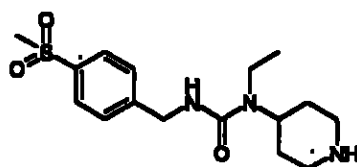
N-(*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida



A una solución de ácido 4-metilsulfonilfenilacético (16.1g) en tolueno (200ml) en argón se le adicionó azide de difenilfosforilo (16.2 ml) y trietilamina (10.4 ml). La mezcla se calentó a 90°C por 3 horas y luego se dejó que se enfriara. Se adicionó *tert*-butil-1-oxo-4-aminoetil-1piperidina [CAS 264905-39-7] (17.10 g) en tolueno (100 ml) y la mezcla se agitó por 18 horas y luego se particionó con EtOAc/H₂O (500ml/400ml), se filtró y la capa orgánica se separó y lavó con solución de NaHCO₃ saturada (2 x 300ml), salmuera (300 ml); se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El aceite cace resultante se purificó sobre silica usando una elusión de gradiente de 0 a 3% de MeOH en EtOAc para producir el compuesto del título como un

sólido amarillo (7.10g); NMR (DMSO): 1.4 (t, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.52 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 3.15 (m, 5H), 4.02 (m, 3H), 4.32 (d, 2H), 6.89 (t, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.87 (d, 2H). MS 340 (MH⁺-Boc).

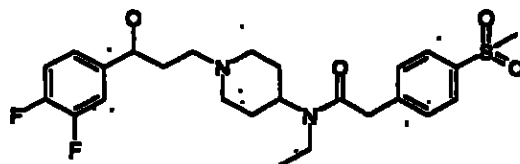
N-(piperidin-4-il)-N-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida



La piperidina (6.84g) se disolvió en DCM y TFA (39ml) se adicionaron lentamente. Se dejó que la mezcla permaneciera durante 40 minutos y luego se evaporó. El residuo se disolvió en NaOH 2M y se extrajo con DCM (3 x 150 mL) y los extractos fueron secados sobre MgSO₄, filtrados y evaporados para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (5.00g); NMR (DMSO): 1.05 (t, 3H), 1.41 (m, 4H), 2.42 (m, 2H), 2.96 (d, 2H), 3.20 (m, 5H), 3.90 (quint, 1H), 4.29 (d, 2H), 6.84 (t, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.85 (d, 2H). MS 340 (MH⁺).

Método E

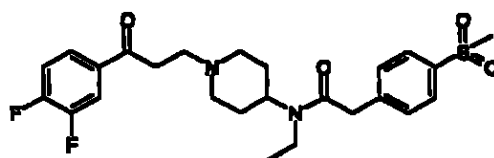
N-[1-(3-[3,4-di-fluorofenil]-3-hidroxipropil)-piperidin-4-il]-N-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida



Una solución de borohidruro de sodio (7.7 mg) en etanol (1 ml) se adicionó a una solución de N-[1-(3-[3,4-di-fluorofenil]-3-cetopropil)-piperidin-4-il]-N-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (0.25g) en etanol (3.2 ml) a 0°C a

70
123¹²⁰
argón y se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se enfrió con salmuera, se extrajo 3 veces con éter y los extractos combinados fueron secados. Luego el filtrado fue concentrado hasta un aceite claro, rendimiento 0.21 g. MS (MH+) 495.

N-[1-(3-[3,4-di-fluorofenil]-3-cetopropil)-piperidin-4-il]-N-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida:



Se adicionó DBU a una solución de piperidin-4-il]-N-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (número CAS 374725-04-9) (320mg) y 3,4-difluorofenilvinil cetona (654 mg) en diclorometano (9 ml) en argón y la mezcla de reacción se agitó durante 36 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se purificó usando cromatografía flash de columna sobre silica eluyendo con un gradiente de solvente (metanol 10-15%, metanol en diclorometano), rendimiento 250 mg, MH+493.

3,4-difluorofenil vinil cetona

Se adicionó periodinano Dess Martín (3.18 g) a una solución de 3,4-difluorovinil alcohol (número CAS 149946-84-9) (1.18g) en diclorometano (22 ml) a 0°C en argón, y la mezcla de reacción se dejó en agitación por 1 hora. La mezcla se colocó directamente sobre una columna para purificación via flash eluyendo con un gradiente (acetato de etilo – 10% acetato de etilo e isohexano), rendimiento 654 mg. NMR (DCCl₃): 6.0 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.80 (m, 2H).

72
124 121

EJEMPLO 15

La habilidad de los compuestos para inhibir el ligamiento de RANTES se evaluó mediante un ensayo de ligamiento de radioligando *in vitro*. Las membranas fueron preparadas a partir de células de ovarios de hmaster chinos que expresaron el receptor CCR5 humano recombinante. Estas membranas fueron incubadas con RANTES yodinado 0.1nM, los lechos de proximidad de escintilación y diferentes concentraciones de los compuestos de la invención en láminas de 96 agujeros. La cantidad de RANTES yodinada enlazada al receptor se determinó mediante conteo de escintilación. Se obtuvieron curvas de competencia para compuestos y se calculó la concentración del compuesto que desplazó el 50% de RANTES yodinado enlazado (IC₅₀). Los compuestos preferidos de formula (I) tienen un IC₅₀ de menos de 50μM.

EJEMPLO 16

La habilidad de los compuestos para inhibir el ligamiento de MIP-1α se evaluó en un ensayo de ligamiento de radioligando *in vitro*. Las membranas fueron preparadas a partir de células de ovarios de hmaster chinos que expresaron el receptor CCR5 humano recombinante. Estas membranas fueron incubadas con MIP-1α yodinado 0.1nM, los lechos de proximidad de escintilación y diferentes concentraciones de los compuestos de la invención en láminas de 96 agujeros. La cantidad de MIP-1α yodinada enlazada al receptor se determinó mediante conteo de escintilación. Se obtuvieron curvas de competencia para compuestos y se calculó la concentración del

124

compuesto que desplazó el 50% de MIP-1 α yodinado enlazado (IC₅₀). Los compuestos preferidos de formula (I) tienen un IC₅₀ de menos de 50 μ M.

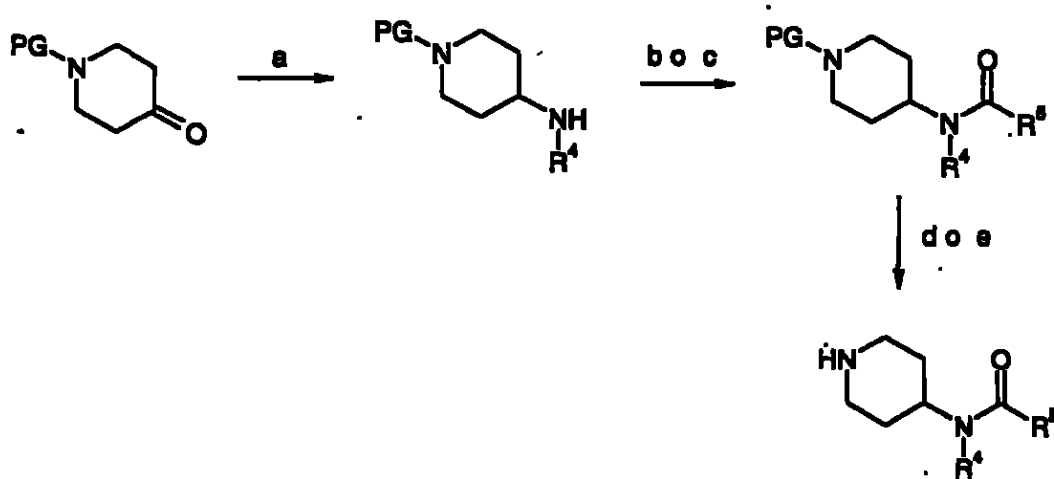
Los resultados de esta prueba para ciertos compuestos de la invención se presentan en la Tabla II. En la tabla II los resultados se presentan como valores Pic50. Un valor Pic50 es el log negativo (en base 10) del resultado del IC₅₀, de forma que un IC₅₀ de 1 μ M (esto es 1 x 10⁻⁶M) produce un Pic50 de 6. Si un compuesto fue probado más de una vez, el siguiente dato es un promedio de los resultados de pruebas de comprobación.

Tabla VII

Compuesto No.	Tabla No.	Pic50
4	I	7.84
6	I	6.44
7	I	8.0
9	I	6.51
12	I	6.47
18	I	8.05
24	I	8.78
27	I	8.9
34	I	7.23
37	I	7.84
42	I	9.2
45	I	8.3
65	I	8.37
69	I	8.85
99	I	8.2
142	I	8.63
15	II	8.25
18	II	8.46
3	III	8.25
47	III	8.23

73
126123

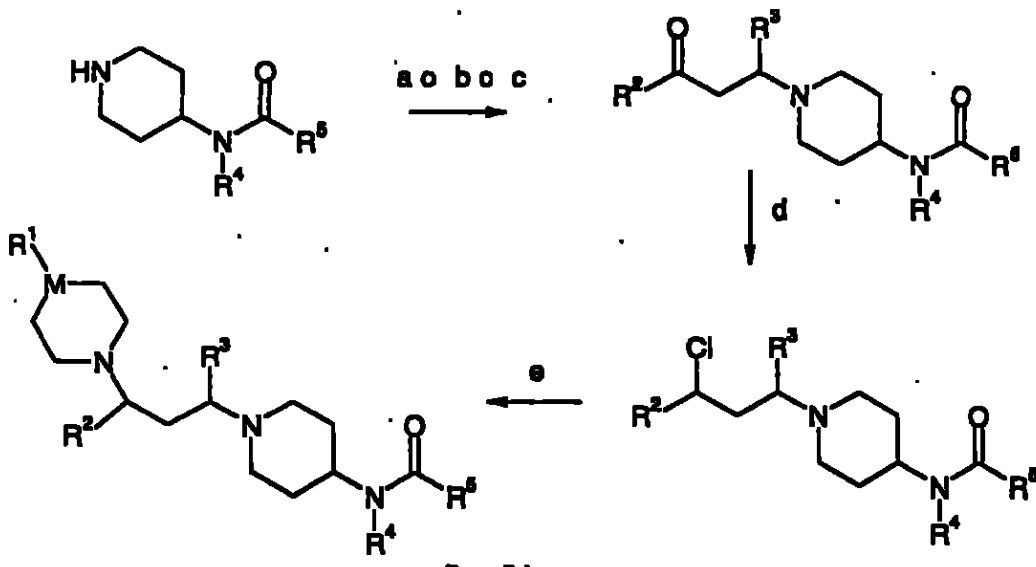
ESQUEMA 1



Condiciones:

- a) aminación reductiva (R⁴NH₂, NaBH(OAc)₃)
- b) formación de amida (R⁵CO₂H, agente de acoplamiento o R⁵COCl, base)
- c) formación de úrea (isocianato)
- d) H₂, Pd (PG es Bn o Bz)
- e) HCl o TFA (PG es Boc)

ESQUEMA 2



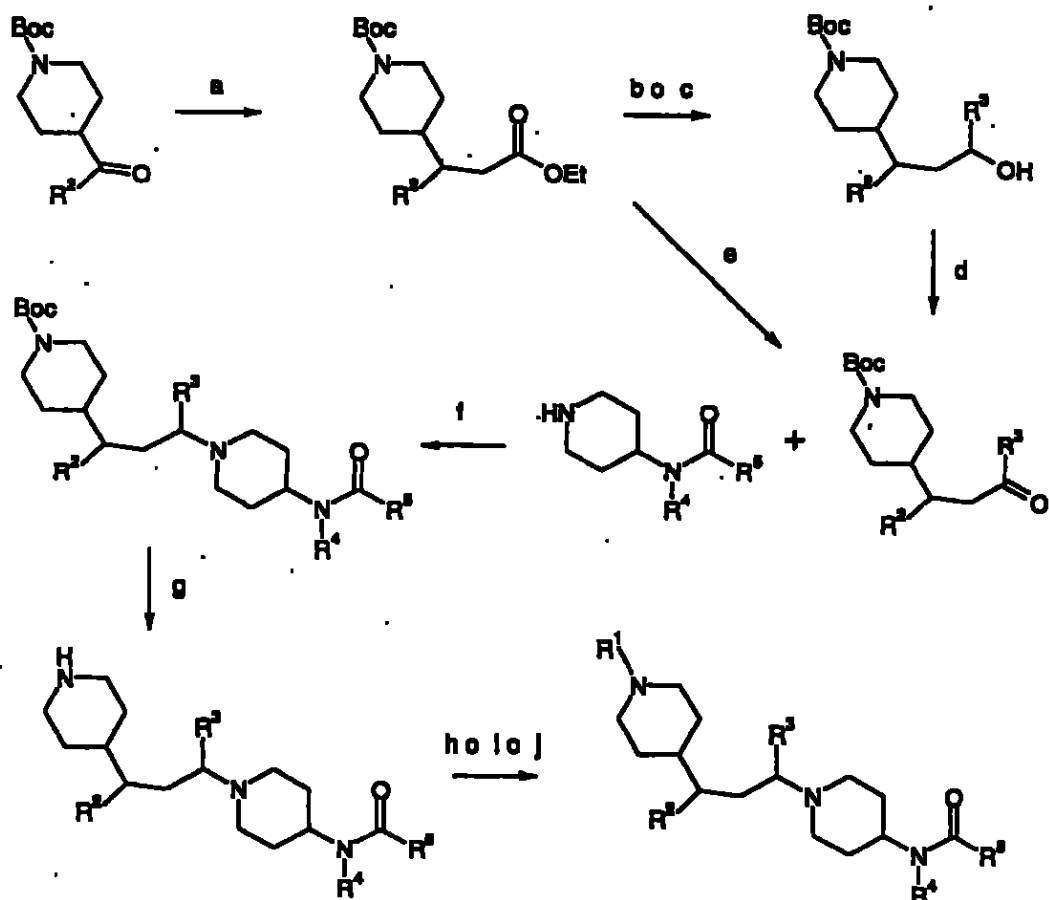
Condiciones:

- a) haluro de alquilo, base
- b) R²C(=O)CH₂, R³CHO, AcOH
- c) R²C(=O)CH=CHR³
- d) Reducción luego MsCl, base
- e) Amina cíclica, base, NaI

125

74
127 124

ESQUEMA 3



Condiciones:

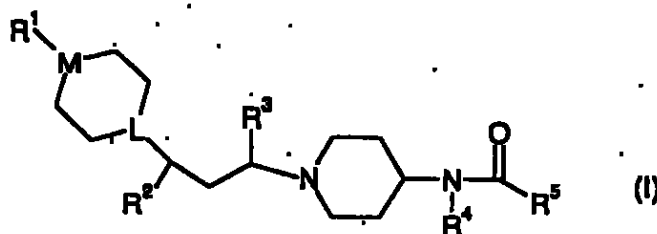
- (i) (EtO)₂P(=O)CH₂CO₂Et, base, (ii) hidrogenación (e.g. Pd(OH)₂, H₂)
- reducción (e.g. LiAlH₄) (R³ es H)
- (i) reducción a aldehído (e.g. DIBAL-H); (ii) R³MgBr
- oxidación (e.g. periodinano Dess-Martin)
- (i) MeONHMe, AlMe₃; (ii) reducción (R³ es H) o R³MgBr
- aminación reductiva (NaBH(OAc)₃, AcOH)
- HCl o TFA
- Formación de amida (ácido & acoplamiento de reactivo o haluro ácido, base)
- Formación de sulfonamida (cloruro de sulfonilo, base)
- Aminación reductiva (aldehído, NaBH(OAc)₃).

127

75
128 125

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I):



en donde

L es CH o N; M es CH o N; siempre y cuando L y M no sean CH ambas;

R¹ es Hidrógeno, alquiloC₁₋₈ [opcionalmente sustituido por fenilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)} o heteroarilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)}, fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)}, heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)}, S(O)₂R⁶, S(O)₂NR¹⁰R¹¹, C(O)R⁷, C(O)₂(alquiloC₁₋₈), C(O)₂(fenil(alquiloC₁₋₂)) o C(O)NHR⁷; y cuando M es CH, R¹ también puede ser NHS(O)₂R⁶, NHS(O)₂NHR⁷, NHC(O)R⁷ o NHC(O)NHR⁷;

R² es fenilo o heteroarilo, cualquiera está opcionalmente sustituido por halo,

76
129126

alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, S(O)_n(alquiloC₁₋₄), nitro, ciano, o CF₃;

R³ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, alilo o ciclopropilo;

R⁵ es fenilo, heteroarilo, feniloNH, heteroariloNH, fenilo-alquilo(C₁₋₂), heteroarilo-alquilo(C₁₋₂), fenilo-alquilo(C₁₋₂)NH o heteroarilo-alquilo(C₁₋₂)NH; en donde los anillos de fenilo y heteroarilo de R⁵ están opcionalmente sustituidos por halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, S(O)_kalquiloC₁₋₄, S(O)₂NR⁶R⁹, NHS(O)₂(alquiloC₁₋₄), NH₂, NH(alquiloC₁₋₄), N(alquiloC₁₋₄)₂, NHC(O)NH₂, C(O)NH₂, C(O)NH(alquiloC₁₋₄), NHC(O)(alquiloC₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquiloC₁₋₄), C(O)(alquiloC₁₋₄), CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ o OCF₃;

k, m y n son, independientemente 0, 1 o 2;

R⁶ es alquiloC₁₋₆ [opcionalmente sustituido por halo, alcoxiC₁₋₄, fenilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)} o heteroarilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)}, cicloalquiloC₃₋₇, piranilo, fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)} o heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)};

R⁷ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆ [opcionalmente sustituido por halo, alcoxiC₁₋₄, fenilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂,

27
130127

alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄) o heteroarilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄,

S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)}, cicloalquiloC₃₋₇, piranilo, fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)} o heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)};

R⁸ y R⁹ son, independientemente, hidrógeno o alquiloC₁₋₄, o junto con un átomo de nitrógeno u oxígeno, puede unirse para formar un anillo de 5- o 6- miembros que está opcionalmente sustituido con alquiloC₁₋₄, C(O)H o C(O)(alquiloC₁₋₄);

R¹⁰ y R¹¹ son, independientemente, hidrógeno o alquiloC₁₋₄, o puede unirse para formar un anillo de 5- o 6- miembros que está opcionalmente sustituido con alquiloC₁₋₄ o fenilo (en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido por halo, ciano, nitro, hidroxí, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄,

S(O)_malquiloC₁₋₄, S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquiloC₁₋₄); S(O)₂N(alquiloC₁₋₄)₂; NHS(O)₂(alquiloC₁₋₄); NH₂; NH(alquiloC₁₋₄), N(alquiloC₁₋₄)₂; NHC(O)NH₂, C(O)NH₂, C(O)NH(alquiloC₁₋₄), NHC(O)(alquiloC₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquiloC₁₋₄), CO(alquiloC₁₋₄), CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ u OCF₃);

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos o un solvato de estos;

siempre y cuando que, cuando R¹ es hidrógeno o alquilo no sustituido, R⁴ es hidrógeno, metilo o etilo, L es CH y M es N, la parte del fenilo o heteroarilo de R⁵ está sustituido por uno de: S(O)_kalquiloC₁₋₄, NHC(O)NH₂, C(O)(alquiloC₁₋₄), CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ u OCF₃; y opcionalmente adicionalmente sustituido por uno o más de halo, ciano, nitro, hidroxí, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄,

78
13/128

$S(O)_k$ alquiloC₁₋₄, $S(O)_2NR^8R^9$, $NHS(O)_2$ (alquiloC₁₋₄); NH_2 ; NH (alquiloC₁₋₄),
 N (alquiloC₁₋₄)₂; $NHC(O)NH_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquiloC₁₋₄),
 $NHC(O)$ (alquiloC₁₋₄), CO_2H , CO_2 (alquiloC₁₋₄), $C(O)$ (alquiloC₁₋₄), CF_3 , CHF_2 ,
 CH_2F , CH_2CF_3 u OCF_3 ;

2. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1 donde L es CH.

3. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1 o 2 donde M es N.

4. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, 2 o 3, donde R¹ es fenilo (opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, CF_3 o OCF_3), $S(O)_2$ (alquiloC₁₋₄), $S(O)_2$ (fluoroalquiloC₁₋₄), $S(O)_2$ fenilo (opcionalmente sustituido por halo, ciano, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, CF_3 , OCF_3 , $S(O)_2$ (alquiloC₁₋₄) o $S(O)_2$ (fluoroalquiloC₁₋₄), bencilo (opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, CF_3 o OCF_3), benzoilo (opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, CF_3 o OCF_3), $C(O)NH$ fenilo (opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, CF_3 o OCF_3), $S(O)_2$ tiofenilo, CH_2 piridinilo, CH_2 quinolino o CH_2 tiazolilo.

5. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, 2, 3 o 4, donde R² es fenilo opcionalmente sustituido por halo.

6. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, 2 3, 4 o 5, donde R³ es hidrógeno o metilo.

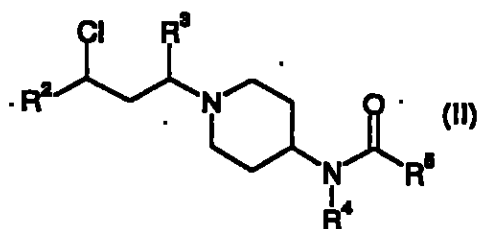
7. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, 2 3, 4, 5 o 6, donde R⁴ es etilo.

128

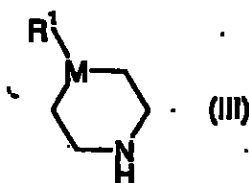
8. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, 2 3, 4, 5, 6 o 7, en donde R^5 es fenil-alquilo C_{1-2} , fenil(alquilo C_{1-2})NH, fenilo, heteroarilo o heteroarilo(alquilo C_{1-2}); en donde los anillos fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $S(O)_k$ alquilo C_{1-4} , $S(O)_2NR^8R^9$, $NHS(O)_2$ (alquilo C_{1-4}), NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4}) $_2$, $NHC(O)NH_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4}), CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-4}), $C(O)$ (alquilo C_{1-4}), CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 u OCF_3 ; y R^8 y R^9 son independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o junto con un átomo de nitrógeno u oxígeno, puede unirse para formar un anillo de 5- o 6- miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , $C(O)H$, o $C(O)$ (alquilo C_{1-4}); y k es 0, 1 o 2.

9. Un proceso para la preparación de un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1 que comprende:

i. cuando L es N, la reacción de un compuesto de formula (II):

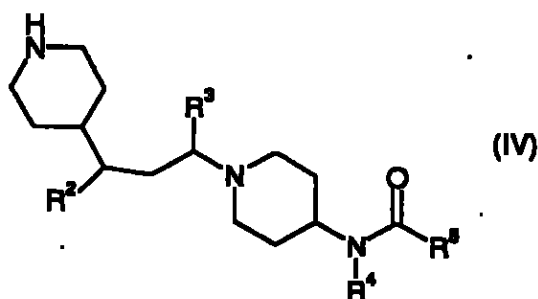


con un compuesto de formula (III);



en presencia de yoduro de sodio y una base adecuada, en un solvente adecuado;

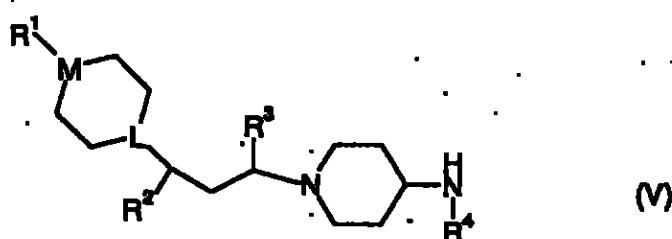
ii. cuando L es CH, la reacción de un compuesto de formula (IV):



con:

- un ácido de formula R^1CO_2H en presencia de un agente de acoplamiento adecuado en presencia de una base adecuada, en un solvente adecuado.
- un cloruro de ácido de formula $R^1C(O)Cl$ o cloruro de sulfonilo de formula $R^1S(O)_2Cl$, en presencia de una base adecuada en un solvente adecuado; o
- un aldehído de formula R^1CHO en presencia de $NaBH(OAc)_3$ (en donde Ac es $C(O)CH_3$) y ácido acético, en un solvente adecuado.

iii. acoplamiento de un compuesto de formula (V):



con:

- un ácido de formula R^5CO_2H en presencia de un agente de acoplamiento adecuado en presencia de una base adecuada, en un solvente adecuado; o,
- un cloruro de ácido de formula $R^5C(O)Cl$ en presencia de una base adecuada en un solvente adecuado.

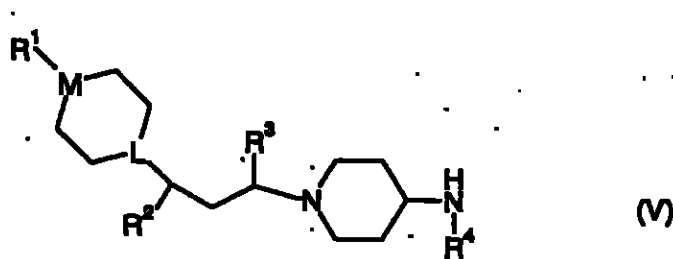
81 ✓
134 ✓
131

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se reivindicó en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto según se reivindicó en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este, para uso como medicamento.

12. Un compuesto según se reivindicó en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este, para la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

13. Un intermediario de fórmula (V):



en donde L, M, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definió en la reivindicación 1.

135 132

TRADUCCION OFICIAL No 2004-04-07-159
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

TRASPASO

Legalización de un Traspaso de la invención llamada Dervados de piperidina y su uso como moduladores de la actividad del receptor quimoquina (especialmente CCR5) documento escrito en inglés y en español

Certificado Notanal (Individuo) documento también escrito en inglés y en español

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

- 1 País Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento publico
2 ha sido firmado por J H Ekserdjian
3 actuando como Notano Publico
4 y lleva el sello/estampilla de dicho Notano Publico

Certificado

- 5 en Londres 6 el 11 de marzo de 2004
7 Por el Secretario de Estado Pncipal de Su Majestad para Asuntos
Exteriores y del Commonwealth
8 No **G367464**
9 Timbre/Sello 10 Firma (ilegible)
Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores J Ireland
y del Commonwealth

135

136
133

Traducido según mi mejor saber y entender este día 7 de abril de 2004 en la ciudad de Santafé de Bogotá por Anita Escobar de Tamayo Traductora Oficial Res 2177 de 1989 Ministerio de Justicia Republica de Colombia

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 2177
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE JUSTICIA

427615
Anita Escobar
LAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

14 FEB 15 11 20

EL

ASSIGNMENT

The undersigned,

TUCKER, Howard

domiciled in

AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park, Macclesfield
Cheshire SK10 4TG United Kingdom

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

PIPERIDINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS MODULATORS OF CHEMOKINE RECEPTOR ACTIVITY
(ESPECIALLY CCR5)

I state as well that I assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia

Howard Tucker

Howard Tucker

TRASPASO

abajo firmado

TUCKER Howard

domiciliado en

AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park, Macclesfield
Cheshire SK 10 4TG Reino Unido

declaro bajo juramento ser único y verda
dero inventor de.

DERIVADOS DE PIPERIDINA Y SU USO COMO MODULADORES DE LA
ACTIVIDAD DEL RECEPTOR QUIMIOQUINA (ESPECIALMENTE CCR5)

Declaro asimismo que cedo y
transfiero sin reserva ni limitación a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de
Suecia

domiciliada en

SE-151 85 Södertälje Suecia

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 16 días del mes de Marzo
2004 comparecí personalmente ante mi
Notario Publico

Howard Tucker

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de
2001 comparecí personalmente ante mi
Notario Publico

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this sixth day of March
2004, personally appeared before me a Notary Public,

Howard Tucker

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and he duly acknowledged to me that
he executed the same for the uses and purposes
therein expressed

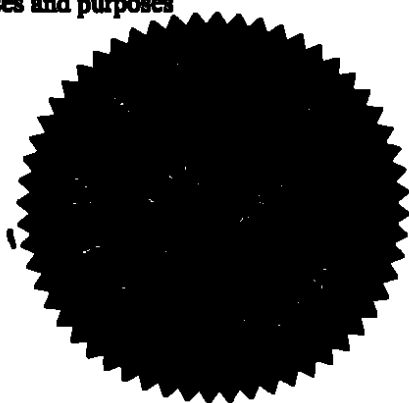
J. H. Huse
Notary Public
Wilkes-Barre
Ashland
England

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this day of
2001 personally appeared before me, a Notary Public

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed

138
135
141



APOSTILLE

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

136

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by J H Elserdjian
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le 11 March 2004
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G367464**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: J. Ireland



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

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 55
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)
ASTRAZENECA AB.

REFERENCIA:	Radicación N°	04-043370
	Solicitud internacional	PCT/SE02/02055
	Fecha inicio fase nacional	15/06/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	880
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cumplase

Dado en Bogotá D C,

15 JUL 2004


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044