



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-43371

21 EXPEDIENTE N°

54 TITULO

"DERIVADOS DE PIPERIDINA Y SU USO COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD

DEL RECEPTOR DE LA QUIMIOCINA (ESPECIALMENTE EL CCR5)

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 211/58

A61K31/445

A61K31/16

A61K31/4523

71 SOLICITANTE

ASTRAZENECA AB

DOMICILIO

SODERTALJE SUECIA

74 REPRESENTANTE LEGAL

JOSE ANTONIO LLOREDA

T P 10 784
Código 231

22 BOGOTA D C

11 MAYO 2004

QF

SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04043371 00000000 Folios: 128
Fecha (AMB): 2004-05-11 17:06:04
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 Sodertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Sodertälje, Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: 3284270 Fax: 8089701

E-mail: jlcco@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: 3284270 Fax: 8089701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.881 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: CUMMING, John y 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/SE02/02054

Fecha: 12/11/02

Publicación Internacional No. WO 03/042177 A1

Fecha: 22/05/03

⑥

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

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 211/58 // A61K31/44S.; A61K31/16; A61K31/4523

⑧

Prioridad

SI ☒NO ☐

(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

15-11-01

(31) Número de Solicitud

0103819-9

⑨

Comprobante de Pago No. 04-34,839

Fecha: Mayo 3 de 2004

7

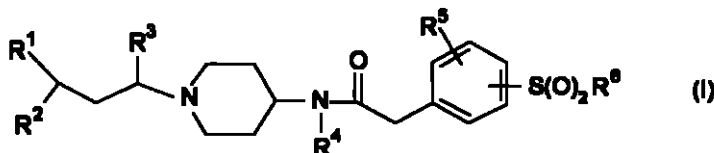
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite 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 Bta. T.P. 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 04043371 00000000 Folios: 128
 Fecha (AMD): 2004-05-11 17:06:04
 Trámite : 011 PCT-PATENT 3/9 FASE NUCI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 8828 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 390176099-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 34,839
 FECHA : MAYO 3 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

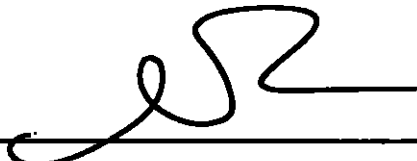
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LIORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	22152254	03/05/2004	1,725,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVEN	122,000.00
	TOTAL :	\$ 122,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

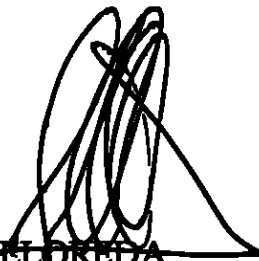
RESPONSABLE :



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

4

TRADUCCION OFICIAL No. 253

LEGALIZACION 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

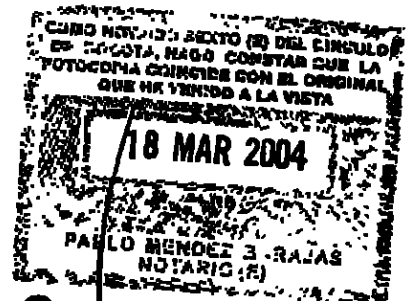
CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION)

CERTIFICADO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL.

Firmado: (Anne-Marie Bonde)
Notario Público

Fecha: Agosto 30, 2000

Sello: Notario Publico
Anne-Marie Bonde
Estocolmo



ANITA SALGADO DE ALONSO
TRADUCCION OFICIAL
DES DEPARTAMENT 253

41

No. 002886

Encargada de las Funciones Consulares

Encargada de las Funciones Consulares

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES MAR 2004

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

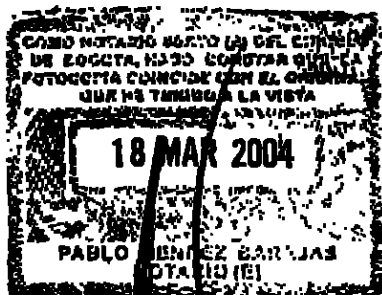
Firmado: (Firma ilegible)
Jefe de Legalizaciones
Santafé de Bogotá, D.C.



SE ASUME
QUE EL TEXTO
RESPONDIENTE DEL TEXTO

SEP 20 A 11 32 4

SEP 20 A 11 32 4



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

5 30 6 6 9

5 30 6 6 9

En abajó firmados. 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 8º., 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 1.º 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 efecto 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 undersigned,

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

Doctors JOSE 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 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.

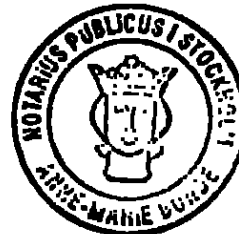
We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO to apply for protocolization of this document and to confer power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property, as well as to substitute these present. **MAR 2004**

Given and signed this

Astrazeneca AB

Sonya Celebioglu, Formalities Coordinator

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 19
Comparució personalmente ante mí, Notario
Público un 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 ESTOCOLMO t
Hoy 30 de Ago. de 192000, compareció
SONYA CELEBIOGLU, a quien conozco y de
quien me consta que firmó el anterior documento, y
quien debidamente autorizada declaró, y afirma que él
es Coordinador de todos los grupos que LA
AB POTOCURIA CONCHA CONCHA CONCHA CONCHA
la compañía nombrada en el anterior documento, que
antecedente, una sociedad profesionalmente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia,
Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad
de Estocolmo, Estado de Suecia,
Estados Unidos de América, Estados Unidos de
América y legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha sido 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. 19 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 SÖDERTÄLJE,
~~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

Ex officio: 
Anne-Marie Ponde

7

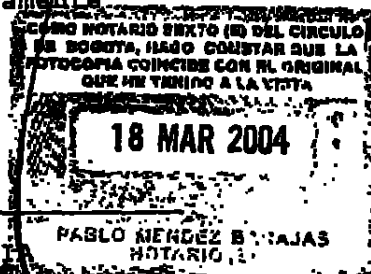
CERTIFICADO QUE DEBE EXPEDIR EL CONSUL DE COLOMBIA

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



7

7

ESTOCOLMO, SUECIA

002886

Ann-Marie Bouge, Nolan Parker
Estocolmo, Suecia

M. Smith
.....
MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares



PAGADO
Impuesto de Timbre
.....
Derechos Consulares
.....

En Estocolmo, Suecia

CERTIFICA:
Que el señor Sonyq Celebioglu

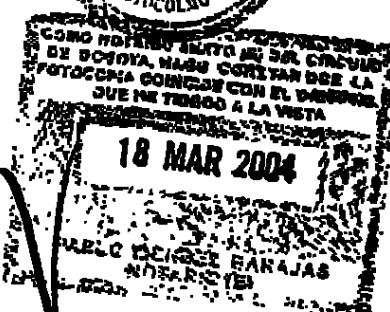
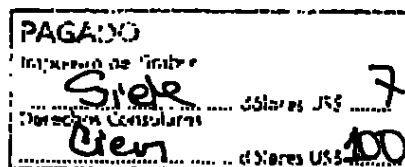
de la Sociedad. Agrta Seneca AB

que existe de conformidad con las leyes de **Suecia**

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

Fecha..... 2000 -09- 01..... No: 209.....

M. Smith
MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares



OFFICE OF THE ATTORNEY GENERAL
STATE OF NEW YORK

12-15-14

RESPONSE: 11/1/77

SECRET

~~המחיר~~

92-698

ES 11/1/77

1955-1956



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Software Development & IT

8

Expediente No		040V3321.	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 1 figura			

folios 8, 10, 11 y 12
extracto y tarjetas
el 26 Junio 2004

Ba

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/02054

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC7: C07D 211/58, C07D 401/06, C07D 409/06, C07D 413/06, C07D 417/06,

A61K 31/4523, A61P 11/00, A61P 17/00 A61P 19/00, A61P 29/00, A61P 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)

IPC7: 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)

DATO CHEM.ABS, EPO-INTERNO

C. 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), ver compuesto particular 44, página 31 —	1-12
X	WO 0114333 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED), 1 de marzo de 2001 (01.03.01), ver reivindicaciones y página 20, línea 26-página 22, línea 10 —	1-12
X	WO 9925686 A1 (TEIJIN LIMITED), 27 de mayo de 1999 (27.05.99), ver reivindicaciones y página 1, línea 5 -línea 15 —	1-12

☒ 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

'B' 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 pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'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
11-02-2003

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/BS
Teléfono No. +46 8 782 25 00

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

43

140

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/02054

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	EP 1013276 A1 (PFIZER INC.), 28 de junio de 2000 (28.06.00), ver reivindicaciones y página 30, línea 9 -línea 11 -----	1-12

44

15 //

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/02054

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:

- ☒ Reivindicaciones Nos.: 12
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Ver próxima hoja
- ☐ 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:
- ☐ 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:

- ☐ 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.
- ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
- ☐ 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.:
- ☐ 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.

45

16¹²

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/02054

La reivindicación 12 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.

76

7.3

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

30/12/02

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/02054

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	26/11/01
				GB	0011838	D	00/00/00
WO	0114333	A1	01/03/	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	31/0701
				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	00042500	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

7.3

1814

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

30/12/02

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/02054

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
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	

As-19200000
 P250 100344 19
 19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
 PCT/SE 02/02054

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 211/58, C07D 401/06, C07D 409/06, C07D 413/06, C07D 417/06,
 A61K 31/4523, A61P 11/00, A61P 17/00, A61P 19/00, A61P 29/00, A61P 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.
P,X	WO 0187839 A1 (ASTRAZENECA AB), 22 November 2001 (22.11.01), see particularly compound 44, page 31 ---	1-12
X	WO 0114333 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED), 1 March 2001 (01.03.01), see claims and page 20, line 26 - page 22, line 10 ---	1-12
X	WO 9925686 A1 (TEIJIN LIMITED), 27 May 1999 (27.05.99), see claims and page 1, line 5 - line 15 ---	1-12

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 February 2003	11-02-2003
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/BS Telephone No. +46 8 782 25 00

1
 19

2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 02/02054

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT.		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1013276 A1 (PFIZER INC.); 28 June 2000 (28.06.00), see claims and page 30, line 9 - line 11 -----	1-12

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/02054

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.: 12
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.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/02054

Claim 12 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 compounds/compositions.

23_a

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

30/12/02

International application No.
PCT/SE 02/02054

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO	0187839	A1	22/11/01	AU	5898101 A	26/11/01
				GB	0011838 D	00/00/00
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

37

22

2420

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

30/12/02

International application No.

PCT/SE 02/02054

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
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

6

24

28²¹

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Mayo 22 de 2003 (22.05.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 03/042177 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 211/58,
401/06, 409/06, 413/06, 417/06, A61K 31/4523, A61P
11/00, 17/00, 19/00, 29/00, 37/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE02/02054

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

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

0103819-9 Noviembre 15 de 2001 (15.11.2001) SE

(74) Agentes: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY AstraZeneca AB,
S-151 85 Södertälje (SE).

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

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eursiática (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,
TO).

Publicado:
- con reporte de búsqueda internacional

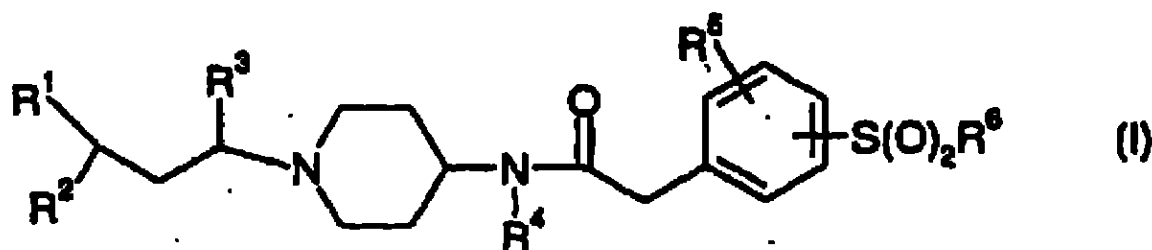
(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados
Unidos de América): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje
(SE)

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

(72) Inventores; e

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

(54) Título: "DERIVADOS DE PIPERIDINA Y SU USO COMO MODULADORES DE LA
ACTIVIDAD DEL RECEPTOR DE LA QUIMIOCINA (ESPECIALMENTE EL CCR5)"



(57) Resumen: Compuestos de fórmula (I): composiciones que los comprenden, procesos para prepararlos
y su uso en terapia médica (por ejemplo modulando la actividad del receptor CCR5 en un animal de sangre
caliente).

WO 03/042177 A1

28

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/042177 A1

(51) International Patent Classification: C07D 211/58,
401/06, 409/06, 413/06, 417/06, A61K 31/4523, A61P
11/00, 17/00, 19/00, 29/00, 37/00

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

(21) International Application Number: PCT/SE02/02054

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0103819-9 15 November 2001 (15.11.2001) 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, GH, GM, GR, 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.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (CH, 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): AstraZeneca AB (SE/SE); S-151 85 Södertälje (SE).

(71) Applicants and

(72) Inventors (for US only): CUMMING, John (GB/GB); AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). TUCKER, Howard (GB/GB); AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

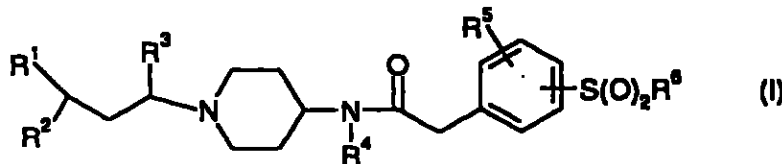
Published:

— with international search report

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

WO 03/042177 A1

(54) Title: PIPERIDINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS MODULATORS OF CHEMOKINE RECEPTOR ACTIVITY (SPECIALLY CCR5)

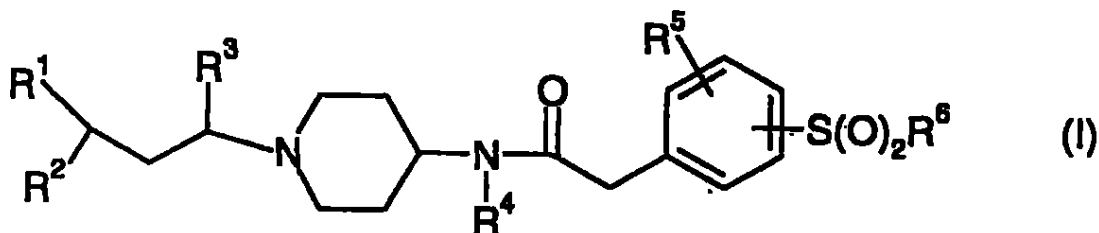


(57) Abstract: Compounds of formula (I); compositions comprising them; processes for preparing them and their use in medical therapy (for example modulating CCR5 receptor activity in a warm blooded animal).

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en donde:

R¹ es fenilo {para-sustituido por: halógeno, hidroxilo, nitro, S(O)_k(alquilo C₁₋₆), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₆), S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₆), C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, C(O)[heterociclilo unido a N], CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₆), NHC(O)(alquilo C₁₋₆), NHC(O)O(alquilo C₁₋₆), NHS(O)₂(alquilo C₁₋₆), C(O)(alquilo C₁₋₆), CF₃, OCF₃, fenilo, heteroarilo, (alquilo C₁₋₄)fenilo, (alquilo C₁₋₄)heteroarilo, NHC(O)fenilo, NHC(O)heteroarilo, NHC(O)(alquilo C₁₋₄)fenilo, NHC(O)(alquilo C₁₋₄)heteroarilo, NHS(O)₂fenilo, NHS(O)₂heteroarilo, NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄)fenilo, NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄)heteroarilo, NHC(O)NH(alquilo C₁₋₆), NHC(O)NH(cicloalquilo C₃₋₇), NHC(O)NHfenilo, NHC(O)NHheteroarilo, NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄)fenilo o NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄)heteroarilo; en donde los grupos fenilo y heteroarilo precedentes son sustituidos de manera opcional por halógeno, hidroxilo, nitro, S(O)_k(alquilo C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄),

NHC(O)(alquilo C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄), C(O)(alquilo C₁₋₄), CF₃ o OCF₃);

R² es fenilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales es sustituido de manera opcional por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, S(O)_n(alquilo C₁₋₄), nitró, ciano o CF₃;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁴ es etilo, alilo o ciclopropilo;

R⁵ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitró, S(O)_m(alquilo C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NHC(O)(alquilo C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄), C(O)(alquilo C₁₋₄), CF₃ u OCF₃;

R⁶ es alquilo C₁₋₄;

k, m y n son, de manera independiente, 0, 1 o 2;

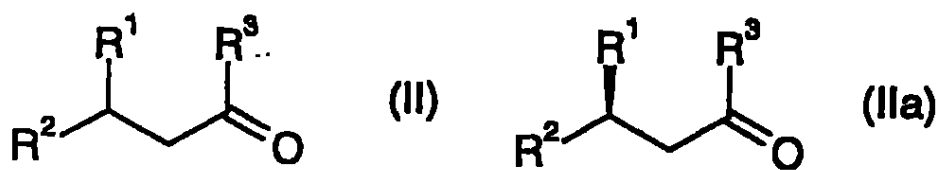
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo;

siempre que:

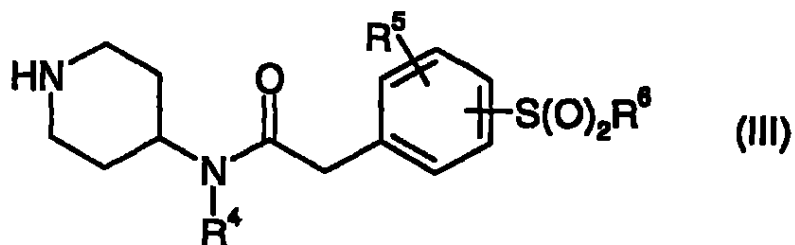
- cuando R³ y R⁵ son ambos hidrógeno, R⁴ es etilo, R⁶ es para-(S(O)₂CH₃) y R² es fenilo no sustituido entonces R¹ no es para-metoxi-fenilo, para-metil-fenilo, para-trifluorometil-fenilo o 3,4-diclorofenilo;
- cuando R³ y R⁵ son ambos hidrógeno, R⁴ es etilo, R⁶ es para-(S(O)₂CH₃) y R² es fenilo no sustituido, pirid-2-ilo o pirid-4-ilo entonces R¹ no es para-cloro-fenilo; y,
- cuando R³ y R⁵ son ambos hidrógeno, R⁶ es para-(S(O)₂CH₃) y R² es meta-cloro-fenilo, fenilo no sustituido o tiofen-3-il entonces R¹ no es para-fluoro-fenilo.

2. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1 en donde R¹ es fenilo {para-sustituido por: halógeno, S(O)_k(alquilo C₁₋₆), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₆), S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂, ciano, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, CO₂(alquilo C₁₋₆), NHC(O)(alquilo C₁₋₆), NHC(O)O(alquilo C₁₋₆), NHS(O)₂(alquilo C₁₋₆), NHC(O)fenilo, NHC(O)heteroarilo, NHC(O)(alquilo C₁₋₄)fenilo, NHC(O)(alquilo C₁₋₄)heteroarilo, NHS(O)₂fenilo, NHS(O)₂heteroarilo, NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄)fenilo, NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄)heteroarilo, NHC(O)NH(alquilo C₁₋₆), NHC(O)NH(cicloalquilo C₃₋₇), NHC(O)NHfenilo, NHC(O)NHheteroarilo, NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄)fenilo o NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄)heteroarilo; en donde los grupos fenilo y heteroarilo precedentes son sustituidos de manera opcional por halógeno, hidroxí, nítro, S(O)_k(alquilo C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NHC(O)(alquilo C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄), C(O)(alquilo C₁₋₄), CF₃ u OCF₃}; y k es 2.
3. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1 en donde R² es fenilo, mono-fluorofenilo, difluorofenilo, mono-clorofenilo o mono-(alcoxi C₁₋₄)fenilo.
4. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1 en donde R³ es hidrógeno.
5. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1 en donde R⁴ es etilo.

6. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1 en donde R^5 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitrógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 u OCF_3 .
7. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1 en donde R^6 es alquilo C_{1-4} y en donde el grupo $S(O)_2R^6$ de la fórmula (I) está dispuesto en para al remanente de la estructura de la fórmula (I).
8. Un proceso para la preparación de un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, el proceso que comprende:
- a) la aminación reductiva de un compuesto de la fórmula (II) o (IIa):

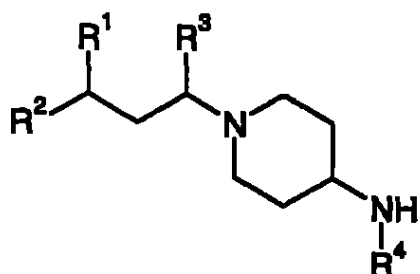


con un compuesto de la fórmula (III) :

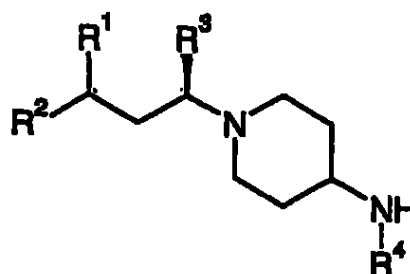


en la presencia de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (en donde Ac es $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$) y ácido acético, en un solvente apropiado a temperatura ambiente; o,

b) el acoplamiento de un compuesto de la fórmula (IV) o (IVa):

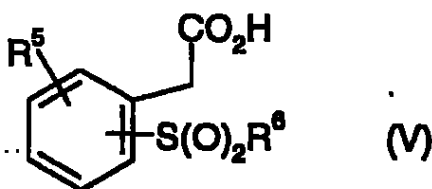


(IV)



(IVa)

con un compuesto de la fórmula (V):



(V)

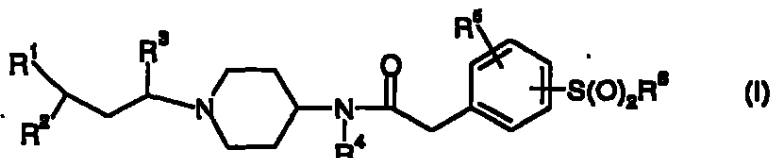
en la presencia de un agente de acoplamiento apropiado, en la presencia de una base apropiada, en un solvente apropiado y a temperatura ambiente (por ejemplo 10 – 30 °C).

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo, y un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo, para uso como un medicamento.
11. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo, en la manufactura de un medicamento para uso en terapia.
12. Un método para tratar un estado de enfermedad mediado por el CCR5 que comprende administrar a un paciente con necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1.

CLAIMS

1. A compound of formula (I):



5 wherein:

- R^1 is phenyl {para-substituted by: halo, hydroxy, nitro, $S(O)_k(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $S(O)_2N(C_{1-6} \text{ alkyl})_2$, cyano, $C_{1-6} \text{ alkyl}$, $C_{1-6} \text{ alkoxy}$, NH_2 , $NH(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $N(C_{1-6} \text{ alkyl})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $C(O)N(C_{1-6} \text{ alkyl})_2$, $C(O)[N\text{-linked heterocycl}]$, CO_2H , $CO_2(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $NHC(O)(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $NHC(O)O(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $NHS(O)_2(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $C(O)(C_{1-6} \text{ alkyl})$, CF_3 , OCF_3 , phenyl, heteroaryl, $(C_{1-4} \text{ alkyl})\text{phenyl}$, $(C_{1-4} \text{ alkyl})\text{heteroaryl}$, $NHC(O)\text{phenyl}$, $NHC(O)\text{heteroaryl}$, $NHC(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})\text{phenyl}$, $NHC(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})\text{heteroaryl}$, $NHS(O)_2\text{phenyl}$, $NHS(O)_2\text{heteroaryl}$, $NHS(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})\text{phenyl}$, $NHS(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})\text{heteroaryl}$, $NHC(O)NH(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $NHC(O)NH(C_{3-7} \text{ cycloalkyl})$, $NHC(O)NH\text{phenyl}$, $NHC(O)NH\text{heteroaryl}$, $NHC(O)NH(C_{1-4} \text{ alkyl})\text{phenyl}$ or $NHC(O)NH(C_{1-4} \text{ alkyl})\text{heteroaryl}$; wherein the foregoing phenyl and heteroaryl groups are optionally substituted by halo, hydroxy, nitro, $S(O)_k(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $S(O)_2N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, cyano, $C_{1-4} \text{ alkyl}$, $C_{1-4} \text{ alkoxy}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $C(O)N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, CO_2H , $CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $NHC(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $NHS(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $C(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$, CF_3 or OCF_3 };
- R^2 is phenyl or heteroaryl, either of which is optionally substituted by halo, $C_{1-4} \text{ alkyl}$, $C_{1-4} \text{ alkoxy}$, $S(O)_k(C_{1-4} \text{ alkyl})$, nitro, cyano or CF_3 ;
- R^3 is hydrogen or $C_{1-4} \text{ alkyl}$;
- R^4 is ethyl, allyl or cyclopropyl;
- R^5 is hydrogen, halo, hydroxy, nitro, $S(O)_m(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $S(O)_2N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, cyano, $C_{1-4} \text{ alkyl}$, $C_{1-4} \text{ alkoxy}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $C(O)N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, CO_2H , $CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $NHC(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $NHS(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $C(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$, CF_3 or OCF_3 ;
- R^6 is $C_{1-4} \text{ alkyl}$;
- 30 k , m and n are, independently, 0, 1 or 2;

38 31

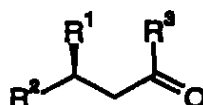
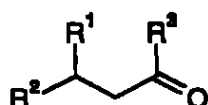
or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate thereof;
provided that:

- when R^3 and R^5 are both hydrogen, R^4 is ethyl, R^6 is para-($S(O)_2CH_3$) and R^2 is unsubstituted phenyl then R^1 is not para-methoxy-phenyl, para-methyl-phenyl, para-trifluoromethyl-phenyl or 3,4-dichlorophenyl;
 - when R^3 and R^5 are both hydrogen, R^4 is ethyl, R^6 is para-($S(O)_2CH_3$) and R^2 is unsubstituted phenyl, pyrid-2-yl or pyrid-4-yl then R^1 is not para-chloro-phenyl; and,
 - when R^3 and R^5 are both hydrogen, R^6 is para-($S(O)_2CH_3$) and R^2 is meta-chloro-phenyl, unsubstituted phenyl or thiophen-3-yl then R^1 is not para-fluoro-phenyl.
2. A compound as claimed in claim 1 wherein R^1 is phenyl {para-substituted by: halo, $S(O)_k(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $S(O)_2N(C_{1-6} \text{ alkyl})_2$, cyano, NH_2 , $NH(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $N(C_{1-6} \text{ alkyl})_2$, $CO_2(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $NHC(O)(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $NHC(O)O(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $NHS(O)_2(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $NHC(O)phenyl$, $NHC(O)heteroaryl$, $NHC(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})phenyl$, $NHC(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})heteroaryl$, $NHS(O)_2phenyl$, $NHS(O)_2heteroaryl$, $NHS(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})phenyl$, $NHS(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})heteroaryl$, $NHC(O)NH(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $NHC(O)NH(C_{3-7} \text{ cycloalkyl})$, $NHC(O)NHphenyl$, $NHC(O)NHheteroaryl$, $NHC(O)NH(C_{1-4} \text{ alkyl})phenyl$ or $NHC(O)NH(C_{1-4} \text{ alkyl})heteroaryl$; wherein the foregoing phenyl and heteroaryl groups are optionally substituted by halo, hydroxy, nitro, $S(O)_k(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $S(O)_2N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, cyano, $C_{1-4} \text{ alkyl}$, $C_{1-4} \text{ alkoxy}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $C(O)N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, CO_2H , $CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $NHC(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $NHS(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $C(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$, CF_3 or OCF_3 }; and k is 2.
3. A compound as claimed in claim 1 wherein R^2 is phenyl, mono-fluorophenyl, difluorophenyl, mono-chlorophenyl or mono-($C_{1-4} \text{ alkoxy}$)phenyl.
4. A compound as claimed in claim 1 wherein R^3 is hydrogen.
5. A compound as claimed in claim 1 wherein R^4 is ethyl.

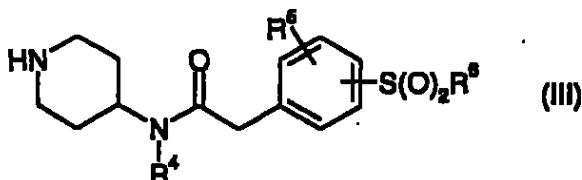
35

6. A compound as claimed in claim 1 wherein R^5 is hydrogen, halo, hydroxy, nitro, cyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, CF_3 or OCF_3 .
7. A compound as claimed in claim 1 wherein R^6 is C_{1-4} alkyl and wherein the $S(O)_2R^6$ group of formula (I) is para disposed to the remainder of the structure of formula (I).
8. A process for the preparation of a compound as claimed in claim 1, the process comprising:

a) reductive amination of a compound of formula (II) or (IIa):

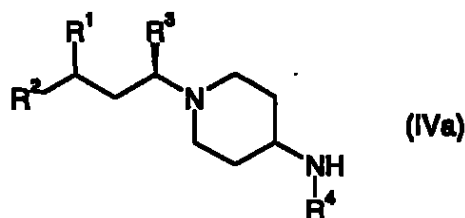
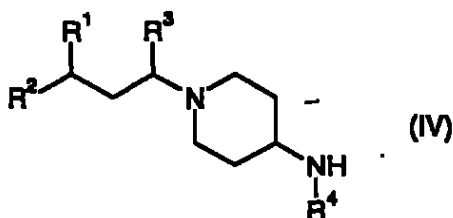


with a compound of formula (III):

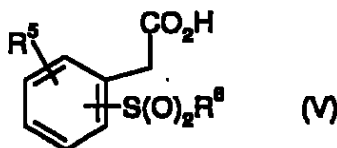


in the presence of $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (wherein Ac is $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$) and acetic acid, in a suitable solvent at room temperature; or,

b) coupling a compound of formula (IV) or (IVa):



with a compound of formula (V):



in the presence of a suitable coupling agent, in the presence of a suitable base, in a suitable solvent and at room temperature (for example $10-30^\circ\text{C}$).

37 33

9. 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.
- 5 10. A compound as claimed in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, for use as a medicament.
11. 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.
- 10 12. 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.

15

37

3834

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 100544-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																	
Solicitud Internacional No. PCT/SE 2002/002054	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 211/58, C07D 401/06, C07D 409/06, C07D 413/06, C07D 17/06, A61K 31/4523, 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. I 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><tr><td>☒ Casilla No. I</td><td>Bases del Reporte</td></tr><tr><td>☐ Casilla No. II</td><td>Prioridad</td></tr><tr><td>☒ Casilla No. III</td><td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.</td></tr><tr><td>☐ Casilla No. IV</td><td>Falta de unidad de invención</td></tr><tr><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>☒ Casilla No. VI</td><td>Ciertos documentos citados</td></tr><tr><td>☐ Casilla No. VII</td><td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td></tr><tr><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																	

3935

Casilla No. I 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 70.2C)..

- ☐ 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"

39

4036

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No.
PCT/SE 2002/002054

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. 12

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 12
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.

40

41 37

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 1-11	SI
	Reivindicaciones	NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-11	NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones 1-11	SI
	Reivindicaciones	NO

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)

Los siguientes documentos son citados en el Reporte de Búsqueda Internacional:

- D1: EP 1013276 A1 (ver resumen; pagina 30, línea 9 – línea 11; las reivindicaciones)
- D2: WO 0114333 A1 (ver pagina 20, línea 26 – pagina 22, línea 10 y las reivindicaciones)
- D3: WO 9925686 A1 (ver pagina 1, línea 5 – línea 15 y las reivindicaciones)
- D4: WO 0187839 A1 (ver compuesto 44, pagina 31)

El problema fundamental de la presente invención la provisión de compuestos que son moduladores de la actividad del receptor de quimiocina (especialmente CCR5) y así son útiles en el tratamiento de enfermedades medladas por la por la quimiocina.

D1 se refiere a aminoazacicloalcanos que son moduladores de CCR5 y son útiles en el tratamiento de las mismas enfermedades según lo previsto en la presente solicitud. Los compuestos reivindicados de acuerdo a la fórmula (I) de la reivindicación 1 de la presente solicitud difieren de los compuestos ejemplificados del arte anterior de D1 al menos en el sustituyente R4. Por lo tanto, la invención reivindicada en las reivindicaciones 1-11 es novedosa.

El problema a ser resuelto por la presente invención a la luz de D1 es la provisión de derivados de piperidina alternativos que son útiles en el tratamiento de enfermedades medladas por la quimiocina. A partir del conocimiento de D1 se considera obvio para la persona versada en el arte modificar estructuralmente los compuestos referidos en el arte anterior para obtener los compuestos relvindicados y llegar a la conclusión que son útiles en el tratamiento de las enfermedades previstas. El solicitante no ha mostrado que las diferencias estructurales rindan efectos inesperados a los compuestos reivindicados en comparación con los compuestos de D1. Por lo tanto, la invención relvindicada en las reivindicaciones 1-11 no se considera que involucre un nivel inventivo.

41

Casilla Suplementaria

En caso de que el espacio en las anteriores casillas no sea suficiente.

Continuación de: Casilla V

Si se demuestra que existe un nivel inventivo se debe mostrar que el efecto inesperado es debido a una característica que distingue la cuál existe para el alcance entero de la protección.

También D2 y D3 son relevantes para el problema del nivel inventivo debido a que ellos también revelan compuestos relacionados estructuralmente con actividad del receptor de quimiocina y la utilidad en el tratamiento de las mismas enfermedades según lo previsto en la presente solicitud.

Así, en vista de D1-D3 la invención reivindicada en las reivindicaciones 1-11 es novedosa y tiene aplicación Industrial pero no se considera que involucre un nivel inventivo.

Se dirige la atención del solicitante al hecho de que D4 (fecha de publicación 22 de Noviembre de 2001) es relevante para el problema de la novedad de la presente solicitud debido a que revela un compuesto (ver compuesto 44, pagina 31 de D4) que esta dentro de la fórmula (I) de la presente reivindicación 1. El compuesto conocido es también modulador de la actividad del receptor de quimiocina, e.g. CCR5.

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/SE2002/002054

43

39

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)

43

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

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

(PCT Article 36 and Rule 70)

AstraZeneca
Exno: 100544
4420

CODE	DATE	NTD
ANKOM 17 FEB 2004		GPS
DATA		
ENTERED		
FINAL		
CHECK		

Applicant's or agent's file reference 100544-1 WO	FOR FURTHER ACTION . See Form PCT/IPEA/409	
International application No. PCT/SE 2002/002054	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 211/58, C07D 401/06, C07D 409/06, C07D 413/06, C07D 17/06, A61K 31/4523, A61P 11/00, A61P 17/00, A61P 19/00, A61P 29/00, A61P 37/00		
Applicant AstraZeneca AB et al		

- 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.
- This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
- This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
 - ☐ (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.
 - ☐ (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).
- 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	Authorized officer Nebil Gecer/EÖ Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 2004)

14

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2002/002054

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 "superseded."

SRN

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2002/002054

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. 12

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 12
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.

47 43

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/SE 2002/002054

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-11	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-11	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-11	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

The following 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)
- D4) WO 0187839 A1 (see compound 44, page 31)

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 of D1 at least in the substituent R4. Therefore, the invention claimed in claims 1-11 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 1-11 is not considered to involve an inventive step.

47

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, in view of D1-D3 the invention claimed in claims 1-11 is novel and has industrial applicability but is not considered to involve an inventive step.

The applicant's attention is drawn to the fact that D4 (publication date 22 Nov 2001) is relevant for the issue of novelty of the present application since it discloses a compound (see compound 44, page 31 of D4) which is within formula (I) of the present claim 1. The known compound is also modulator of chemokine receptor activity, e.g. CCR5.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2002/002054

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)

SP 46

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.

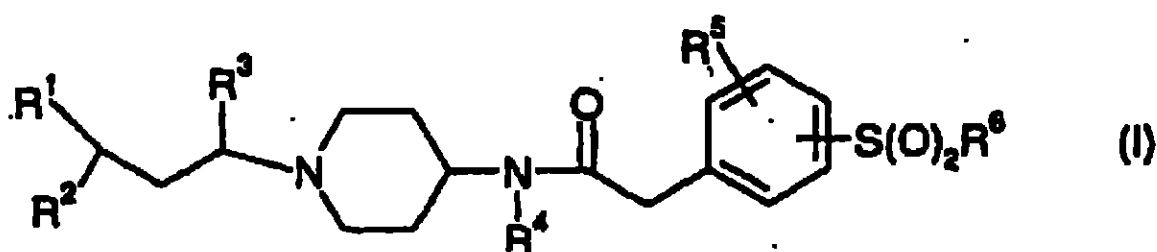
SP

8/47

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

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuestos de fórmula (I):



Composiciones que los comprenden, procesos para prepararlos y su uso en terapia
médica (por ejemplo modulando la actividad del receptor CCR5 en un animal de
sangre caliente).

57

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

La presente invención se relaciona con derivados heterocíclicos que tienen actividad farmacéutica, con procesos para preparar tales derivados, con composiciones farmacéuticas que comprenden tales derivados y con el uso de tales derivados como agentes terapéuticos activos.

Los derivados farmacéuticamente activos de piperidina son revelados en PCT/SE01/01053, EP-A1-1013276, WO00/08013, W099/38514 y W099/04794.

La quimiocinas son citoquinas quimiotácticas que son liberadas por una amplia variedad de células para atraer los macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos a los sitios de inflamación y también juegan un papel en la maduración de las células del sistema inmune. Las quimiocinas juegan un papel importante en las respuestas inmunes e inflamatorias en diversas enfermedades y trastornos, incluyendo el asma y las enfermedades alérgicas, al igual que las patologías autoinmunes tales como la artritis reumatoide y la aterosclerosis. Estas pequeñas moléculas secretadas son una superfamilia creciente de proteínas de 8 - 14 kDa ($1,3256 \times 10^{-20}$ - $2,3198 \times 10^{-20}$ gramos) caracterizadas por un motivo conservado de cuatro cisteínas. La superfamilia de la quimiocina puede ser dividida en dos grupos principales que exhiben motivos estructurales característicos, las familias Cys-X-Cys (C-X-C, o α) y Cys-Cys (C-C, o β). Estas son distinguidas sobre la base de una inserción de un aminoácido

SB^{ua}

sencillo entre el par NH-proximal de los residuos de cisteína y la similitud de la secuencia.

Las quimiocinas C-X-C incluyen varios quimioatrayentes potentes y activadores de neutrófilos tales como la interleucina-8 (IL-8) y el péptido 2 que activa los neutrófilos 2 (NAP-2).

Las quimiocinas C-C incluyen quimioatrayentes potentes de los monocitos y los linfocitos pero no de los neutrófilos tales como las proteínas 1 – 3 quimiotácticas de monocitos humanos (MCP-1, MCP-2 y MCP-3), RANTES (Reguladas con la Activación, T Normales Expresadas y Secretadas), eotaxina y las proteínas inflamatorias del macrófago 1 α y 1 β (MIP-1 α y MIP-1 β).

Los estudios han demostrado que las acciones de las quimiocinas son mediadas por las subfamilias de los 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, CXCR1, CXCR2, CXCR3 y CXCR4. Estos receptores representan buenos objetivos para el desarrollo de medicamentos dado que los agentes que modulan estos receptores serían útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades tales como aquellas mencionadas con anterioridad.

El receptor CCR5 es expresado en los linfocitos T, los monocitos, los macrófagos, las células dendríticas, microglía y otros tipos de células. Estas detectan y responden a varias quimiocinas, principalmente las "reguladas con la activación de células T normales expresadas y secretadas" (RANTES), las

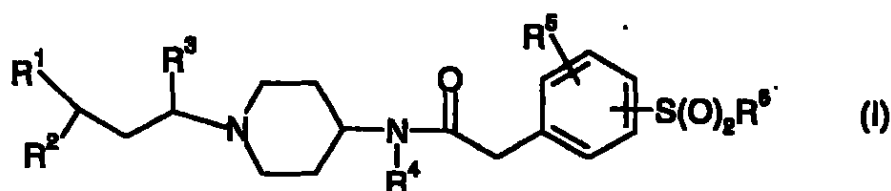
SB

proteínas inflamatorias de macrófagos (MIP) MIP-1 α y MIP-1 β y la proteína-2 quimioatrayente de monocitos (MCP-2).

Esto resulta en el reclutamiento de células del sistema inmune a los sitios de la enfermedad. En muchas enfermedades, son las células que expresan el CCR5 las que contribuyen directamente o indirectamente, al daño del tejido. Por consiguiente, inhibir el reclutamiento de estas células es benéfico en un amplio rango de enfermedades.

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

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



en donde:

R¹ es fenilo {para-sustituido por: halógeno, hidroxí, nitro, S(O)_k(alquilo C₁₋₆), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₆), S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₆), C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, C(O)[heterociclilo unido a N], CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₆), NHC(O)(alquilo C₁₋₆), NHC(O)O(alquilo C₁₋₆), NHS(O)₂(alquilo C₁₋₆), C(O)(alquilo C₁₋₆), CF₃, OCF₃, fenilo, heteroarilo, (alquilo C₁₋₄)fenilo, (alquilo

SS 51

C_{1-4})heteroarilo, $NHC(O)$ fenilo, $NHC(O)$ heteroarilo, $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4})fenilo, $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4})heteroarilo, $NHS(O)_2$ fenilo, $NHS(O)_2$ heteroarilo, $NHS(O)_2$ (alquilo C_{1-4})fenilo, $NHS(O)_2$ (alquilo C_{1-4})heteroarilo, $NHC(O)NH$ (alquilo C_{1-6}), $NHC(O)NH$ (cicloalquilo C_{3-7}), $NHC(O)NH$ fenilo, $NHC(O)NH$ heteroarilo, $NHC(O)NH$ (alquilo C_{1-4})fenil o $NHC(O)NH$ (alquilo C_{1-4})heteroarilo; en donde los grupos fenilo y heteroarilo precedentes son sustituidos de manera opcional por halógeno, hidroxilo, nitro, $S(O)_k$ (alquilo C_{1-4}), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH$ (alquilo C_{1-4}), $S(O)_2N$ (alquilo C_{1-4})₂, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)N$ (alquilo C_{1-4})₂, CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-4}), $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4}), $NHS(O)_2$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)$ (alquilo C_{1-4}), CF_3 o OCF_3 ;

R^2 es fenilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales es sustituido de manera opcional por halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $S(O)_n$ (alquilo C_{1-4}), nitro, ciano o CF_3 ;

R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^4 es etil, alil o ciclopropil;

R^5 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, $S(O)_m$ (alquilo C_{1-4}), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH$ (alquilo C_{1-4}), $S(O)_2N$ (alquilo C_{1-4})₂, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)N$ (alquilo C_{1-4})₂, CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-4}), $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4}), $NHS(O)_2$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)$ (alquilo C_{1-4}), CF_3 o OCF_3 ;

R^6 es alquilo C_{1-4} ;

k , m y n son, de manera independiente, 0, 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo;

siempre que:

- cuando R^3 y R^5 son ambos hidrogeno, R^4 es etilo, R^6 es para- $(S(O)_2CH_3)$ y R^2 es fenilo no sustituido entonces R^1 no es para-metoxifenilo, para-metil-fenilo, para-trifluorometil-fenilo o 3,4-diclorofenil;

58

52

- cuando R^3 y R^5 son ambos hidrogeno, R^4 es etilo, R^6 es para-($S(O)_2CH_3$) y R^2 es fenilo no sustituido, pirid-2-il o pirid-4-il entonces R^1 no es para-cloro-fenilo; y,
- cuando R^3 y R^5 son ambos hidrogeno, R^6 es para-($S(O)_2CH_3$) y R^2 es meta-cloro-fenilo, fenilo no sustituido o tiofen-3-il entonces R^1 no es para-fluoro-fenilo.

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 esos isómeros y las mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Las sales adecuadas incluye las sales de adición ácida (aductos) tales como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metansulfonato o *p*-toluensulfonato, o, adicionalmente, formato. La sal de adición ácida es, por ejemplo clorhidrato o formato.

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

Los grupos y radicales alquilo son de cadena recta o ramificada y son, por ejemplo, metilo (algunas veces abreviado a Me), etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo o tert-butilo.

Cicloalquilo es por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

52

Heterociclilo unido a N es un anillo de 3, 4, 5 o 6 miembros, no aromático, unido a nitrógeno que comprende de manera opcional un heteroátomo adicional (seleccionado a partir del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre). Este es, por ejemplo, aziridinil, azetidini, pirlolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil o tiomorfolinil.

Heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros, fusionado de manera opcional a uno o más anillos, que comprende al menos un heteroátomo seleccionado a partir del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre; o un N-óxido del mismo, o un S-óxido o S-dióxido del mismo. Heteroarilo es, por ejemplo, furilo, tienilo (también conocido como tiofenilo), pirlolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, [1,2,4]-triazolilo, pirlidinilo, pirlimidinilo, indolilo, benzo[b]furilo (también conocido como benzfurilo), benz[b]tienilo (también conocido como benztienilo o benztiofenilo), indazolilo, bencimidazolilo, benztriazolilo, benzoxazolilo, benztriazolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, un imidazopirlidinilo (tal como imidazo[1,2a]pirlidinilo), tieno[3,2-b]pirlidin-6-ilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo (también conocido como benzo[1,2,3]tiadiazolilo), 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzofurazan (también conocido como 2,1,3-benzoxadiazolilo), quinoxalinilo, una pirlazolopirlidina (por ejemplo 1H-pirlazolo[3,4-b]pirlidinilo), quolininilo, isoquinolinilo, un naftirlidinilo (por ejemplo [1,6]naftirlidinilo o [1,8]naftirlidinilo), un benzotiazinilo o dibenzotiofenilo (también conocido como dibenzotienilo); o un N-óxido del mismo, o un S-óxido o S-dióxido del mismo. Heteroarilo es especialmente pirlidilo, pirlimidinilo, indolilo o bencimidazolilo.

(Alquilo C₁₋₄)fenilo es, por ejemplo, bencilo, 2-feniletol o 1-fenilet-1-il. (Alquilo C₁₋₄)heteroarilo es, por ejemplo, pirlidilmetilo o pirlimidinilmetilo.

54

NHC(O)heteroarilo es, por ejemplo, NHC(O)piridilo. NHC(O)(alquilo C₁₋₄)fenilo es, por ejemplo, NHC(O)bencilo. NHC(O)(alquilo C₁₋₄)heteroarilo es, por ejemplo, NHC(O)CH₂piridilo. NHS(O)₂Heteroarilo es, por ejemplo, NHS(O)₂piridilo. NHS(O)₂(Alquilo C₁₋₄)fenilo es, por ejemplo, NHS(O)₂bencilo. NHS(O)₂(Alquilo C₁₋₄)heteroarilo es, por ejemplo, NHS(O)₂CH₂piridilo. NHC(O)NHheteroarilo es, por ejemplo, NHC(O)NHpiridilo. NHC(O)NH(Alquilo C₁₋₄)fenilo es, por ejemplo, NHC(O)NHbencilo. NHC(O)NH(Alquilo C₁₋₄)heteroarilo es, por ejemplo, NHC(O)NHCH₂piridilo.

En un aspecto de la invención k, m y n son, de manera independiente, 0 o 2.

En un aspecto adicional de la invención k, m y n son todos 2.

En otro aspecto de la invención, R¹ es fenilo {para-sustituido por: halógeno, S(O)_k(alquilo C₁₋₆), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₆), S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂, ciano, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, CO₂(alquilo C₁₋₆), NHC(O)(alquilo C₁₋₆), NHC(O)O(alquilo C₁₋₆), NHS(O)₂(alquilo C₁₋₆), NHC(O)fenilo, NHC(O)heteroarilo, NHC(O)(alquilo C₁₋₄)fenilo, NHC(O)(alquilo C₁₋₄)heteroarilo, NHS(O)₂fenilo, NHS(O)₂heteroarilo, NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄)fenilo, NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄)heteroarilo, NHC(O)NH(alquilo C₁₋₆), NHC(O)NH(cicloalquilo C₃₋₇), NHC(O)NHfenilo, NHC(O)NHheteroarilo, NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄)fenilo o NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄)heteroarilo; en donde los grupos fenilo y heteroarilo precedentes son sustituidos de manera opcional por halógeno, hidroxilo, nitro, S(O)_k(alquilo C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NHC(O)(alquilo C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄), C(O)(alquilo C₁₋₄), CF₃ o OCF₃,

58

SQ 55

[especialmente sustituidos de manera opcional por halógeno]]. La variable k es 2.

En un aspecto adicional de la invención R^1 es fenilo {para-sustituido por: halógeno, ciano, $\text{CO}_2(\text{alquilo } C_{1-6})$, $\text{NHC(O)}(\text{alquilo } C_{1-6})$, $\text{NHS(O)}_2(\text{alquilo } C_{1-6})$, $\text{NHC(O)}(\text{alquilo } C_{1-4})$ fenilo, $\text{NHC(O)}(\text{alquilo } C_{1-4})$ heteroarilo, $\text{NHS(O)}_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ fenilo, $\text{NHS(O)}_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ heteroarilo, $\text{NHS(O)}_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ fenilo o $\text{NHS(O)}_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ heteroarilo; en donde los grupos fenilo y heteroarilo precedentes son sustituidos de manera opcional por halógeno, hidroxí, nitro, $\text{S(O)}_k(\text{alquilo } C_{1-4})$, $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$, $\text{S(O)}_2\text{NH}(\text{alquilo } C_{1-4})$, $\text{S(O)}_2\text{N}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $\text{C(O)}\text{NH}_2$, $\text{C(O)}\text{NH}(\text{alquilo } C_{1-4})$, $\text{C(O)}\text{N}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, CO_2H , $\text{CO}_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $\text{NHC(O)}(\text{alquilo } C_{1-4})$, $\text{NHS(O)}_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $\text{C(O)}(\text{alquilo } C_{1-4})$, CF_3 u OCF_3 , [especialmente sustituidos de manera opcional por halógeno]]. La variable k es 2.

En un aspecto más adicional de la invención R^1 es fenilo {para-sustituido por: halógeno, ciano, $\text{CO}_2(\text{alquilo } C_{1-6})$, $\text{NHC(O)}(\text{alquilo } C_{1-6})$, $\text{NHS(O)}_2(\text{alquilo } C_{1-6})$, $\text{NHC(O)}(\text{alquilo } C_{1-4})$ fenilo, $\text{NHC(O)}(\text{alquilo } C_{1-4})$ heteroarilo, $\text{NHS(O)}_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ fenilo o $\text{NHS(O)}_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ heteroarilo; en donde los grupos fenilo y heteroarilo precedentes son sustituidos de manera opcional por halógeno}.

En otro aspecto R^1 es fenilo para-sustituido por $\text{S(O)}_k(\text{alquilo } C_{1-4})$, en donde k es 0, 1 o 2, (por ejemplo SCH_3 , $\text{S(O)}\text{CH}_3$ o $\text{S(O)}_2\text{CH}_3$), $\text{NHS(O)}_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ (por ejemplo $\text{NHS(O)}_2\text{CH}_3$) o $\text{NHC(O)}(\text{alquilo } C_{1-4})$ (por ejemplo $\text{NHC(O)}\text{CH}_3$). En aún otro aspecto R^1 es fenilo para-sustituido por

SQ

$S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}) (por ejemplo $S(O)_2CH_3$), $NHS(O)_2$ (alquilo C_{1-4}) (por ejemplo $NHS(O)_2CH_3$) o $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4}) (por ejemplo $NHC(O)CH_3$). En un aspecto más adicional R^1 es fenilo para-sustituido por $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}) (por ejemplo $S(O)_2CH_3$).

En un aspecto adicional de la invención R^2 es fenilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales es sustituido de manera opcional en la posición orto o meta (esto es orto o meta al punto de unión del anillo R^2 al resto de la estructura de la fórmula (I)) por halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $S(O)_n$ (alquilo C_{1-4}), nitro, ciano o CF_3 .

En otro aspecto de la invención, R^2 es fenilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales es sustituido de manera opcional en la posición orto o meta (esto es orto o meta con respecto a la posición de la unión de ese anillo a la estructura de la fórmula (I)) por halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $S(O)_n$ (alquilo C_{1-4}), nitro, ciano o CF_3 ; en donde n es 0, 1 o 2, por ejemplo 0 o 2.

En aún otro aspecto, R^2 es fenilo sustituido de manera opcional (especialmente sustituido de manera opcional por halógeno (tal como cloro o flúor), ciano, metilo, etilo, metoxi, etoxi o CF_3). En un aspecto, dicha sustitución es sobre la posición orto o meta del anillo fenilo.

En un aspecto adicional, R^2 es fenilo sustituido de manera opcional (especialmente sustituido de manera opcional por halógeno o CF_3). Por ejemplo, R^2 es 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-fluorofenilo o 4- CF_3 - fenilo.

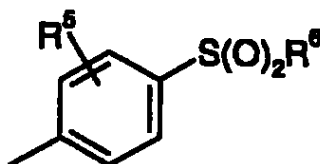
En un aspecto más adicional, R^2 es fenilo, mono-fluorofenilo (por ejemplo 3-fluorofenilo o 4-fluorofenilo), difluorofenilo (por ejemplo 3,4-difluorofenilo o 3,5-difluorofenilo), mono-clorofenilo (por ejemplo 3-clorofenilo) o mono-(alcoxi C_{1-4})fenilo (por ejemplo 4-metoxifenilo). En un aspecto más adicional R^2 es fenilo o mono-fluorofenilo (por ejemplo 3-fluorofenilo o 4-fluorofenilo).

En otro aspecto de la invención, R^3 es hidrógeno o metilo. Cuando R^3 es alquilo C_{1-4} (tal como metilo), el carbono al cual R^3 está unido, tiene, por ejemplo, la configuración R absoluta. En aún otro aspecto de la invención, R^3 es hidrógeno. En un aspecto adicional de la invención, R^3 es metilo.

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

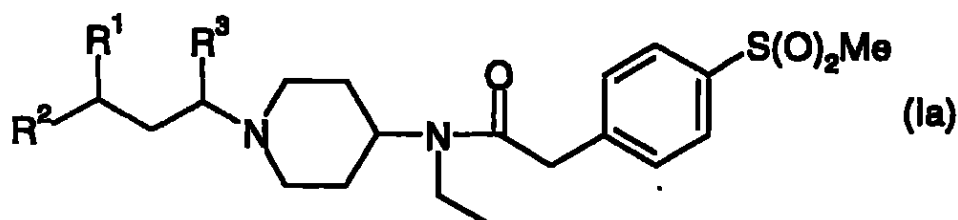
En otro aspecto de la invención, R^5 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 u OCF_3 . En un aspecto adicional, R^5 es hidrógeno.

En un aspecto más adicional de la invención, R^6 es metilo o etilo (tal como metilo). Un compuesto de la invención en donde R^6 es metilo. Un compuesto de la invención en donde el grupo $S(O)_2R^6$ de la fórmula (I) está dispuesto en para al remanente de la estructura de la fórmula (I), esto es, como se muestra aquí:



En otro aspecto de la invención, R^6 es alquilo C_{1-4} y en donde el grupo $S(O)_2R^6$ de la fórmula (I) está dispuesta en para al remanente de la estructura de la fórmula (I).

En un aspecto más adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ia):



en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente; siempre que:

- cuando R^3 es hidrógeno y R^2 es fenilo no sustituido entonces R^1 no es para-metoxi-fenilo, para-metil-fenilo o para-trifluorometil-fenilo;
- cuando R^3 es hidrógeno y R^2 es fenilo no sustituido, pirid-2-il o pirid-4-il entonces R^1 no es para-cloro-fenilo;
- cuando R^3 es hidrógeno y R^2 es fenilo no sustituido entonces R^1 no es 3,4-diclorofenil; y,
- cuando R^3 es hidrógeno y R^2 es meta-cloro-fenilo, fenilo no sustituido o tiofen-3-il entonces R^1 no es para-flúor-fenilo.

La presente invención proporciona además un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) en donde R^1 es fenilo para-sustituido por $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}) (tales como $S(O)_2CH_3$); R^2 es fenilo o mono- fluorofenilo (tales como 3-fluorofenilo); y R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} (tal como metilo) (R^3 es, por ejemplo, hidrógeno);

6B^{5a}

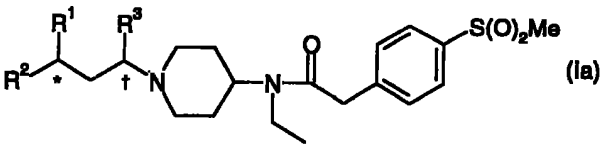
estando dicho compuesto en forma de base libre o en la forma de un aducto clorhidrato.

Los siguientes compuestos ilustran la invención.

63

TABLA I

La tabla I comprende los compuestos de la fórmula (Ia)



C mpuesto No	R ¹	R ²	R ³	Aducto	*Quiralidad	*Quiralidad	CLEM (MH+)
1	4-Clorofenilo	Pind 3-il	H				554
2	4-Clorofenilo	Fenilo	H		() isómero #		553
3	4-Cianofenilo	Fenilo	H				544
4	4 Metoxycarbonilfenilo	Fenilo	H				577

67

5	4-(Morfolin-4 ilcarbonil)fenilo	Fenilo	H				632
6	4-Carboxamidofenilo	Fenilo	H				562
7	4- <u>iso</u> -propoxicarbonilfenilo	Fenilo	H				605
8	4 Fluorofenilo	Fenilo	H				
9	4-Aminofenilo	Fenilo	H				534
10	4 <u>tert</u> -butiloxicarbonilaminofenilo	Fenilo	H				634
11	4 (Pindin 2 ilacetilamino)fenilo	Fenilo	H				653
12	4-(Pindin 3-ilacetilamino)fenilo	Fenilo	H				653
13	4-(Pindin-4-ilacetilamino)fenilo	Fenilo	H				653
14	4-Fenilacetilaminofenilo	Fenilo	H				652
15	4-Butnilaminofenilo	Fenilo	H				604
16	4-Acetilaminofenilo	Fenilo	H				576
17	4-Ciclohexilureidofenilo	Fenilo	H				659
18	4 Fenilureidofenilo	Fenilo	H				653

97

9

19	4 Benzoilaminofenilo	Fenilo	H				638
20	4 (4-Clorobenzoilamino)fenilo	Fenilo	H				672
21	4 (2 2 Dimetilpropionilamino)fenilo	Fenilo	H				618
22	4 Fenilmetanosulfonilamino-fenilo	Fenilo	H				688
23	4-Etanosulfonilaminofenilo	Fenilo	H				626
24	4-Metanosulfonilaminofenilo	Fenilo	H				612
25	4 Fenilfenilo	Fenilo	H				595
26	4-Clorofenilo	3 Fluorofenilo	H				571
27	4-Clorofenilo	3 Fluorofenilo	Metilo			isómero R	585
28	4-Bencenosulfonilaminofenilo	Fenilo	H				675
29	4- ~~iso~~ -propilsulfonilaminofenilo	Fenilo	H				
30	4-Cianofenilo	Fenilo	Metilo			isómero R	
31	4-Cianofenilo	3-Fluorofenilo	Metilo			isómero R	
32	4-Metanosulfonilaminofenilo	Fenilo	Metilo			isómero R	

69

66

33	4-Metanosulfonilaminofenilo	3 Fluorofenilo	Metilo			isómero R	
34	4-Acetilaminofenilo	Fenilo	Metilo			isómero R	
35	4-Acetilaminofenilo	3-Fluorofenilo	Metilo			isómero R	
36	4-Clorofenilo	Tien 2 ilo	H				
37	4-Cianofenilo	Tien-2 ilo	H				
38	4-Clorofenilo	Tiazol-4-ilo	H				
39	4-Cianofenilo	Tiazol-4-ilo	H				
40	4-Metanosulfonilfenilo	Fenilo	H				597
41	4-Metanotofenilo	Fenilo	H				585
42	4- ~~iso~~ -propilaminocarboxi-aminofenilo	Fenilo	H				618
43	4 ~~tert~~ butoxicarbonilaminofenilo	3-Fluorofenilo	H				652
44	4-Aminofenilo	3-Fluorofenilo	H	clorhidrato			552
45	4-Acetilaminofenilo	3-Fluorofenilo	H				594
46	4-Metanosulfonilaminofenilo	3-Fluorofenilo	H				630

97

6

47	4 (4-Metanosulfonilbenzoi amino) fenilo	3 Fluorofenilo	H	cloridrato			734
48	4-(5-Metanosulfonilfenil 2 il acetil amino)fenilo	3-Fluorofenilo	H	cloridrato			740
49	4-Metanosulfonilaminofenilo	3 Fluorofenilo	H	cloridrato	(+) isómero †		830
50	4-Metanosulfonilfenilo	Fenilo	H	cloridrato	isómero S		597
51	4-Metanosulfonilfenilo	3 Fluorofenilo	H	cloridrato	isómero R		815
52	4 Metanosulfonilfenilo	4-Fluorofenilo	H	cloridrato	isómero S		815
53	4-Metanosulfonilfenilo	3-Clorofenilo	H	cloridrato	isómero R		831
54	4-Metanosulfonilfenilo	3 4 Difiuorofenilo	H	cloridrato	isómero R		833
55	4-Metanosulfonilfenilo	4-Metoxifenilo	H	cloridrato	isómero S		827
56	4-Metanosulfonilfenilo	3 5-Difiuorofenilo	H	cloridrato	isómero R		833
57	4 Metanosulfonilfenilo	Fenilo	Metilo		isómero S	isómero R	
58	4-Metanosulfonilfenilo	4 Fluorofenilo	Metilo		isómero S	isómero R	
59	4 Metanosulfonilfenilo	3 4-Difiuorofenilo	Metilo		isómero R	isómero R	
60	4-Metanosulfonilfenilo	3 5 Difiuorofenilo	Metilo		isómero R	isómero R	

29

61	4 Metanosulfonilfenilo	3 Fluorofenilo	Metilo		isómero <i>R</i>	isómero <i>R</i>	
62	4-Metanosulfonilfenilo	3-Trifluorometilfenilo	Metilo		isómero <i>R</i>	isómero <i>R</i>	
63	4-Metanosulfonilfenilo	3-Trifluorometilfenilo	H		isómero <i>R</i>		
64	4-Aminofenilo	3 Fluorofenilo	H				
65	4-(4-Metanosulfonilbenzoilamino) fenilo	3-Fluorofenilo	H				
66	4-(5 Metanosulfonilfenil-2 il-acetilamino)fenilo	3-Fluorofenilo	H				
67	4-Metanosulfonilaminofenilo	3 Fluorofenilo	H		(+) isómero †		
68	4 Metanosulfonilfenilo	Fenilo	H		isómero <i>S</i>		
69	4-Metanosulfonilfenilo	3-Fluorofenilo	H		isómero <i>R</i>		
70	4 Metanosulfonilfenilo	4 Fluorofenilo	H		isómero <i>S</i>		
71	4-Metanosulfonilfenilo	3-Clorofenilo	H		isómero <i>R</i>		
72	4-Metanosulfonilfenilo	3 4-Difluorofenilo	H		isómero <i>R</i>		
73	4 Metanosulfonilfenilo	4-Metoxifenilo	H		isómero <i>S</i>		
74	4-Metanosulfonilfenilo	3 5 Difluorofenilo	H		isómero <i>R</i>		

69

69

75	4-Metanosulfinifenilo	Fenilo	H				
----	-----------------------	--------	---	--	--	--	--

Compuesto separado a partir del racemato empleando Chiralcel OJ (250mm x 20mm) de 10 micras (1×10^{-5} m) Como el eluyente comprende ácido fórmico el compuesto proveniente de la columna es el aducto del ácido fórmico el cual fue tratado con base para producir la base libre el Compuesto No 2 α D estimado 7 29 (CHCl_3 589nm $c=0.425$)

† Compuesto separado a partir del racemato empleando Chiralcel OJ (250mm x 20mm) de 10 micras (1×10^{-5} m) Como el eluyente comprende ácido fórmico el compuesto proveniente de la columna es el aducto del ácido fórmico el cual fue tratado con base para producir la base libre el Compuesto No 67 El Compuesto No 67 fue empleado para formar el Compuesto 49 α D estimado +5 85 (CHCl_3 589nm $c=2.00$) para el Compuesto No 49

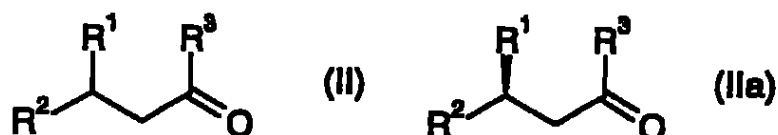
Handwritten signature or mark.

Handwritten mark.

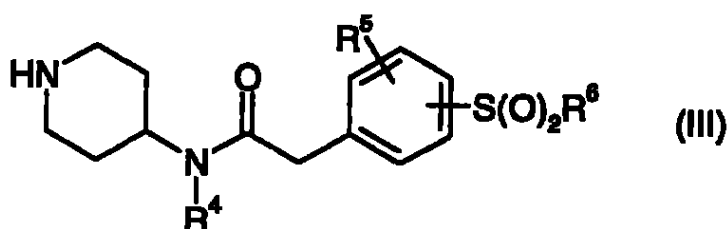
En otro aspecto, la presente invención proporciona cada uno de los compuestos individuales recitados en la Tabla I. En aún otro aspecto, la presente invención proporciona el Compuesto No. 2 de la Tabla I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo; el Compuesto No. 50, 51, 67 o 68 de la Tabla I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden ser preparados como se muestra en los procesos de las paginas siguientes, marcados como Esquemas 2 a 4, mientras que el Esquema 1 muestra la preparación de un intermediario empleado en los Esquemas 2 y 3. (En los Esquemas 1 a 4 PG es un Grupo Protector; Ac es acetilo; Bn es bencilo, Bz es benzoilo; LDA es diisopropilamida de litio; y TMEDA es *N, N, N', N'*- tetrametiletilendiamina. Los agentes de acoplamiento apropiados incluyen PyBrOP o HATU.)

Un compuesto de la invención puede ser preparado por medio de aminación reductiva de un compuesto de la fórmula (II) o (IIa):

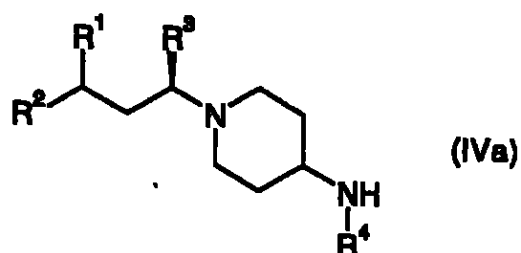
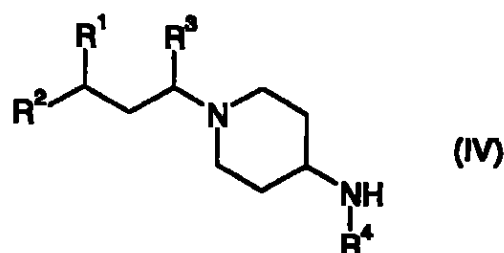


con un compuesto de la fórmula (III) :

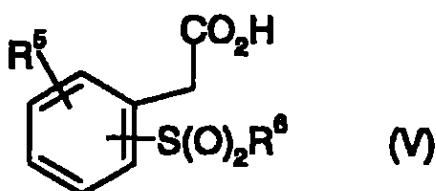


en la presencia de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (en donde Ac es $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$) y ácido acético, en un solvente apropiado (tal como un alcohol alifático C_{1-6} , por ejemplo etanol) a temperatura ambiente (por ejemplo $10 - 30^\circ\text{C}$)

De manera alternativa, un compuesto de la invención puede ser preparado por medio del acoplamiento de un compuesto de la fórmula (IV) o (IVa):



con un compuesto de la fórmula (V):



en la presencia de un agente de acoplamiento apropiado (por ejemplo PyBrOP o HATU) en la presencia de una base apropiada (tal como una amina terciaria, por ejemplo diisopropiletilamina) en un solvente apropiado (por ejemplo *N*-metilpirrolidinona o un solvente clorado, tal como diclorometano) a temperatura ambiente (por ejemplo $10 - 30^\circ\text{C}$).

Los materiales de partida para estos métodos preparativos y Esquemas se encuentran ya sea comercialmente disponibles o pueden ser preparados por medio de métodos de la literatura, adaptando los métodos de la literatura o siguiendo o adaptando los Métodos aquí descritos.

En un aspecto adicional, la invención proporciona procesos para preparar los compuestos de la invención. Muchos de los intermediarios en los procesos son novedosos y estos son proporcionados como características adicionales de la invención.

Los compuestos de la invención tienen actividad como farmacéuticos, en particular como moduladores (tales como agonistas, agonistas parciales, agonistas inversos o antagonistas) de la actividad del receptor de la quimiocina (especialmente el CCR5), y pueden ser empleados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, inflamatorias, proliferativas o hiperproliferativas, o enfermedades inmunológicamente mediadas (incluyendo el rechazo de órganos o tejidos transplantados y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)).

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

7/11/20

De acuerdo con una característica adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, para ser empleado en un método de tratamiento de un animal de sangre caliente (tal como el hombre) por medio de terapia (incluyendo la profilaxis).

De acuerdo con una característica adicional de la presente invención, se proporciona un método para modular la actividad del receptor de la quimiocina (especialmente la actividad del receptor CCR5) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, con necesidad de tal tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, como un medicamento, especialmente un medicamento para el tratamiento del rechazo de trasplantes, la enfermedad respiratoria, la psoriasis o la artritis reumatoide (especialmente la artritis reumatoide). [La enfermedad respiratoria es, por ejemplo, la EPOC, asma {tales como bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o asma por polvo, de manera particular asma crónica o inveterada (por ejemplo asma avanzada o hipersensibilidad de las vías aéreas)} o la rinitis {la rinitis aguda, alérgica, atrófica o la rinitis crónica incluyendo la la rinitis caseosa, la rinitis hipertrófica, la rinitis purulenta, la rinitis sicca o la rinitis medicamentosa; la rinitis membranosa incluyendo la rinitis crupal, fibrinosa o pseudomembranosa o la rinitis escrofulosa; la rinitis estacional incluyendo la

24

7871

la rinitis nervosa (fiebre del heno) o la rinitis vasomotora]; y es, de manera particular, asma o la rinitis].

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la manufactura de un medicamento para el uso en terapia (por ejemplo modulando la actividad del receptor de la quimiocina (especialmente la actividad del receptor CCR5 (especialmente la artritis reumatoide)) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre).

La invención también proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, para el uso como un medicamento, especialmente un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la manufactura de un medicamento para el uso en terapia (por ejemplo modulando la actividad del receptor de la quimiocina (especialmente la actividad del receptor CCR5 (especialmente la artritis reumatoide)) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre).

La invención proporciona además el uso de un compuesto de la invención, o a sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la manufactura de un medicamento para el uso en el tratamiento de:

78

26²²

- (1) (El tracto respiratorio) enfermedades obstructivas de las vías respiratorias incluyendo: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (tal como la EPOC irreversible); asma {tal como bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o asma por polvo, de manera particular asma crónica o inveterada (por ejemplo asma avanzada o hipersensibilidad de las vías aéreas)); bronquitis {tal como la bronquitis eosinofílica}; la rinitis aguda, alérgica, atrófica o la rinitis crónica incluyendo la rinitis caseosa, la rinitis hipertrófica, la rinitis purulenta, la rinitis sicca o la rinitis medicamentosa; la rinitis membranosa incluyendo la rinitis crupal, fibrinosa o pseudomembranosa o la rinitis escrofulosa; la rinitis estacional incluyendo la rinitis nerviosa (fiebre del heno) o la rinitis vasomotora; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; poliposis nasal; fibroide de pulmón o neumonía intersticial idiopática;
- (2) (hueso y articulaciones) la artritis incluyendo reumática, infecciosa, autoinmune, espondiloartropatías seronegativas (tal como la espondilitis anquilosante, la artritis psoriática o la enfermedad de Reiter), la enfermedad de Behçet, el síndrome de Sjogren o la esclerosis sistémica;
- (3) (piel y ojos) la psoriasis, la dermatitis atópica, la dermatitis de contacto u otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, Líquen plano, Pénfigo, Pénfigo bulloso, Epidermolisis bullosa, urticaria, angiodermas, eritemas de vasculitis, eosinofilia cutánea, uveítis, Alopecia areata o conjuntivitis vernal;

26

77 73

- (4) (tracto gastrointestinal) enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad del intestino irritable, o alergias relacionadas con la comida que tienen efectos remotos desde el intestino (por ejemplo, la migraña, la rinitis o el eczema);
- (5) (Rechazo de aloimplantes) agudo y crónico después de, por ejemplo, el trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea; o enfermedad crónica de implante versus huésped; y/o
- (6) (Otros tejidos o enfermedades) la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, la aterosclerosis, el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), trastornos de Lupus (tal como el lupus eritematoso o el lupus sistémico), eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper IgE, lepra (tal como la lepra lepromatosa), enfermedad periodontal, síndrome de Sezary, púrpura trombocitopenia idiopática o trastornos del ciclo menstrual;

en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

La presente invención proporciona además un método para tratar un estado de enfermedad mediado por la quimiocina (especialmente un estado de enfermedad mediado por el CCR5) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, el cual comprende administrar a un mamífero con necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo.

92

78 24

Para usar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo, para el tratamiento terapéutico de un animal de sangre caliente, tal como el hombre, en particular modulando la actividad del receptor de la quimiocina (por ejemplo el receptor CCR5), dicho ingrediente es normalmente formulado de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo (ingrediente activo), y un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de dicha composición el cual comprende mezclar el ingrediente activo con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0.05 a 99 % p (porcentaje por peso), más preferiblemente de 0.05 a 80 % p, aún más preferiblemente de 0.10 a 70 % p, y aún más preferiblemente de 0.10 a 50 % p, del ingrediente activo, estando todos los porcentajes por peso basados en la composición total.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas en una forma estándar para condición de enfermedad que se desea tratar, por ejemplo por medio de administración tópica (tal como al pulmón y/o vías aéreas o a la piel), oral, rectal o parenteral. Para estos propósitos, los compuestos de esta invención pueden ser formulados por

78

7975

medios conocidos en la técnica en la forma de, por ejemplo, aerosoles, formulaciones secas en polvo, tabletas, cápsulas, jarabes, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones (lípidos), polvos dispersables, supositorios, ungüentos, cremas, gotas y soluciones o suspensiones acuosas u oleosas inyectables.

Una composición farmacéutica apropiada de esta invención es aquella apropiada para la administración oral en forma unitaria de dosificación, 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 aquella apropiada para la inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular.

Cada paciente puede recibir, por ejemplo, una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de 0.01 mg kg^{-1} a 100 mg kg^{-1} del compuesto, preferiblemente en el rango de 0.1 mg kg^{-1} a 20 mg kg^{-1} de esta invención, siendo administrada la composición de 1 a 4 veces por día. La dosis intravenosa, subcutánea e intramuscular puede ser administrada por medio de una inyección en bolo. De manera alternativa, la dosis intravenosa puede ser administrada por medio de infusión continua durante un período de tiempo. De manera alternativa, cada paciente recibirá una dosis oral diaria que es aproximadamente equivalente a la dosis parenteral diaria, siendo administrada la composición de 1 a 4 veces por día.

Las siguientes ilustran las formas de dosificación farmacéuticas representativas que contienen el compuesto de la invención, o una sal

29

20₂₆

farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvente del mismo (de aquí en adelante el Compuesto X), para el uso terapéutico o profiláctico en humanos:

(a)

<u>Tableta I</u>	<u>mg/tableta</u>
Compuesto X	100
Lactosa Ph. Eur.	179
Croscarmelosa sódica	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 sódica	12.0
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 sódica	4.0
Polivinilpirrolidona	2.0
Estearato de magnesio	1.0

80

8177

(d)

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

(e)

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

Soluciones amortiguadoras, cosolventes farmacéuticamente aceptables tales como polietilen glicol, polipropilen glicol, glicerol o etanol o agentes acomplejantes tales como la hidroxipropil β -ciclodextrina, pueden ser empleados para ayudar a la formulación.

Las anteriores formulaciones pueden ser obtenidas por medio de procedimientos convencionales bien conocidos en el arte farmacéutico. las tabletas (a) – (c) pueden ser entéricamente cubiertas por medios convencionales, por ejemplo, para proporcionar una cubierta de acetato de ftalato de celulosa.

La invención será ahora ilustrada por medio de los siguientes ejemplos no limitantes en los cuales, a menos que se establezca otra cosa:

84

(i) las temperaturas son proporcionadas en grados Celsius (°C); las operaciones fueron llevadas a cabo a temperatura ambiente o del cuarto, 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 fue llevada a cabo empleando un evaporador rotatorio bajo presión reducida (600 – 4000 Pascales; 4.5 – 30 mm de Hg) con una temperatura del baño de hasta 60 °C;

(iii) cromatografía a menos que se indique otra cosa significa cromatografía instantánea (flash) sobre sílica gel; la cromatografía de capa delgada (TLC) fue llevada a cabo sobre placas de sílica gel; en donde se hace referencia a una columna "Bond Elut", esto quiere decir una columna que contiene 10 g o 20 g de sílica de tamaño de partícula de 40 micras (4×10^{-5} m), estando la sílica contenida en una jeringa desechable de 60 mL y soportada por medio de un disco poroso, obtenida de Varian, Harbor City, California, Estados Unidos bajo el nombre "Mega Bond Elut SI". En donde se hace referencia a una "columna Isolute™ SCX", esto quiere decir una columna que contiene ácido bencensulfónico (sin tapar en un extremo) obtenida de International Sorbent Technology Ltd., Primera Casa, Estado Industrial Duffryn, Ystrad Mynach, Hengoed, Mid Glamorgan, Reino Unido. En donde se hace referencia a "resina secuestrante PS-*tris*-amina Argonaut™", esto quiere decir una resina de *tris*-(2-aminoetil)amina poliestireno obtenida de Argonaut Technologies Inc., 887 Carretera Industrial, Suite G, San Carlos, California, Estados Unidos.

(iv) en general, el curso de las reacciones fue seguido por medio de TLC y los tiempos de reacción fueron proporcionados solo para propósitos ilustrativos;

(v) los rendimientos, cuando se proporcionaron, son solo para propósitos ilustrativos y no son necesariamente aquellos que pueden ser obtenidos por medio del desarrollo concienzudo del proceso; las preparaciones fueron repetidas si se requería más material;

(vi) cuando se proporcionaron, los datos de RMN ^1H son citados y están en la forma de valores delta para los protones mayores de diagnóstico, dados en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno, determinados a 300 MHz empleando perdeuterio DMSO (CD_3SOCD_3) como el solvente a menos que se establezca otra cosa; las constantes de acoplamiento (J) son dadas en Hz;

(vii) los símbolos químicos tienen sus significados usuales; se emplean las unidades y símbolos del SI;

(viii) las proporciones de solvente son dadas en porcentaje por volumen;

(ix) los espectros de masas (EM) fueron corridos con una energía electrónica de 70 electronvoltios en el modo de ionización química (APCI) empleando una sonda de exposición directa; en donde se indicó la ionización, esta fue efectuada por medio de electrospray (ES); en donde se suministraron los valores para m/z , generalmente solo son reportados los iones que indican la

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

(x) la caracterización por CLEM fue llevada a cabo empleando un par de bombas Gilson 306 con el muestrador Gilson 233 XL y el espectrómetro de masas Waters ZMD4000. La CL comprendió la columna C18 water symmetry 4.6 x 50 con tamaño de partícula de 5 micras (5×10^{-6} m). Los eluyentes fueron: A, agua con ácido fórmico al 0.05 % y B, acetonitrilo con ácido fórmico al 0.05 %. El gradiente de eluyente fue desde 95 % de A a 95 % de B en 6 minutos. En donde se indicó la ionización, esta fue efectuada por medio de electrospray (ES); en donde se suministraron los valores para m/z, generalmente solo son reportados los iones que indican la masa precursora, y a menos que se indique otra cosa, el ión de masa citado es el ión de masa positivo $-(M+H)^+$; y

(xi) las siguientes abreviaturas son empleadas:

DMSO	dimetil sulfóxido;
DMF	<i>N</i> -dimetilformamida;
DCM	diclorometano;
THF	tetrahidrofurano;
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina;
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona;
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio hexafluorofosfato;
HBTU	O-(7-Benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio hexafluorofosfato;
Boc	<u>tert</u> -butoxicarbonil

88 81

MeOH	metanol;
EtOH	etanol; y
EtOAc	acetato de etilo.

EJEMPLO 1

Este ejemplo ilustra la preparación de la *N*-[1-(3-fenil-3-[4-fenilfenil]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Compuesto No. 25 de la Tabla I).

A una mezcla de *N*-(4-piperidinil)-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Método A; 500 mg, 1.54 mmol) y 3-fenilo-3-(4-fenilfenil)propionaldehído (Método B; 449 mg, 1.54 mmol) en DCM (10 mL) y etanol (2 mL) se adicionó una gota de ácido acético y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 10 min. Se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (327 mg, 1.54 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla de reacción fue lavada con hidróxido de sodio acuoso 2M (2 x 10 mL) y eluida a través de un cartucho SCX de 10 g con DCM (2 x 10 mL), metanol (2 x 10 mL) y finalmente amoníaco 0.5 M en metanol (3 x 10 mL) para dar el producto crudo el cual fue purificado por cromatografía de sílica gel (eluyente: DCM luego acetato de etilo luego metanol al 10% en acetato de etilo) para producir el compuesto del título (406 mg); RMN: 0.95 - 1.3 (m, 3H) 1.3 - 1.95 (m, 8H) 2.2(m, 3H) 2.8 (m, 2 H) 3.15 (s, 3H) 3.8 (m, 2H) 4.05 (m, 3H) 7.05 - 7.6 (m, 16H) 7.8 (d, 2H); EM: 595.

El procedimiento descrito en el Ejemplo 1 pueden ser repetido empleando diferentes aldehídos (tales como 3-fenil-3-(piridin-2-il)propionaldehído (Método G), 3-(4-clorofenil)-3-(3-fluorofenil)propionaldehído (Método I), (S)-3-

85

fenil-3-(4-metanosulfonilfenil)propionaldehído (Método N), (*R*)-3-(3-fluorofenil)-3-(4-metanosulfonilfenil)propionaldehído (Método O), (*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-(4-metanosulfonilfenil)propionaldehído (Método P), (*R*)-3-(3-clorofenil)-3-(4-metanosulfonilfenil)propionaldehído (Método Q), (*R*)-3-(3,4-difluorofenil)-3-(4-metanosulfonilfenil)propionaldehído (Método R), (*S*)-3-(4-metoxifenil)-3-(4-metanosulfonilfenil)propionaldehído (Método S), o (*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-(4-metanosulfonilfenil)propionaldehído (Método T)) en lugar del 3-fenil-3-(4-fenilfenil)propionaldehído.

EJEMPLO 2

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

Este fue preparado a partir del 3-fenil-3-(4-metoxicarbonilfenil)propionaldehído (Método F) y la *N*-(4-piperidinil)-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida empleando un método similar a aquel empleado para preparar *N*-[1-(3-fenil-3-[4-fenilfenil]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Ejemplo 1). RMN (CDCl₃) : 1.1 y 1.2 (t, 3H), 1.5 (m, 1H), 1.8 (m, 2H), 2.0 (br t, 2H), 2.2 (m, 4H), 2.9 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.1 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 7.2 (m, 7H), 7.5 (m, 2H) y 7.9 (m, 4H); EM: 577.

EJEMPLO 3

Este ejemplo ilustra la preparación de la *N*-[1-(3-fenil-3-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Compuesto No. 5 de la Tabla I).

87

A una solución del clorhidrato de la *N*-[1-(3-fenil-3-[4-carboxyfenil]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Método H; 100 mg, 0.16 mmol) en DCM (4 mL) se adicionó cloruro de oxalilo (0.05 mL) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla fue enfriada a 0 °C y una solución de morfolina en DCM se adicionó gota por gota hasta que se alcanzó un pH de 9. La mezcla de reacción fue lavada con agua y salmuera, secada (MgSO₄) y evaporada. El residuo fue purificado por cromatografía de sílica gel (eluyente: amoníaco al 2 % / metanol al 10% en DCM) dando el compuesto del título (34 mg); RMN (CDCl₃): 1.1 y 1.2 (t, 3H), 1.4 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.2 (m, 4H), 2.9 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.3 (q, 2H), 3.6 (br m, 7H), 3.8 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 7.2 (m, 9H), 7.5 (m, 2H) y 7.9 (d, 2H); EM:632.

EJEMPLO 4

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

A una solución del clorhidrato de *N*-[1-(3-fenil-3-[4-carboxyfenil]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (150 mg, 0.25 mmol) en DCM (4 mL) se adicionó cloruro de oxalilo (0.022 mL, 0.25 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 18 h. Una solución de amoníaco en metanol (10 mL) se adicionó y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla de reacción fue lavada con agua y evaporada. El residuo fue purificado por cromatografía de sílica gel (eluyente: amoníaco al 1% / metanol al 10% en DCM) dando el

87

8784

compuesto del título (23 mg); RMN (CDCl₃): 1.1 y 1.2 (t, 3H), 1.5 (m, 2H), 1.6 (m, 1H), 1.8 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.2 (m, 4H), 2.9 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.3 (q, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 7.2 (m, 7H), 7.4 (m, 2H), 7.7 (m, 2H) y 7.9 (d, 2H); EM: 562.

EJEMPLO 5

Este ejemplo ilustra la preparación del clorhidrato de la *N*-[1-(3-fenil-3-[4-isopropoxycarbonil-fenil]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Compuesto No. 7 de la Table I).

A una suspensión del clorhidrato de la *N*-[1-(3-fenil-3-[4-carboxifenil]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (40 mg, 0.07 mmol) en 2-propanol (4 mL) se adicionó cloruro de tionilo (3 gotas). La mezcla resultante fue calentada a reflujo por 18 h, se le permitió enfriar y fue evaporada. El residuo fue triturado con dietil eter para dar el compuesto del título (31 mg); RMN: 1.0 y 1.1 (t, 3H), 1.3 (t, 3H), 1.7 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.3 (m, 4H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.0 y 4.2 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 7.2 (m, 5H), 7.5 (br d, 4H) y 7.8 (br t, 4H); EM: 605.

EJEMPLO 6

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

A una mezcla de *N*-[1-(3-fenil-3-[4-carboxamidofenil]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Ejemplo 4; 0.33 mmol) en dioxano (5 mL) y piridina (0.05 mL, 0.6 mmol) a 0 °C se adicionó anhídrido trifluoroacético

88

(0.1 mL, 0.66 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente for 1 h. La mezcla de reacción fue lavada con agua y salmuera, secada (MgSO₄) y evaporada. El residuo fue purificado por elución a través de un cartucho SCX con metanol luego amoníaco 2 M en metanol para producir el compuesto del título (27 mg); RMN (CDCl₃): 1.1 y 1.3 (t, 3H), 1.5 (m, 1H), 1.7 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 2.2 (m, 4H), 2.9 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.3 (q, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 7.2 (m, 7H), 7.4 (m, 2H), 7.6 (m, 2H) y 7.9 (d, 2H); EM: 544.

EJEMPLO 7

Este ejemplo ilustra la preparación de la *N*-[1-(3-fenil-3-[4-aminofenil]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfoniifenilacetamida (Compuesto No. 9 de la Tabla I).

La *N*-[1-(3-Fenil-3-[4-Boc-aminofenil]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfoniifenilacetamida (Ejemplo 8; 6 g, 9.5 mmol) fue disuelta en ácido trifluoroacético (25 mL) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla fue evaporada y el residuo disuelto en hidróxido de sodio acuoso 2 M (50 mL) y DCM (50 mL). La fase acuosa fue extraída con DCM (3 x 25 mL) y las fases orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄) luego eluidas a través de un cartucho SCX de 50 g con DCM (3 x 25 mL), metanol (3 x 25 mL) y amoníaco 1 M en metanol (5 x 25 mL) para dar el compuesto del título (4.5g); EM: 534.

EJEMPLO 8

Este ejemplo ilustra la preparación de la *N*-[1-(3-fenil-3-[4-Boc-aminofenil]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Compuesto No. 10 de la Tabla I).

Este fue preparado a partir del 3-fenil-3-(4-Boc-aminofenil)propionaldehído (Método C) y la *N*-(4-piperidinil)-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida empleando un método similar a aquel empleado para preparar *N*-[1-(3-fenil-3-[4-fenilfenil]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Ejemplo1);

EJEMPLO 9

Este ejemplo ilustra la preparación de la *N*-[1-(3-fenil-3-[4-piridin-2-ilacetilamino fenil]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Compuesto No.11 de la Tabla I).

A una solución del clorhidrato del ácido 2-piridilacético (81 mg, 4.7 mmol) en DCM (10 mL) se adicionó trietilamina (47 mg, 4.7 mmol) y carbonil diimidazol (75 mg, 4.7 mmol). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 4 h. Se adicionó *N*-[1-(3-Fenil-3-[4-aminofenil]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (250 mg, 4.7 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 18 h. La resina secuestrante de isocianato (0.3 g) se adicionó y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 2 h antes de la filtración y el lavado con hidróxido de sodio acuoso 2 M (10 mL). El filtrado fue extraído con DCM y los extractos fueron secados y evaporados para dar el compuesto del título (184 mg); EM: 653.

El procedimiento descrito en el Ejemplo 9 puede ser repetido empleando diferentes ácidos carboxílicos (tales como el clorhidrato del ácido 3-piridilacético o el clorhidrato del ácido 4-piridilacético) en lugar del clorhidrato del ácido 2-piridilacético.

EJEMPLO 10

Este ejemplo ilustra la preparación de la *N*-[1-(3-fenil-3-[4-fenilacetilamino fenil]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Compuesto No. 14 de la Tabla I).

A una mezcla de la *N*-[1-(3-fenil-3-[4-aminofenil]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (250 mg, 4.7 mmol) y trietilamina (47 mg, 4.7 mmol) en DCM (10 mL) se adicionó cloruro de fenilacetilo (72 mg, 4.7 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 18 h. Se adicionó la resina secuestrante trisamina (100 mg) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 2 h antes de la filtración. El filtrado fue lavado con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (10 mL), secado y eluido a través de un cartucho SCX de 10 g con DCM (4 x 10 mL), metanol (4 x 10 mL) y amoníaco 1 M en metanol (4 x 10 mL) para dar el compuesto del título (202 mg); EM: 652.

El procedimiento descrito en el Ejemplo 10 puede ser repetido empleando diferentes cloruros de carbonilo (tales como el benzoil cloruro, el 4-clorobenzoil cloruro o el pivaloil cloruro) o cloruros de sulfonilo (tales como el bencen sulfonil cloruro o el metan sulfonil cloruro) o isocianatos (tales como el fenil isocianato o el ciclohexil isocianato) en lugar del ácido fenilacético, y

diferentes anilinas (tal como la *N*-[1-(3-[3-fluorofenil]-3-[4-aminofenil]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida) (Ejemplo 12) en lugar de la *N*-[1-(3-fenil-3-[4-aminofenil]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida. Cuando se emplean los isocianatos, la trietilamina es omitida de la reacción.

EJEMPLO 11

Este ejemplo ilustra la preparación de la (2*R*)-*N*-[1-(4-[4-clorofenil]-4-[3-fluorofenil]but-2-il)piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Compuesto No. 27 de la Tabla I).

A una mezcla de (2*R*)-1-(4-[4-clorofenil]-4-[3-fluorofenil]but-2-il)-4-etilaminopiperidina (Método K; 0.22 g, 0.56 mmol) y ácido 4-metanosulfonilfenilacético (0.33 g, 0.62 mmol) en DCM (10 mL) se adicionó diisopropilcarbodiimida (0.1 mL, 0.62 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 18 h antes de la evaporación. El producto crudo fue purificado por elución a través de una Bond Elut con DCM luego amoníaco al 1% / metanol al 10% en DCM para dar el compuesto del título como un sólido (0.36g); RMN (CDCl₃): 0.9 (d, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.5 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 2.2 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.9 y 4.3 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 6.9 (m, 3H), 7.2 (m, 5H), 7.5 (m, 2H) y 7.9 (d, 2H); EM: 585.

138a

EJEMPLO 12

Este ejemplo ilustra la preparación del clorhidrato de la *N*-[1-(3-[3-fluorofenil]-3-[4-aminofenil]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Compuesto No. 44 de la Tabla I).

Este fue preparado a partir de la *N*-[1-(3-[3-fluorofenil]-3-[4-Boc-aminofenil]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Ejemplo 13) empleando un método similar a aquel empleado para preparar la *N*-[1-(3-fenil-3-[4-aminofenil]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Ejemplo 7); RMN: 1.0 y 1.15 (t, 3H), 1.7 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.2 y 3.3 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.7 y 4.1 (m, 1H), 3.8 y 3.9 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.45 (m, 4H), 7.8 (d, 2H); EM: 552 (MH⁺).

EJEMPLO 13

Este ejemplo ilustra la preparación de la *N*-[1-(3-[3-fluorofenil]-3-[4-Boc-aminofenil]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Compuesto No. 43 de la Tabla I).

Este fue preparado a partir del 3-(3-fluorofenil)-3-(4-Boc-aminofenil)propionaldehído (Método L) y la *N*-(4-piperidinil)-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida empleando un método similar a aquel empleado para preparar la *N*-[1-(3-fenil-3-[4-fenilfenil]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Ejemplo 1); RMN (CDCl₃): 1.15 y 1.25 (t, 3H), 1.5 (s, 9H), 1.5 y 1.65 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.0 - 2.3 (m, 6H), 2.9 y 3.0 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.35 (ABq, 2H), 3.5 y 3.9 (m, 1H), 3.8 y 3.9 (s, 2H), 4.4

8

9/4/20

(m, 1H), 6.55 (br s, 1H), 6.8 - 7.0 (m, 4H), 7.1 - 7.3 (m, 4H), 7.5 (m, 2H), 7.9 (d, 2H); EM: 652 (MH⁺).

EJEMPLO 14

Este ejemplo ilustra la preparación de la *N*-[1-(3-fenil-3-[4-metanotiofenil]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Compuesto No. 41 de la Tabla I).

Este fue preparado a partir del 3-fenil-3-(4-metanotiofenil)propionaldehído (Método M) y la *N*-(4-piperidinil)-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida empleando un método similar a aquel empleado para preparar la *N*-[1-(3-fenil-3-[4-fenilfenil]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Ejemplo 1); RMN (CDCl₃): 1.15 y 1.25 (t, 3H), 1.5 y 1.65 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.1 - 2.4 (m, 6H), 2.4 (s, 3H), 2.95 y 3.1 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.35 (ABq, 2H), 3.5 y 3.9 (m, 1H), 3.8 y 3.9 (s, 2H), 4.4 (m, 1H), 7.2 (m, 9H), 7.4 (m, 2H), 7.85 (d, 2H); EM: 565 (MH⁺).

EJEMPLO 15

Este ejemplo ilustra la preparación de la *N*-[1-(3-fenil-3-[4-metanosulfonilfenil]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Compuesto No. 40 de la Tabla I).

A una solución agitada de *N*-[1-(3-fenil-3-[4-metanotiofenil]propil)-piperidin-4-il]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Ejemplo 14, 0.33 g, 0.58 mmol) en DCM (50 mL) se adicionó ácido 3-cloroperbenzoico (0.5 g, 2.92 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla fue lavada con agua, secada (MgSO₄), pre-absorbida sobre una Bond Elut, y

94

95^a

eluida con un gradiente de DCM a amoníaco al 1% / metanol al 10% en DCM dando una espuma blanca (0.205 g); EM: 613. Esto fue disuelto en DCM (5 mL) y la solución fue enfriada a 0 °C. A esta solución se adicionó una mezcla preparada como sigue: ácido fórmico (0.03 mL, 0.75 mmol) fue adicionado gota por gota a anhídrido acético (0.06 mL, 0.625 mmol) y la mezcla resultante fue calentada a 55 °C por 2 h luego fue enfriada. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 48 h. Se adicionó agua y la mezcla fue basificada con carbonato de potasio a pH de aproximadamente 10. La fase orgánica fue secada (MgSO₄), pre-absorbida sobre una Bond Elut y eluida con un gradiente de DCM a amoníaco al 1 % / metanol al 10% en DCM dando el compuesto del título (0.12 g); RMN (CDCl₃): 1.15 y 1.25 (t, 3H), 1.5 y 1.65 (m, 2H), 1.6 - 2.0 (m, 4H), 2.25 (m, 4H), 2.9 y 3.0 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.35 (ABq, 2H), 3.5 y 3.8 (m, 1H), 3.8 y 4.1 (s, 2H), 4.4 (m, 1H), 7.2 (m, 5H), 7.45 (m, 4H), 7.8 (d, 2H), 7.9 (d, 2H); EM: 597 (MH⁺).

A continuación se presentan los datos de RMN para algunos compuestos de la invención.

(S)-N-[1-{3-fenil-3-(4-metanosulfonilfenil)propil}-4-piperidinil]-N-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Compuesto No. 50 de la Tabla I).

RMN (CDCl₃): 1.15 y 1.25 (t, 3H), 1.5 y 1.65 (m, 2H), 1.6 - 2.0 (m, 4H), 2.25 (m, 4H), 2.9 y 3.0 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.35 (ABq, 2H), 3.5 y 3.8 (m, 1H), 3.8 y 4.1 (s, 2H), 4.4 (m, 1H), 7.2 (m, 5H); 7.45 (m, 4H), 7.8 (d, 2H), 7.9 (d, 2H)

95

9/6/22

Clorhidrato de (S)-N-[1-{3-(4-fluorofenil)-3-(4-metanosulfonilfenil)propil}-4-piperidinil]-N-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Compuesto No. 52 de la Tabla I).

RMN (d6-DMSO, 120 °C): 1.13 (t, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.9 - 3.1 (m, 4H), 3.14 (s, 6H), 3.3 - 3.4 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H), 7.10 (dd, 2H), 7.32 (dd, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.85 (m, 4H), 11.1 (br s, 1H).

Clorhidrato de (R)-N-[1-{3-(3-clorofenil)-3-(4-metanosulfonilfenil)propil}-4-piperidinil]-N-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Compuesto No. 53 de la Tabla I).

RMN (d6-DMSO, 120 °C): 1.13 (t, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.9 - 3.1 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 3.3 - 3.4 (m, 7H), 3.83 (s, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.30 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.85 (m, 4H), 11.3 (br s, 1H).

Clorhidrato de (R)-N-[1-{3-(3,4-difluorofenil)-3-(4-metanosulfonilfenil)propil}-4-piperidinil]-N-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Compuesto No. 54 de la Tabla I).

RMN (d6-DMSO, 120 °C): 1.13 (t, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.9 - 3.1 (m, 4H), 3.14 (s, 6H), 3.3 - 3.4 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.35 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.85 (m, 4H), 11.3 (br s, 1H).

Clorhidrato de (*R*)-*N*-[1-{3-(3,5-difluorofenil)-3-(4-metanosulfonilfenil)propil-4-piperidinil]-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida (Compuesto No. 56 de la Tabla I).

RMN (d6-DMSO, 120 °C): 1.13 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.9 - 3.1 (m, 4H), 3.14 (s, 6H), 3.35 (q, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.35 (dd, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.85 (m, 4H), 11.2 (br s, 1H).

Método A

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

Etapas 1: Preparación del clorhidrato de 1-fenilmetil-4-etilaminopiperidina

A una solución de 1-fenilmetil-4-piperidona (25.0 g, 132 mmol) en THF (250 mL) se adicionó clorhidrato de etilamina (12.0 g, 147 mol) y metanol (50 mL) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 10 min. se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (40 g, 189 mmol) porción por porción y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 1 h. Se adicionó solución de hidróxido de sodio 2 M (250 mL) y la mezcla resultante fue extraída con dietil éter. Los extractos orgánicos fueron secados (K₂CO₃) y evaporados para dar 1-fenilmetil-4-etilaminopiperidina como un aceite. Esto fue disuelto en etanol (500 mL) y se adicionó ácido clorhídrico concentrado (20 mL). Los cristales resultantes fueron recolectados, lavados con dietil éter y secados dando el compuesto del subtítulo como un sólido (38 g); RMN: (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), 3.50 (s, 2H), 3.75 (m, 1H), 7.2 - 7.4 (m, 5H); EM: 219 (MH⁺).

98 94

Etapla 2: Preparación de la *N*-(1-Fenilmetil-4-piperidinil)-*N*-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida

A una solución del diclorhidrato de 1-fenilmetil-4-etilaminopiperidina (32.0 g, 110 mmol) en DCM (500 mL) se adicionó *N,N*-diisopropiletilamina (60 mL) con agitación para asegurar la disolución completa. El ácido 4-metanosulfonilfenilacético (25.0 g, 117 mmol), 4-dimetilaminopiridina (2.0 g) y dicitclohexilcarbodiimida (25.0 g, 121 mmol) fueron adicionados y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 20 h. El precipitado fue removido por filtración y la solución resultante fue lavada sucesivamente con HCl acuoso 2 N, agua y NaOH acuoso 1 N, secado (MgSO₄) y evaporado. El residuo fue purificado por cromatografía de sílica gel (eluyente: MeOH al 10 % / acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del subtítulo (35 g, 76 %); RMN: 1.00 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); EM: 415 (MH⁺).

Etapla 3: Preparación del compuesto del título

A una solución de *N*-(1-fenilmetil-4-piperidinil)-*N*-etil-4-metanosulfonilfenil-acetamida (34 g, 82 mmol) en etanol (600 mL) se adicionó formato de amonio (40 g). La mezcla fue purgada con argón y se adicionó Pd al 30% sobre carbón (4.2 g). La mezcla resultante fue agitada a reflujo por 4 h, luego se le permitió enfriar y fue filtrada a través de tierra diatomácea. El filtrado fue evaporado para dar un aceite espeso que se solidificó al dejarlo para producir el compuesto del título (24.9 g, 94 %); RMN: 1.02 y 1.15 (t, 3H), 1.4 - 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); EM: 325 (MH⁺).

98

99^{as}**Método B****3-Fenil-3-(4-fenilfenil)propionaldehído****Etapa 1: Preparación del 3-fenil-3-(4-fenilfenil)acrilato de etilo**

A una solución de trietilfosfonoacetato (6.7 g, 26 mmol) en THF (100 mL) a 0 °C se adicionó bis(trimetilsilil)amida de litio (26 mL, 1 M, 26 mmol). La mezcla resultante fue agitada a 0 °C por 20 min. Se adicionó 4-Benzoilbifenilo (6.5 g, 26 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 48 h. La mezcla fue evaporada y el residuo disuelto en acetato de etilo (200 mL). La solución fue lavada con ácido clorhídrico 2 M (2 x 100 mL), secada y evaporada dando el compuesto del subtítulo (11 g).

Etapa 2: Preparación de 3-fenil-3-(4-fenilfenil)propionoato de etilo

3-fenil-3-(4-fenilfenil) acrilato de etilo (11 g) fue disuelto en etanol (200 mL) y la solución fue purgada con argón. Se adicionó hidróxido de Paladio al 20% (2 g) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (recipiente esférico) por 72 h. La mezcla fue purgada con argón, filtrada y el filtrado fue evaporado. El producto crudo fue purificado por cromatografía de sílica gel (eluyente: isohexano luego acetato de etilo al 25 % en isohexano) para dar el compuesto del subtítulo (2.8 g).

Etapa 3: Preparación de 3-fenil-3-(4-fenilfenil)propan-1-ol

A una solución de 3-fenil-3-(4-fenilfenil)propionoato de etilo (2.8 g, 8.48 mmol) en THF (30 mL) se adicionó hidruro de litio y aluminio (8.48 mL, 1 M, 8.48 mmol) gota por gota durante 30 min. La mezcla resultante fue agitada a 0 °C por 1 h. Hidróxido de sodio acuoso 2 M (8 mL) se adicionó gota por

99

gota. La mezcla fue filtrada a través de Celite®, lavando con acetato de etilo (3 x 25 mL). El filtrado y los lavados fueron combinados y evaporados. El residuo fue disuelto en acetato de etilo (50 mL) y la solución resultante fue lavada con agua (50 mL) y ácido clorhídrico 2 M (2 x 50 mL), secada y evaporada. El residuo fue purificado por cromatografía de sílica gel (eluyente: isohexano luego acetato de etilo al 40 % en isohexano) para dar el compuesto del subtítulo (1.3 g); RMN: 2.2 (q, 2H) 3.3 (q, 2H) 4.1 (t, 1H) 4.25 (t, 1H) 7.1 - 7.6 (m, 14H).

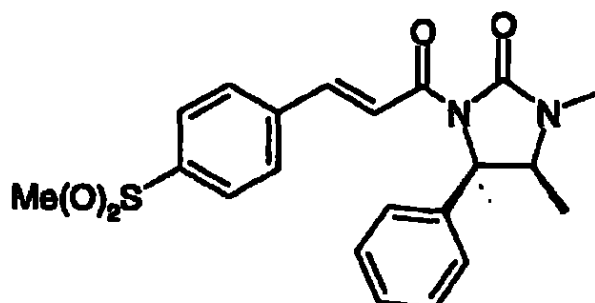
Etapas 4: Preparación del compuesto del título

A una solución de 3-fenil-3-(4-fenilfenil)propan-1-ol (1.3 g, 3.3 mmol) en DCM (50 mL) se adicionó peryodinano Dess-Martin (1.8 g, 4.4 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 1.5 h. La mezcla fue lavada con hidróxido de sodio acuoso 2 M (2 x 20 mL), secada y evaporada para dar el compuesto del título (1.3 g); RMN: 3.2 (d, 2 H) 4.6 (t, 1H) 7.1 - 7.7 (m, 14H) 9.7 (s, 1H).

Método C

3-Fenil-3-(4-Boc-aminofenil)propionaldehído

Este fue preparado a partir de la 4-nitrobenzofenona empleando una secuencia similar de reacciones a aquella empleada para preparar 3-fenil-3-(4-fenilfenil)propanionaldehído desde 4-benzoilbifenilo (Método B), excepto que se incluyó una etapa adicional entre las Etapas 2 y 3, propiamente el tratamiento del 3-fenil-3-(4-aminofenil)propionato de etilo con di-tert-butildicarbonato para formar el 3-fenil-3-(4-Boc-aminofenil)propionato de etilo.

Método D***E*-(4*R*,5*S*)-1-(3-[4-Metanosulfonilfenil]acrilóil)-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-ona**

A una solución agitada del ácido 3-(4-metanosulfonilfenil)acrílico (7.14 g, 31.5 mmol) en DCM (10 mL) se adicionó cloruro de tionilo (3 mL, 34.7 mmol) gota por gota y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 18 h. A esta solución se adicionó DIPEA (5.04 mL, 28.9 mmol) gota por gota a temperatura ambiente. La solución resultante se adicionó a una solución agitada de (4*R*, 5*S*)-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-ona (5.0 g, 26.3 mmol) en DCM (20 mL) y DIPEA (4.58 mL, 26.9 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 4 h. La mezcla fue lavada con agua y salmuera, pre-absorbida sobre una Bond Elut y eluída con un gradiente de isohexano a acetato de etilo dando el compuesto del título como un sólido (7.61 g, 73 %); RMN (CDCl₃): 0.84 (d, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 5.42 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 7.69 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.31 (d, 1H); EM: 399 (MH⁺).

102⁹⁸**Método E****4-Metanotiobenzofenona****Etapa 1: Preparación de 1-(4-metanotiofenil)fenilmetanol**

A una solución de 4-metanotiobenzaldehído (21 g, 138 mmol) en THF (200 mL) a 0 °C se adicionó fenil litio (84 mL, 152 mmol) gota por gota. La mezcla resultante fue agitada por 18 h con calentamiento hasta la temperatura ambiente. la mezcla fue lavada con cloruro de amonio acuoso saturado y salmuera, secada (MgSO_4) y evaporada dando el compuesto del subtítulo como un sólido (30.16 g, 95 %); RMN (CDCl_3): 2.28 (dt, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.58 (t, 2H), 4.10 (t, 1H), 7.23 (m, 5H).

Etapa 2: Preparación del compuesto del título

A una solución de 1-(4-metanotiofenil)fenilmetanol (30 g, 130 mmol) en DCM (400 mL) se adicionó peryodinano de Dess-Martin (55 g, 143 mmol) porción por porción a temperatura ambiente. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 1 h, lavada con hidróxido de sodio acuoso 2 M, secada (MgSO_4), pre-absorbida sobre una columna de sílica y eluida con un gradiente de elución (isohexano a DCM) para dar el compuesto del título como un sólido (18.57 g, 63 %); RMN (CDCl_3): 2.53 (s, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.76 (m, 4H); EM: 229 (MH^+).

Método F**3-Fenilo-3-(4-metoxycarbonilfenil)propionaldehído****Etapa 1: Preparación del éster metilo del ácido difenilmetano-4-carboxílico**

A una suspensión del ácido difenilmetano-4-carboxílico (10 g, 47 mmol) en metanol (50 mL) se adicionó cloruro de tionilo (0.34 mL, 4.7 mmol) gota por gota. La mezcla resultante fue calentada a reflujo por 3 h luego se le

102

103 99

permitió enfriar. La mezcla fue evaporada y eluida a través de un tapón de sílica gel para dar el compuesto del subtítulo (9.7 g, 91 %); RMN (CDCl_3): 3.9 (s, 3H), 4.0 (s, 2H), 7.2 (m, 7H) y 8.0 (d, 2H).

Etapla 2: Preparación del 3-fenil-3-(4-metoxycarbonilfenil)but-1-eno

A una solución del éster metilo del ácido difenilmetano-4-carboxílico (9.7 g, 43 mmol) en THF (100 mL) bajo argón a -78°C se adicionó diisopropilamida de litio (23.5 mL, 2 M, 47 mmol) gota por gota y la mezcla resultante fue agitada a -78°C por 1 h. Se adicionó bromuro de alilo (1.85 mL, 21 mmol) y a la mezcla resultante se le permitió calentarse a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción fue lavada con agua y salmuera, secada (MgSO_4) y evaporada. El residuo fue purificado por cromatografía de sílica gel (eluyente: DCM) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (4.3 g); RMN (CDCl_3): 2.87 (dd, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.12 (t, 1H), 5.03 (m, 2H), 5.76 (m, 1H), 7.24 (m, 7H), 8.01 (d, 2H).

Etapla 3: Preparación del compuesto del título

Una solución de 3-fenil-3-(4-metoxycarbonilfenil)but-1-eno (3.26 g, 12.2 mmol) en metanol (100 mL) fue purgada con gas oxígeno a -78°C por 10 min. Ozono fue burbujeado a través por 1 h hasta que persistió un color azul. Se adicionó sulfuro de dimetilo (1.8 mL, 25 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 1 h luego evaporada para dar el compuesto del título el cual fue empleado en la siguiente reacción sin purificación adicional.

103

104 100

Método G**3-Fenil-3-(piridin-2-il)propionaldehído**

Este fue preparado a partir de la 2-bencilpiridina empleando un método similar a aquel empleado para preparar el 3-fenil-3-(4-metoxycarbonilfenil)propionaldehído a partir del éster metilo del ácido difenilmetano-4- carboxílico (Método F).

Método H**Clorhidrato de la N-1-(3-fenil-3-[4-carboxifenil]propil)-piperidin-4-il]-N-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida**

A una solución de la N-[1-(3-fenil-3-[4-metoxycarbonilfenil]propil)-piperidin-4-il]-N-etil-4-metanosulfonilfenilacetamida .(Ejemplo 2; 2.36 g, 4.1 mmol) en metanol (40 mL) se adicionó hidróxido de sodio (1.64 g, 41 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 3 días. La mezcla fue evaporada, el residuo fue recogido en agua y acidificado a pH 1. El sólido fue recolectado y triturado con metanol para dar el compuesto del título (0.73 g); RMN: 1.0 y 1.1 (t, 3H), 1.4 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.8 (br t, 2H), 2.2 (m, 4H), 2.8 (br t, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.3 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.8 (d, 2H), 4.0 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.3 (m, 4H), 7.5 (m, 4H) y 7.8 (d, 4H); EM: 563.

Método I**3-(4-Clorofenil)-3-(3-fluorofenil)propionaldehído**

Este fue preparado a partir de la 4-cloro-3'-fluorobenzofenona (Método N) empleando una secuencia de reacciones similar a aquella empleada para preparar el 3-fenil-3-(4-fenilfenil)propanionaldehído a partir del 4-benzoilbifenilo (Método B), excepto que la Etapa 2 fue omitida.

A24

105 101

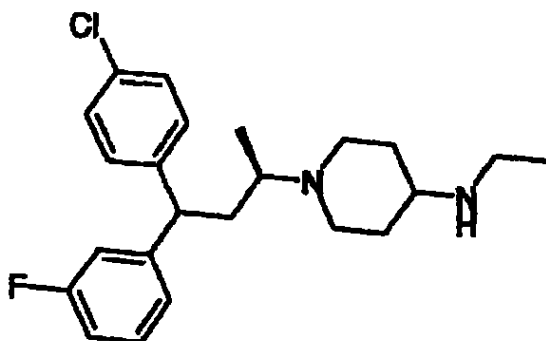
Método J**4-Cloro-3'-fluorobenzofenona****Etapla 1: Preparación del 4-clorofenil-3-fluorofenilmetanol**

A una solución de 3-fluorobenzaldehído (5 g, 40 mmol) en THF (20 mL) se adicionó bromuro de 4-clorofenilmagnesio (44 mL, 1 M en dietil éter, 44 mmol) gota por gota y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 1 h. Se adicionó ácido clorhídrico 2 M (10 mL) porción por porción, las capas fueron separadas y la fase orgánica evaporada. El residuo fue purificado por medio de cromatografía con Bond Elut (eluyente: isohexano luego DCM) para dar el compuesto del subtítulo (5.1 g, 48 %); RMN (CDCl₃): 2.2 (d, 1H), 5.8 (d, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.1 (m, 2H) y 7.3 (m, 5H).

Etapla 2: Preparación del compuesto del título

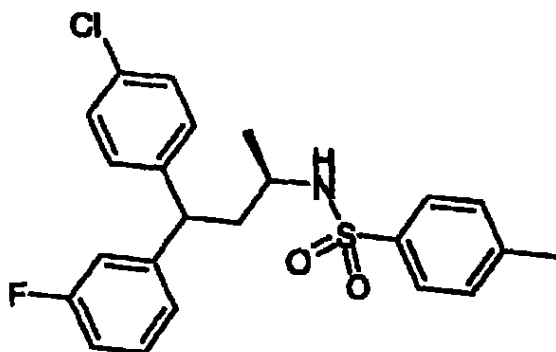
A una solución de 4-clorofenil-3-fluorofenilmetanol (1.55 g, 6.55 mmol) en DCM (40 mL) se adicionó peryodinano de Dess-Martin (3.06 g, 7.20 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla de reacción fue lavada con hidróxido de sodio acuoso 2 M, secada y evaporada. El residuo fue purificado por medio de cromatografía Bond Elut (eluyente: isohexano luego DCM) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1.00 g, 64 %); RMN (CDCl₃): 7.3 (m, 1H), 7.5 (m, 5H) y 7.8 (d, 2H).

105

Método K**(2R)-1-(4-(4-Clorofenil)-4-(3-fluorofenil)but-2-il)-4-etilaminopiperidina****Etapa 1: Preparación de 4-cloro-3'-fluorodifenilmetano**

A una mezcla de 4-clorofenil-3-fluorofenilmetanol (Etapa 1 del Método J; 10 g, 38 mmol) y ácido acético glacial (150 mL) se adicionó yodo (10 g, 40 mmol) y ácido hipofosfórico (30 mL, acuoso al 50%, 285 mmol). La mezcla resultante fue agitada a 60 °C por 16 h, se le permitió enfriar y fue diluida con agua (300 mL). La mezcla fue extraída dos veces con isohexano y los extractos combinados fueron lavados con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, secados (MgSO_4) y evaporados. El residuo fue purificado por cromatografía de sílica gel (eluyente: isohexano) para dar el compuesto del subtítulo (7.5 g); RMN (CDCl_3): 3.9 (s, 2H), 6.9 (m, 3H), 7.1 (d, 2H) y 7.2 (m, 3H); EM: 220 (MH^+).

Etapla 2: Preparación de la (1*R*)-*N*-tosil-3-(4-clorofenil)-3-(3-fluorofenil)-1-metilpropilamina



A una solución de 4-cloro-3'-fluorodifenilmetano (7.0 g, 32 mmol) en THF (100 mL) a -10 °C se adicionó diisopropilamida de litio (20 mL, 2 M en hexano / THF, 40 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a -10 °C por 10 min. tiempo durante el cual se observó un color rojo intenso. Se adicionó la (*R*)-2-Metil-1-tosilaziridina (preparada a partir de *D*-alaninol en dos etapas empleando procedimientos de la literatura*; 6.7 g, 32 mmol) y la mezcla resultante fue agitada con calentamiento a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción fue repartida entre cloruro de amonio acuoso saturado y dietil éter, las fases orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄) y evaporadas para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (12 g); RMN (CDCl₃): 1.0 (dd, 3H), 2.0 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 7.2 (m, 8H) y 7.6 (m, 2H).

* Tetrahedron 44, 3919 (1988), Chem. Pharm. Bull. 25, 29 (1977).

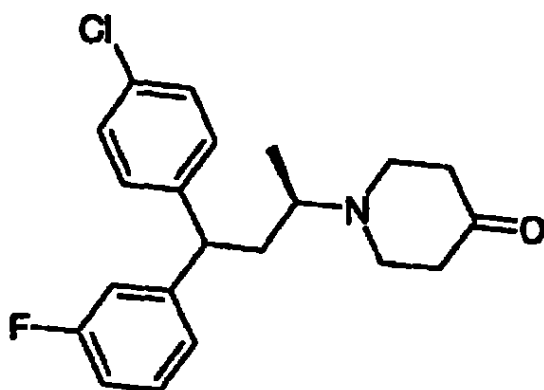
Etapla 3: Preparación de (1*R*)-3-(4-clorofenil)-3-(3-fluorofenil)-1-metilpropilamina

Una mezcla de (1*R*)-*N*-tosil-3-(4-clorofenil)-3-(3-fluorofenil)-1-metilpropilamina (10 g, 23 mmol) y ácido bromhídrico al 30 % en ácido

104

acético glacial (10 mL) fue calentada a 80 °C por 18 h, se le permitió enfriar y fue evaporada. El residuo fue repartido entre dietil éter e hidróxido de sodio acuoso 2 M. La fase orgánica fue evaporada y el residuo fue purificado por cromatografía de sílica gel (eluyente: 2:1 acetato de etilo / metanol) para dar el compuesto del subtítulo (2.2 g); RMN (CDCl₃): 1.4 (d, 3H), 2.2 (m, 2H), 3.2 (br s, 2H), 4.3 (m, 1H) y 7.0 (br m, 8H); EM: 278 (MH⁺).

Etap 4: Preparación de (2*R*)-1-(4-[4-clorofenil]-4-[3-fluorofenil]but-2-il)-4-piperidona



A una solución de (1*R*)-3-(4-clorofenil)-3-(3-fluorofenil)-1-metilpropilamina (2.0 g 7.2 mmol) en etanol (50 mL) se adicionó una solución de carbonato de potasio (1.5 g) en agua (5 mL) y la mezcla resultante fue calentada a reflujo con agitación. Una solución de yoduro de 1-metil-1-etil-4-oxopiperidinio (2.5 g, 9.3 mmol) en agua (15 mL) se adicionó gota por gota. La mezcla resultante fue agitada con reflujo por 10 min. luego se le permitió enfriar. La mezcla fue concentrada a alrededor de la mitad del volumen luego fue extraída con DCM. Los extractos combinados fueron evaporados y el residuo fue purificado por cromatografía de sílica gel (eluyente: acetato de etilo) para dar el compuesto del subtítulo (700 mg); RMN: 0.9 (m, 3H), 2.0 (m,

109.05

1H), 2.2 (m, 1H), 2.3 (m, 4H), 2.4 (m, 5H), 2.7 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.2 (m, 2H) y 7.3 (m, 5H).

Etapas 5: Preparación del compuesto del título

A una solución de (2*R*)-1-(4-[4-clorofenil]-4-[3-fluorofenil]but-2-il)-4-piperidona (400 mg, 1.1 mmol) en etanol (20 mL) se adicionó el clorhidrato de etilamina (200 mg, 2.5 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 10 min. hasta que se disolvió. Se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (400 mg, 1.88 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla de reacción fue repartida entre hidróxido de sodio acuoso 2 M y dietil éter. La fase orgánica fue secada y evaporada y el residuo fue purificado por cromatografía de sílica gel (eluyente: amoníaco al 1 % / metanol al 10% en DCM) para dar el compuesto del título (220 mg); EM: 389 (MH⁺).

Método L

3-(3-Fluorofenil)-3-(4-Boc-aminofenil)propionaldehído

Este fue preparado a partir de la 4-nitro-3'-fluorobenzofenona empleando una secuencia de reacciones similar a aquella empleada para preparar el 3-fenil-3-(4-Boc-aminofenil)propionaldehído a partir de 4-nitrobenzofenona (Método C).

Método M

3-Fenil-3-(4-metanotiofenil)propionaldehído

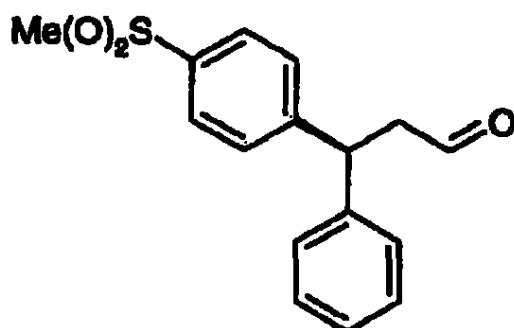
Este fue preparado a partir de la 4-metanotiobenzofenona (Método E) empleando una secuencia de reacciones similar a aquella empleada para

Apt

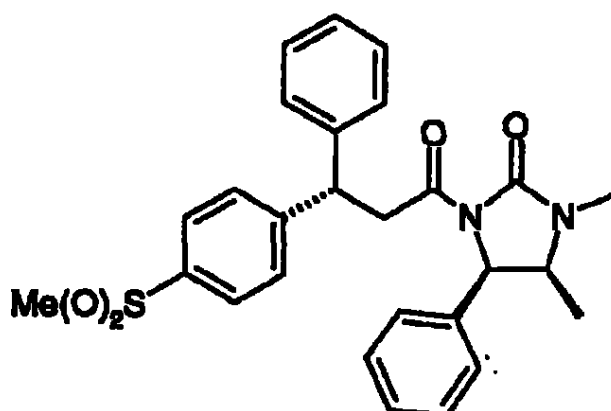
preparar el 3-fenil-3-(4-fenilsulfonil)propanal a partir del 4-benzoilbifenilo (Método B).

Método N

(S)-3-Fenil-3-(4-metanosulfonilfenil)propionaldehído



Etapla 1: Preparación de la (4R,5S)-1-[(S)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-3-fenil-propionil]-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-ona



A una mezcla de yoduro de cobre (I) (960 mg, 5.0 mmol) y THF (20 mL) se adicionó *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (0.83 mL, 5.5 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 10 min. luego enfriada a -78 °C. Se adicionó bromuro de fenilmagnesio (5.0 mL, 1 M en THF, 5.0 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a -78 °C por 15 min. Se

adicionó una solución de triflato de di-*n*-butilboro (3.0 mL, 1 M en dietil éter, 3.0 mmol) y (*E*)-(4*R*,5*S*)-1-(3-[4-metanosulfonilfenil]acrilóil)-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-ona (Método D, 1.0 g, 2.51 mmol) en THF (15 mL) y la mezcla resultante fue agitada mientras se le permitía calentarse a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla de reacción fue lavada con cloruro de amonio acuoso saturado, agua y salmuera, secada (MgSO₄) y evaporada. El residuo fue purificado por elución a través de una Bond Elut de 20 g con gradiente de isohexano a acetato de etilo dando el compuesto del subtítulo (1.49 g, 100 %); RMN (CDCl₃): 0.78 (d, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.78 (dd, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.72 (m, 1H), 5.19 (d, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.22 (m, 8H), 7.48 (d, 2H), 7.79 (d, 2H); EM: 477 (MH⁺).

Etapa 2: Preparación del (*S*)-3-fenil-3-(4-metanosulfonilfenil)propan-1-ol

A una solución de la (4*R*,5*S*)-1-[(*S*)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-3-fenil-propionil]-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-ona (846 mg, 1.78 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C se adicionó hidruro de litio y aluminio (3.6 mL, 1 M en THF, 3.6 mmol) y la mezcla resultante fue agitada por 15 min. La reacción fue extinguida por la adición de hidróxido de sodio acuoso 2 M. Las fases fueron separadas y la fase orgánica fue pre-absorbida sobre una Bond Elut y eluida con un gradiente de isohexano a acetato de etilo dando el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (285 mg, 55 %); RMN (CDCl₃): 1.63 (br s, 1H), 2.33 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 4.28 (t, 1H), 7.23 (m, 5H), 7.43 (d, 2H), 7.82 (d, 2H).

Etapa 3: Preparación del compuesto del título

A una solución de (*S*)-3-fenil-3-(4-metanosulfonilfenil)propan-1-ol (244 mg, 0.84 mmol) en DCM (5 mL) se adicionó peryodinano de Dess-Martin

(392 mg, 0.92 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 1.5 h. La mezcla fue lavada con hidróxido de sodio acuoso 2 M (2 x 10 mL), secada y evaporada para dar el compuesto del título.

Método O

(R)-3-(3-fluorofenil)-3-(4-metanosulfonilfenil)propionaldehído

Este fue preparado a partir del (4R,5S)-1-(3-[4-metanosulfonilfenil]acriloil)-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-ona y bromuro de 3-fluorofenilmagnesio empleando un método similar a aquel empleado para preparar (S)-3-fenil-3-(4-metanosulfonil-fenil)propionaldehído a partir del bromuro de fenilmagnesio (Método N); RMN (CDCl₃): 3.01 (s, 3H), 3.24 (d, 2H), 4.73 (t, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 9.76 (s, 1H).

Método P

(S)-3-(4-fluorofenil)-3-(4-metanosulfonilfenil)propionaldehído

Este fue preparado a partir del (4R,5S)-1-(3-[4-metanosulfonilfenil]acriloil)-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-ona y bromuro de 4-fluorofenilmagnesio empleando un método similar a aquel empleado para preparar (S)-3-fenil-3-(4-metanosulfonil-fenil)propionaldehído a partir del bromuro de fenilmagnesio (Método N).

Método Q

(R)-3-(3-clorofenil)-3-(4-metanosulfonilfenil)propionaldehído

Este fue preparado a partir del (4R,5S)-1-(3-[4-metanosulfonilfenil]acriloil)-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-ona y bromuro de 3-clorofenilmagnesio empleando un método similar a aquel empleado para

preparar el (S)-3-fenil-3-(4-metanosulfonil-fenil)propionaldehído a partir del bromuro de fenilmagnesio (Método N).

Método R

(R)-3-(3, 4-difluorofenil)-3-(4-metanosulfonilfenil)propionaldehído

Este fue preparado a partir de la (4R,5S)-1-(3-[4-metanosulfonilfenil]acriloil)-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-ona y bromuro de 3,4-difluorofenilmagnesio empleando un método similar a aquel empleado para preparar el (S)-3-fenil-3-(4-metanosulfonil-fenil)propionaldehído a partir del bromuro de fenilmagnesio (Método N).

Método S

(S)-3-(4-metoxifenil)-3-(4-metanosulfonilfenil)propionaldehído

Este fue preparado a partir del (4R,5S)-1-(3-[4-metanosulfonilfenil]acriloil)-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-ona y bromuro de 4-metoxifenilmagnesio empleando un método similar a aquel empleado para preparar (S)-3-fenil-3-(4-metanosulfonil-fenil)propionaldehído a partir del bromuro de fenilmagnesio (Método N).

Método T

(R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-(4-metanosulfonilfenil)propionaldehído

Este fue preparado a partir del (4R,5S)-1-(3-[4-metanosulfonilfenil]acriloil)-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-ona y bromuro de 3,5-difluorofenilmagnesio empleando un método similar a aquel empleado para preparar (S)-3-fenil-3-(4-metanosulfonil-fenil)propionaldehído a partir del bromuro de fenilmagnesio (Método N).

EJEMPLO 16

La habilidad de los compuestos para inhibir la unión de los RANTES fue valorada por un ensayo de unión de radioligandos *in vitro*. Las membranas fueron preparadas a partir de células de ovario de hámsters chinos, las cuales expresaban el receptor CCR5 humano recombinante. Estas membranas fueron incubadas con RANTES yodadas 0.1 nM, cuentas de centelleo por proximidad y diversas concentraciones de los compuestos de la invención en placas de 96 pozos. La cantidad de RANTES yodadas unidas al receptor fue determinada por medio del conteo de centelleo. Se obtuvieron las curvas de competencia para los compuestos y se calculó la concentración del compuesto que desplazó el 50 % de las RANTES yodadas unidas (IC_{50}). Los compuestos preferidos de la fórmula (I) tienen un IC_{50} de menos de 50 μM .

EJEMPLO 17

La habilidad de los compuestos para inhibir la unión de las MIP-1 α fue valorada por un ensayo de unión de radioligandos *in vitro*. Las membranas fueron preparadas a partir de células de ovario de hámsters chinos, las cuales expresaban el receptor CCR5 humano recombinante. Estas membranas fueron incubadas con MIP-1 α yodadas 0.1 nM, cuentas de centelleo por proximidad y diversas concentraciones de los compuestos de la invención en placas de 96 pozos. La cantidad de MIP-1 α yodadas unidas al receptor fue determinada por medio del conteo de centelleo. Se obtuvieron las curvas de competencia para los compuestos y se calculó la concentración del compuesto que desplazó el 50 % de las MIP-1 α yodadas unidas (IC_{50}). Los compuestos preferidos de la fórmula (I) tienen un IC_{50} de menos de 50 μM .

115

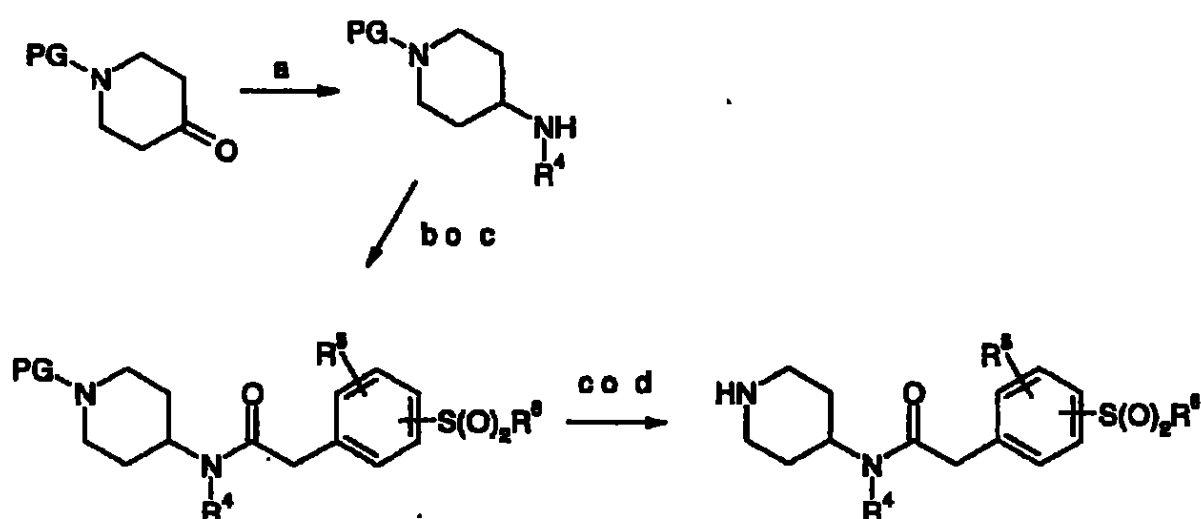
Los resultados de esta prueba para ciertos compuestos de la invención son presentados en la Tabla II. En la Tabla II, los resultados son presentados como valores Pic_{50} . Un valor Pic_{50} es el logaritmo negativo (en base 10) del resultado de IC_{50} result, así un IC_{50} de $1 \mu\text{M}$ (eso es $1 \times 10^{-6} \text{ M}$) da un Pic_{50} de 6. Si un compuesto fue probado más de una vez, entonces el dato siguiente es un promedio de los resultados de las pruebas demostrativas.

115

146112

Tabla II

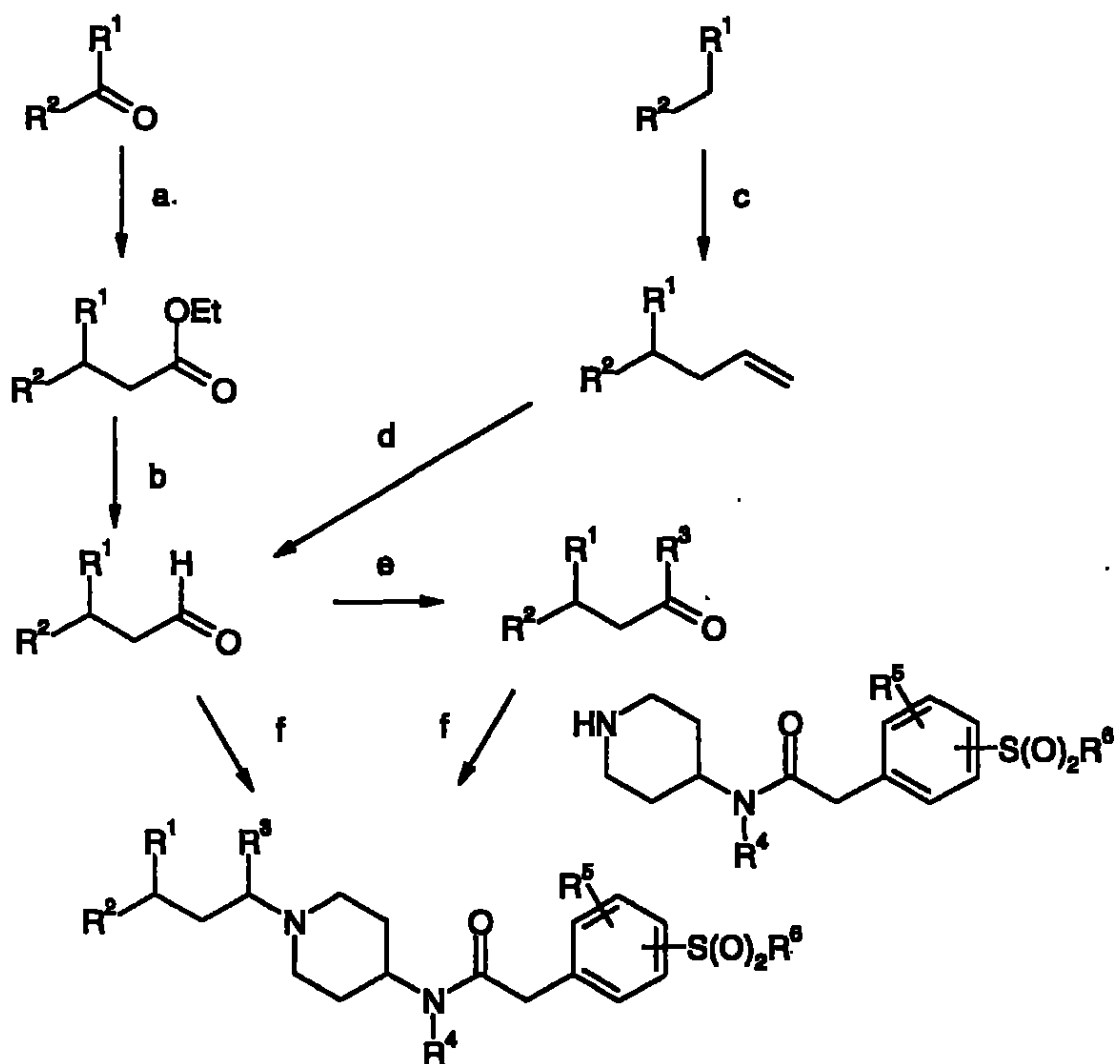
Compuesto No.	Pic50	Compuesto No.	Pic50
28	6.07	48	6.51
40	8.77	49	8.21
41	7.93	50	9.09
42	7.88	51	9.43
43	7.05	52	7.34
44	6.98	53	9
45	8.44	54	7.67
46	8.04	55	6.88
47	7.46	75	7.86

ESQUEMA 1**Condiciones****a) Aminación reductiva (R^4NH_2 , $NaBH(OAc)_3$)****b) Formación de amida (ácido, agente de acoplamiento o haluro de ácido, base)****c) H_2 , Pd (cuando PG es Bn o Bz)****d) HCl o TFA (cuando PG es Boc)**

416

ESQUEMA 2

117-113

**Condiciones**

a) (i) $(EtO)_2P(=O)CH_2CO_2Et$, base; (ii) hidrogenación (por ejemplo $Pd(OH)_2$, H_2)

b) (i) Reducción (por ejemplo $LiAlH_4$); (ii) Oxidación (por ejemplo peryodinano de Dess-Martin)

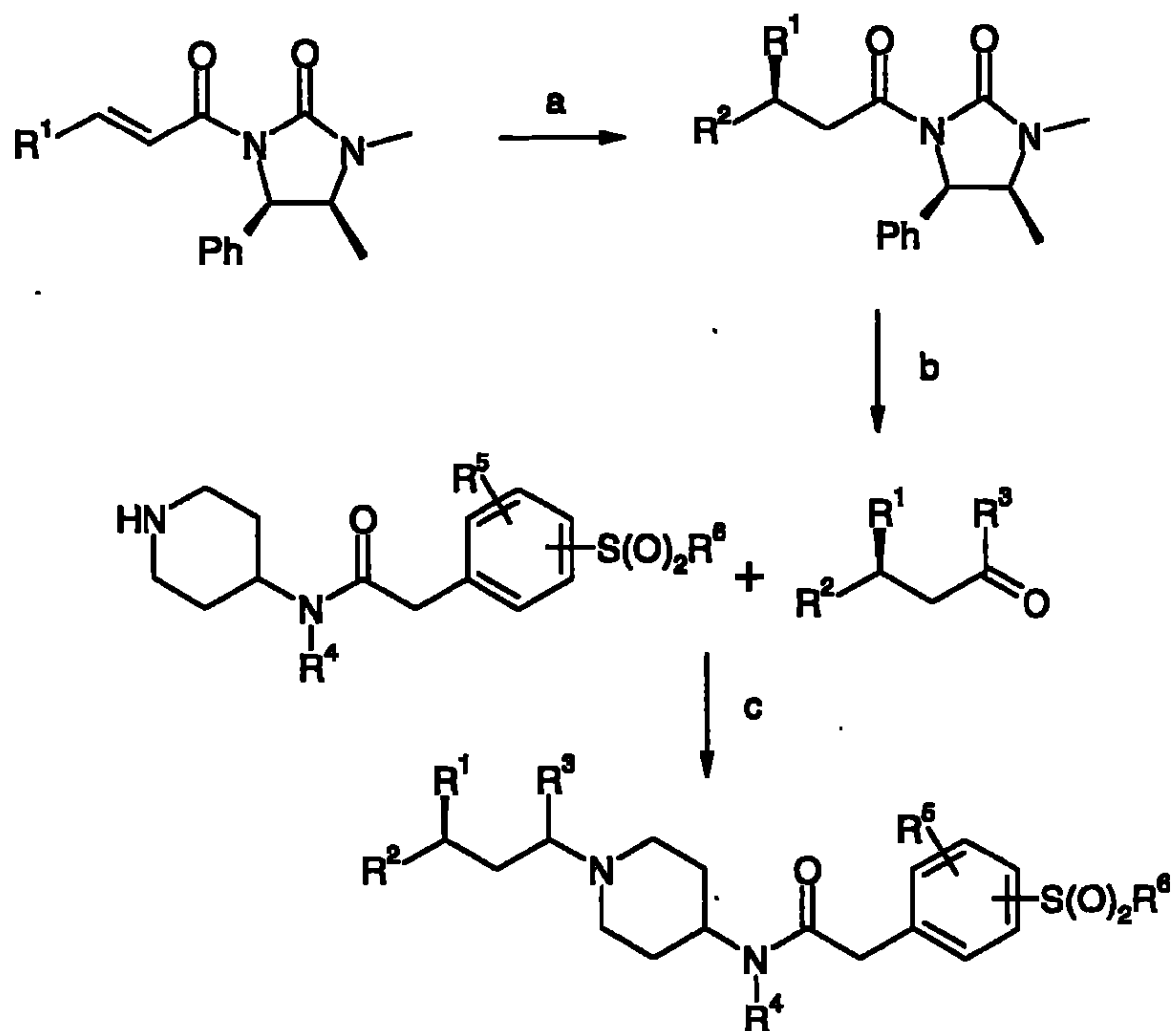
c) Bromuro de alilo, base (por ejemplo LDA)

d) O_3 luego Me_2S

e) (i) R^3MgBr (ii) Oxidación

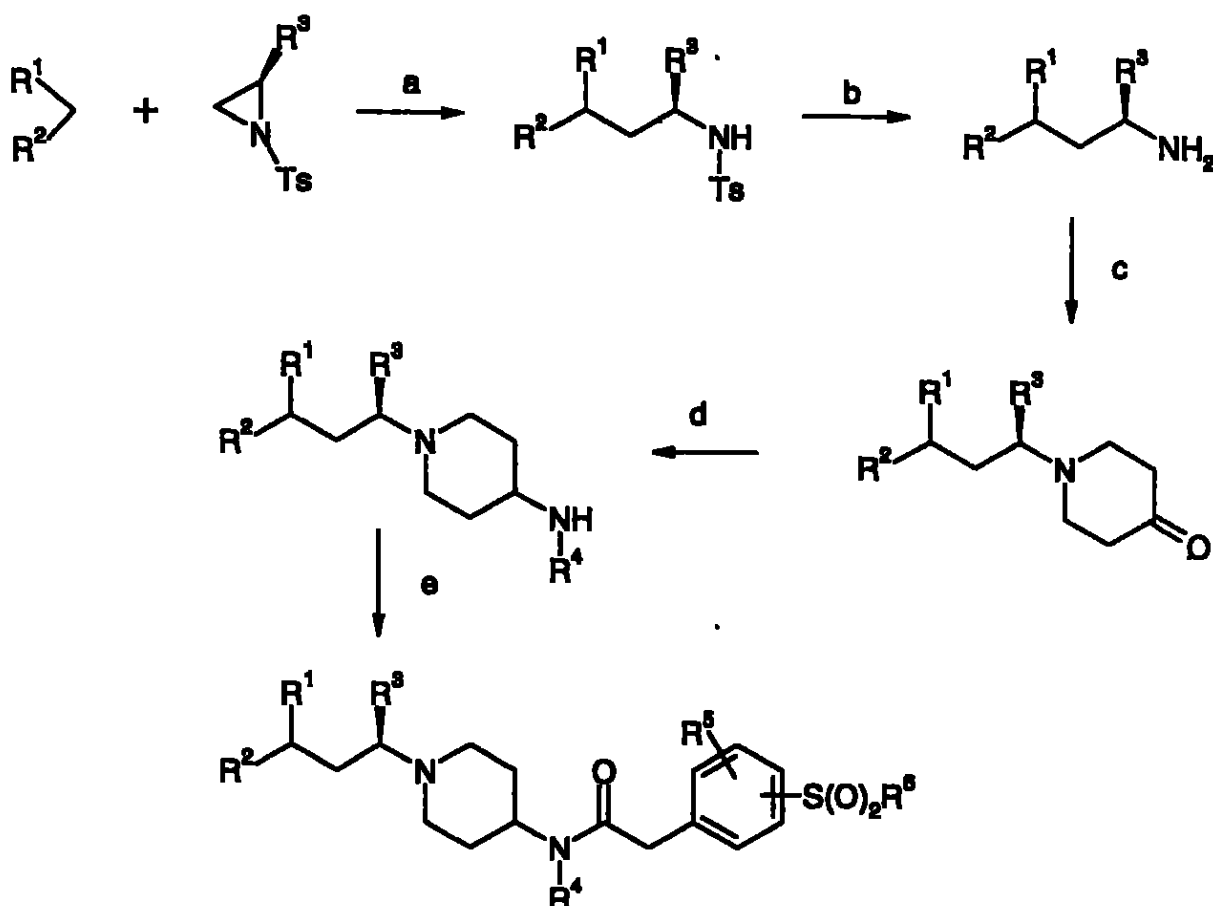
f) Aminación reductiva ($NaBH(OAc)_3$, $AcOH$)

117

114
NABESQUEMA 3**Condiciones****a) R²MgBr, Cul, TMEDA, n-Bu₂BOTf****b) Reducción-oxidación (para cuando R³ es H), o Reducción-oxidación luego****R³MgBr (para cuando R³ es alquilo) luego oxidación****c) Aminación reductiva (NaBH(OAc)₃, AcOH)**

NAB

129 115

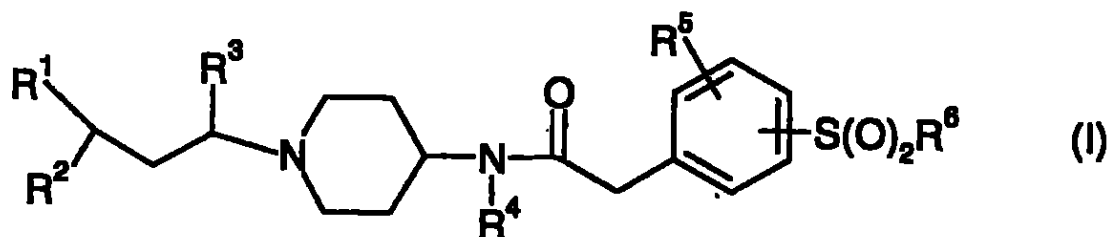
ESQUEMA 4**Condiciones**

- a) Base (por ejemplo LDA)
- b) Desprotección (por ejemplo HBr/AcOH)
- c) Yoduro de 1-metil-1-etil-4-oxopiperidinio, K_2CO_3
- d) Aminación reductiva (R^4NH_2 , $NaBH(OAC)_3$, AcOH)
- e) Formación de amida (ácido & agente de acoplamiento)

129

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en donde:

R^1 es fenilo {para-sustituido por: halógeno, hidroxilo, nitro, $S(O)_k$ (alquilo C_{1-8}), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH$ (alquilo C_{1-8}), $S(O)_2N$ (alquilo $C_{1-8})_2$, ciano, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-8}), N (alquilo $C_{1-8})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_{1-8}), $C(O)N$ (alquilo $C_{1-8})_2$, $C(O)$ [heterocíclico unido a N], CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-8}), $NHC(O)$ (alquilo C_{1-8}), $NHC(O)O$ (alquilo C_{1-8}), $NHS(O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $C(O)$ (alquilo C_{1-8}), CF_3 , OCF_3 , fenilo, heteroarilo, (alquilo C_{1-4})fenilo, (alquilo C_{1-4})heteroarilo, $NHC(O)$ fenilo, $NHC(O)$ heteroarilo, $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4})fenilo, $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4})heteroarilo, $NHS(O)_2$ fenilo, $NHS(O)_2$ heteroarilo, $NHS(O)_2$ (alquilo C_{1-4})fenilo, $NHS(O)_2$ (alquilo C_{1-4})heteroarilo, $NHC(O)NH$ (alquilo C_{1-8}), $NHC(O)NH$ (cicloalquilo C_{3-7}), $NHC(O)NH$ fenilo, $NHC(O)NH$ heteroarilo, $NHC(O)NH$ (alquilo C_{1-4})fenilo o $NHC(O)NH$ (alquilo C_{1-4})heteroarilo; en donde los grupos fenilo y heteroarilo precedentes son sustituidos de manera opcional por halógeno, hidroxilo, nitro, $S(O)_k$ (alquilo C_{1-4}), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH$ (alquilo C_{1-4}), $S(O)_2N$ (alquilo $C_{1-4})_2$, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)N$ (alquilo $C_{1-4})_2$, CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-4}),

12/12

$\text{NHC(O)}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4}), \text{NHS(O)}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4}), \text{C(O)}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4}), \text{CF}_3$ o OCF_3 ;

R^2 es fenilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales es sustituido de manera opcional por halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $\text{S(O)}_n(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, nitro, ciano o CF_3 ;

R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^4 es etilo, alilo o ciclopropilo;

R^5 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, $\text{S(O)}_m(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$, $\text{S(O)}_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{S(O)}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $\text{C(O)}\text{NH}_2$, $\text{C(O)}\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{C(O)}\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, CO_2H , $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{NHC(O)}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{NHS(O)}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{C(O)}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, CF_3 u OCF_3 ;

R^6 es alquilo C_{1-4} ;

k , m y n son, de manera independiente, 0, 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo;

siempre que:

- cuando R^3 y R^5 son ambos hidrogeno, R^4 es etilo, R^6 es para- $(\text{S(O)}_2\text{CH}_3)$ y R^2 es fenilo no sustituido entonces R^1 no es para-metoxi-fenilo, para-metil-fenilo, para-trifluorometil-fenilo o 3,4-diclorofenilo;
- cuando R^3 y R^5 son ambos hidrogeno, R^4 es etilo, R^6 es para- $(\text{S(O)}_2\text{CH}_3)$ y R^2 es fenilo no sustituido, pirid-2-ilo o pirid-4-ilo entonces R^1 no es para-cloro-fenilo; y,
- cuando R^3 y R^5 son ambos hidrogeno, R^6 es para- $(\text{S(O)}_2\text{CH}_3)$ y R^2 es meta-cloro-fenilo, fenilo no sustituido o tiofen-3-il entonces R^1 no es para-fluoro-fenilo.

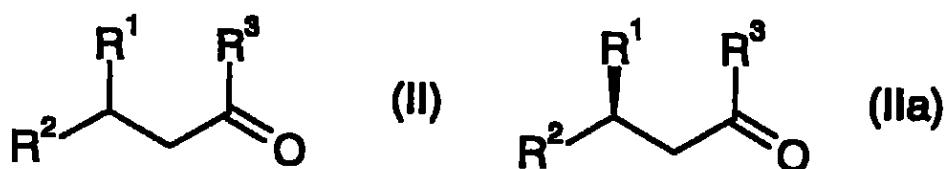
721

122
118

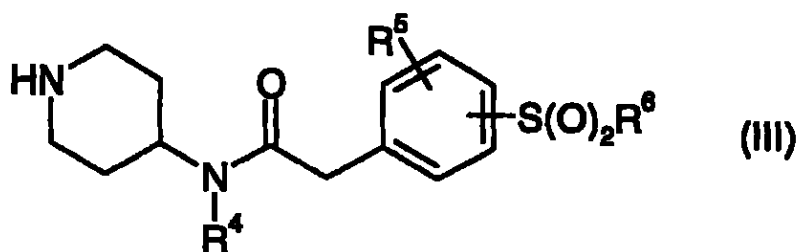
2. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1 en donde R¹ es fenilo {para-sustituido por: halógeno, S(O)_k(alquilo C₁₋₆), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₆), S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂, ciano, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, CO₂(alquilo C₁₋₆), NHC(O)(alquilo C₁₋₆), NHC(O)O(alquilo C₁₋₆), NHS(O)₂(alquilo C₁₋₆), NHC(O)fenilo, NHC(O)heteroarilo, NHC(O)(alquilo C₁₋₄)fenilo, NHC(O)(alquilo C₁₋₄)heteroarilo, NHS(O)₂fenilo, NHS(O)₂heteroarilo, NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄)fenilo, NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄)heteroarilo, NHC(O)NH(alquilo C₁₋₆), NHC(O)NH(cicloalquilo C₃₋₇), NHC(O)NHfenilo, NHC(O)NHheteroarilo, NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄)fenilo o NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄)heteroarilo; en donde los grupos fenilo y heteroarilo precedentes son sustituidos de manera opcional por halógeno, hidroxilo, nitro, S(O)_k(alquilo C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NHC(O)(alquilo C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄), C(O)(alquilo C₁₋₄), CF₃ u OCF₃}; y k es 2.
3. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1 en donde R² es fenilo, mono-fluorofenilo, difluorofenilo, mono-clorofenilo o mono-(alcoxi C₁₋₄)fenilo.
4. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1 en donde R³ es hidrógeno.
5. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1 en donde R⁴ es etilo.

122

6. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1 en donde R^5 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 u OCF_3 .
7. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1 en donde R^6 es alquilo C_{1-4} y en donde el grupo $S(O)_2R^6$ de la fórmula (I) está dispuesto en para al remanente de la estructura de la fórmula (I).
8. Un proceso para la preparación de un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, el proceso que comprende:
- a) la aminación reductiva de un compuesto de la fórmula (II) o (IIa):



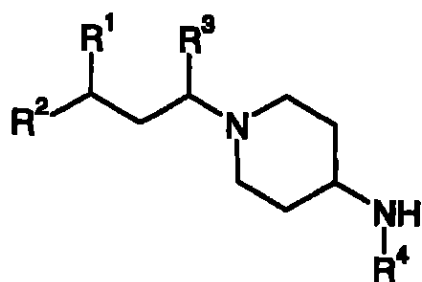
con un compuesto de la fórmula (III) :



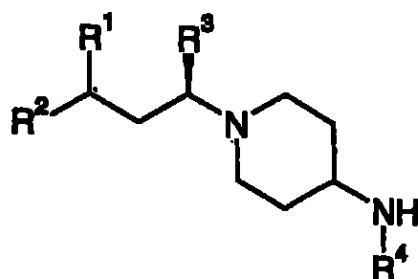
124
120

en la presencia de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (en donde Ac es $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$) y ácido acético, en un solvente apropiado a temperatura ambiente; o,

b) el acoplamiento de un compuesto de la fórmula (IV) o (IVa):

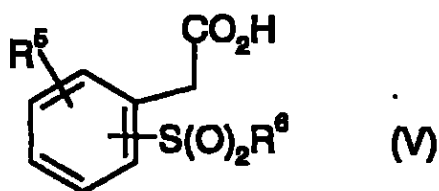


(IV)



(IVa)

con un compuesto de la fórmula (V):



(V)

en la presencia de un agente de acoplamiento apropiado, en la presencia de una base apropiada, en un solvente apropiado y a temperatura ambiente (por ejemplo 10 – 30 °C).

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo, y un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

124

12521

10. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo, para uso como un medicamento.
11. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo, en la manufactura de un medicamento para uso en terapia.

425

1262

APOSTILLA

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

REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

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

Este documento público

2. ha sido firmado por J.H. Ekserdjian
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Publico

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 21 de abril de 2004
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. Número G397963
9. Sello/estampilla
10. Firma: J. Ireland

Sello de la Oficina de Asuntos

Exteriores y del Commonwealth

Por el Secretario de Estado

Según mi mejor saber y entender, esta es una traducción fiel y completa de su original en Inglés de la cual se deja copia para futuras referencias.

Estalva Grigori
MARINA LUCIA ARCONEGAS A
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1625/88 ANULADA

126

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

225138
Alfonso Aréizaga
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
SOLIDARIDAD DEL TEXTO

2004 MAY 19 A 10:50

JEFE DE DELEGACIONES
BOGOTÁ D.C.

127
123

TRASPASO

Los suscritos

CUMMING, John

TUCKER, Howard

inventores de:

**"DERIVADOS DE PIPERIDINA Y SU USO COMO MODULADORES DE LA
ACTIVIDAD DEL RECEPTOR DE LA QUIMIOCINA (ESPECIALMENTE CCRS)**

transfiere a favor de :

AstraZeneca AB

(firmado)

John Cumming

Howard Tucker

Procedimiento Notarial

FIRMADO por

John Cumming y Howard Tucker en Wilmslow, Cheshire, Inglaterra ante mí, J.H.

Ekserdjian, Notario Público.


ARTHA LUCIA ARCHIBEGAS A
RADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
"RESOLUCION 1523/M INDIUST"

05/05/04

127

AstraZeneca
100544-1P60
128
124

ASSIGNMENT

The undersigned,

CUMMING, John
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)

We state as well that we 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.

John Cumming
John Cumming

SIGNED by the above named
John Cumming and
Howard Tucker
at Winslow, Cheshire,
England
Before me,
J. H. Aksef
J. H. AKSEFIAN, C.E.B.
Notary Public.

TRASPASO

abajo firmado

CUMMING, John
TUCKER, Howard

domiciliado en
AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Reino Unido

declarando bajo juramento ser único y verda-
dero inventores de.

DERIVADOS DE PIPERIDINA Y SU USO COMO MODULADORES DE LA
ACTIVIDAD DEL RECEPTOR DE LA QUIMIOCINA (ESPECIALMENTE CCR5)
Declarando asimismo que cedemos y

transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

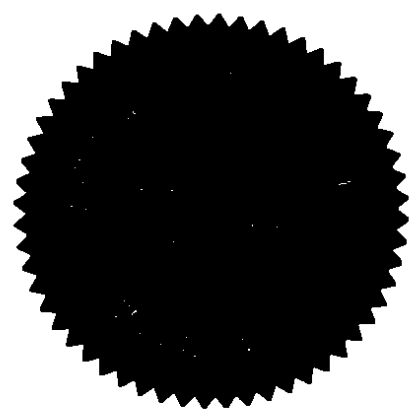
AstraZeneca AB

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.

Howard Tucker
Howard Tucker



128
126740

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by J H Elserdjlau
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

5. at London/à Londres
6. the/le 21 April 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 G397963

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.

729

RECEIVED

2004

2004

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] 51
- ◆ 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°	04-043371
	Solicitud internacional	PCT/SE02/02054
	Fecha inicio fase nacional	15/06/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	881
	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.

Cúmplase

Dado en Bogotá D C, 15 JUL 2004


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044