



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No.

04-94989

54 TÍTULO

Novedosas Heterociclimorfolino ureas como
antagonistas de CCR3"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 413/12 A61K31
A61K 31/17

71 SOLICITANTE

Glaxo Group Limited

DOMICILIO

Middlesex, Inglaterra

74 APODERADO

Alicia Horeda Ricuarte
TP 53215

22 BOGOTÁ, D. C.,

codigo 231
23 sep 2004

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación: 04094987 00000000 Folios: 246
Fecha (IMP): 2004-09-23 17:21:50
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
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

S LICITANTE
(71)

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED

Dirección: Glaxo Wellcome House,
Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex
UB6 0NN, Inglaterra.Nacionalidad o Domicilio: Middlesex,
Inglaterra.

Lugar de Constitución: Inglaterra y Gales.

Teléfono: 3284270 Fax: 8069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

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

Teléfono: 3284270 Fax: 8069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: ANCLIFF, Rachael Ann; COOK, Caroline, Mary; ELDRED, Collin,
David; GORE, Paul, Martin; HARRISON, Lee, Andrew; HAYES, Martin, Alistair;
HODGSON, Simon, Teanby; JUDD, Duncan, Bruce; KEELING, Suzanne,
Elaine; LEWELL, Xiao, Qing; MILLS, Gall; ROBERTSON, Graeme, Michael;
SWANSON, Stephen; WALKER, Andrew, John y WILKINSON, Mark.Dirección: GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire
SG1 2NY, Gran Bretaña.

Nacionalidad o Domicilio: Gran Bretaña.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/03335Fecha: 27/03/03Publicación Internacional No. WO 03/082861 A2Fecha: 09/10/03

⑥

Título (54)

"NOVEDOSAS HETEROCICLILMORFOLINO UREAS COMO
ANTAGONISTAS DE CCR3"

ver folio 266

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 413/12 // A61K31/5375 // A61K31/17

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB
GB

(32) Fecha

28/03/02
24/01/03

(31) Número de Solicitud

0207434.2
0301608.6

⑨

Comprobante de Pago No. 04 - 74.990Fecha: 22-09-04

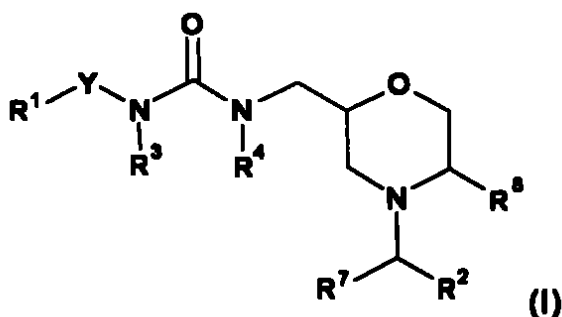
⑩

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 examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por 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.

⑪

FIGURA CARACTERISTICA:



⑫

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

2

Superintendencia y Control
Radacion : 04094909 00000000 Folia: 246
Fecha (MB): 2004-09-23 17:21:50
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

MIT : 890176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 74,990
FECHA : SEPTIEMBRE 22 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	24585990	22/09/2004	18,196,000.

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

3

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Código 231

3

4

CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don Peter John GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "GLAXO GROUP LIMITED", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número 305979, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don Peter John GIDDINGS está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 30 de enero de 2008, una copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintiseis de agosto del año dos mil cuatro.

COMO NOTARIA DENTRO DE DEL CIRCULO
DE NOTARIA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME TRAYENDO A LA VISTA

07 SET 2004

PABLO HERNANDEZ DAVILA
NOTARIO ()

Martin Emil BUCHNER
Notario Público de Londres, Inglaterra



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 Martin E. Buchner

Notary Public

3. The Said Notary Public

Notary Public

Certified/Attesté
6. the/le 26 August 2004

PAULO A. LLORENTE

NOTARY PUBLIC

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 G499865

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: M. Monaghan



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. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

TA
AL
des
repr
adm
trám.
elect.
don
indica
recurs.
descrip
solici
instaura
parc
impu
determ
y valore
cualesqui
las medid
de nuestr
oposición,
quedan fac
demandante
sean comp
árbitros, des
demás facult
presente dec
cuanto di
cualesqui
de
beneficio.

Asimismo
LLORENTE y/o
SANTAMARIA
solicitar en la
protocolización c
poder que cualq
nuestro.

Dado y firmado

Los abajo firmados, GLAXO GROUP LIMITED, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra y Gales..

con domicilio en Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Inglaterra

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

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, 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 ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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.

Dado y firmado

The undersigned, GLAXO GROUP LIMITED, a corporation organized and existing under the laws of England and Wales.

domiciled at Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Great Britain

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

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, 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 for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, 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 as 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 ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 23 AUG 2004

Peter John GIDDINGS as Attorney and
Authorised Officer

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-02-440
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, Documento escrito en inglés y en español.

Notarización del documento es español.

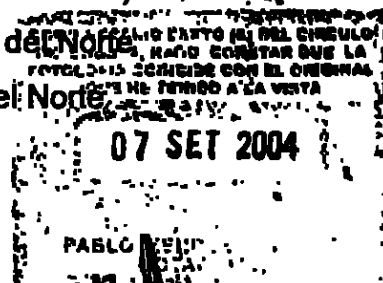
Hay un sello rojo sobre una cinta verde.

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 Martin E Buchner
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público



CERTIFICADO

- | | |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 5. en Londres 7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth 8. Número G499865 9. Sello/Estampilla Sello de la Oficina de Asuntos | <ol style="list-style-type: none"> 6. el 26 de agosto de 2004. 10. Firma: (ilegible) M. Monaghan |
|---|---|

TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION 2177


 ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258650
Anaya Escobedo
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET 12 P 12:12

OFICINA DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

PABLO MENDEZ
NOTARIO

01 SET 2004

TO DEL CIRCULO
COMPARAR QUE LA
CON EL ORIGINAL
A LA VISTA

Exteriores y del Commonwealth

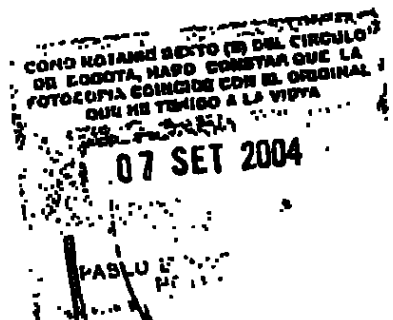
Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse en la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO





FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Stryni
Technologies S.A.
Bogotá, Colombia - República de Colombia

Expediente No		01094989	No de Folio
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA ✓	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Ate Final

8

folios 9 y 10
extracto.

folios 11 y 12
tarjetas.

9

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente AXP/PG4784	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP 03/03335	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27/03/2003	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 28/03/2002
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 5 hojas.

☐ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I).

3. ☒ Falta unidad de invención (ver Recuadro II).

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

DERIVADOS DE MORFOLINIL-UREA PARA USO DEL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☐ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/03335

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D413/12 C07D271/06 C07D307/34 C07D231/12 C07D25704
C07D253/06 C07D333/38 A61P29/00

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 C07D A61P

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

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

EPO-Interno, Dato WPI, PAJ, Dato CHEM ABS

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 02 26723 A (HARRISON LEE ANDREW, JUDD DUNCAN BRUCE (GB); GLAXO GROUP LTD (GB);) 4 de Abril de 2002 (2002-04-04) RN-Caplus-Nr: 408303-12-8; 408303-51-5 408304-00-7; 408304-63-2 página 1, línea 2 – página 1, línea 11; reivindicaciones	1-12, 20-25
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, No. 544 (c-1004), 13 de Noviembre de 1992 (1992-11-13) & JP 04 208267 A (MITSUI PETROCHEM IND LTD; OTHERS: 01), 29 de Julio de 1992 (1992-07-29) RN-Caplus: 145820-60-6 resumen	1, 2, 4-12
A	US 5 919 776 A (HAGMANN WILLIAM K ET AL) 6 de Julio de 1999 (1999-07-06) columna 3, línea 23 –columna 3, línea 32; reivindicaciones; ejemplos	1-25

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

* Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

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

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

23 de Junio de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

30.09.03

Nombre y dirección del correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Schmid, A

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 1992)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/EP 03/03335**Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del ítem 1 de la primera hoja)**

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

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

Aunque la reivindicación 24 esta dirigida a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/ la composición.
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
ver INFORMACIONAL ADICIONAL hoja PCT/ISA/210
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

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

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

VER HOJA ADICIONAL

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☒ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:
1-25

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.

INFORMACION ADICIONAL DE PC/ISA/ 210

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

- 1. reivindicaciones: 1-25**
compuestos de acuerdo con la fórmula (I), proceso o preparación, uso y composición farmacéutica
- 2. reivindicación: 26**
compuestos específicos de morfolinil útiles como intermediarios
- 3. reivindicación: 27**
compuestos derivados heterocíclicos útiles como intermediarios

**Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/03335**

13

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0226723 A	04-04-2002	AU 9014601 A	08-04-2002
		BR 0114321 A	01-07-2003
		CA 2423305 A1	04-04-2002
		CZ 20031194 A3	13-08-2003
		EP 1324991 A1	09-07-2003
		WO 0226723 A1	04-04-2002
		NO 20031443 A	26-05-2003
JP 04208267 A	29-07-1992	JP 3087763 B2	11-09-2000
US 5919776 A	06-07-1999	AU 5812498 A	17-07-1998
		WO 9827815 A1	02-07-1998

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AXP/PG4784	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/03335	International filing date (day/month/year) 27/03/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28/03/2002
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 05 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

MORPHOLINYL-UREA DERIVATIVES FOR USE OF THE TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/03335

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D413/12 C07D271/06 C07D307/34 C07D231/12 C07D257/04
C07D253/06 C07D333/38 A61P29/00

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)

IPC 7 C07D A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02 26723 A (HARRISON LEE ANDREW ; JUDD DUNCAN BRUCE (GB); GLAXO GROUP LTD (GB);) 4 April 2002 (2002-04-04) RN-Caplus-Nr: 408303-12-8; 408303-51-5: 408304-00-7; 408304-63-2 page 1, line 2 - page 1, line 11; claims	1-12, 20-25
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 544 (C-1004), 13 November 1992 (1992-11-13) & JP 04 208267 A (MITSUI PETROCHEM IND LTD; OTHERS: 01), 29 July 1992 (1992-07-29) RN-Caplus: 145820-60-6 abstract	1, 2, 4-12
A	US 5 919 776 A (HAGMANN WILLIAM K ET AL) 6 July 1999 (1999-07-06) column 3, line 23 - column 3, line 32; claims; examples	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier document but published on or after the International filing date

"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

23 June 2003

Date of mailing of the International search report

30.09.03

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patenteen 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Schmid, A.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/03335

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)(e) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 24 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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(e).

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:

see additional sheet

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.:

1-25

Remark on Protest

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

20

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-25

compounds according to formula (I), process or preparation,
use and pharmaceutical composition

2. claim: 26

specific morpholinyl compounds useful as intermediates

3. claim: 27

heterocyclic derived compounds useful as intermediates

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03335

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0226723	A	04-04-2002	AU 9014601 A	08-04-2002
			BR 0114321 A	01-07-2003
			CA 2423305 A1	04-04-2002
			CZ 20031194 A3	13-08-2003
			EP 1324991 A1	09-07-2003
			WO 0226723 A1	04-04-2002
			NO 20031443 A	26-05-2003
JP 04208267	A	29-07-1992	JP 3087763 B2	11-09-2000
US 5919776	A	06-07-1999	AU 5812498 A	17-07-1998
			WO 9827815 A1	02-07-1998

10

27

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional

9 de Octubre de 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 03/082861 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 413/12
271/06, 307/34, 231/12, 257/04, 253/06, 333/38, A61P
29/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP03/03335

(22) Fecha de Registro Internacional: 27 de Marzo de 2003
(27.03.2003)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:

0207434.2 28 de Marzo de 2002 (28.03.2002) GB
0301608.6 24 de Enero de 2003 (24.01.2003) GB(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto
Estados Unidos de América): GLAXO GROUP LIMITED
[GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue,
Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

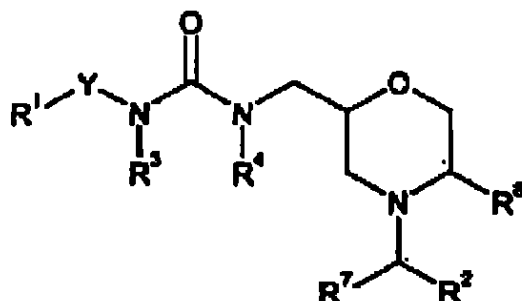
(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (para los Estados Unidos de
América únicamente): ANCLIFF, Rachael Ann [GB/GB];
GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY (GB). COOK, Caroline, Mary
[GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). ELDRED, Collin,
David [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). GORE, Paul,
Martin [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). HARRISON,
Lee, Andrew [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood
Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). HAYES,
Martin, Allstair [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels
Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).
HODGSON, Simon, Teanby [GB/GB]; GlaxoSmithKline,
Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
(GB). JUDD, Duncan, Bruce [GB/GB]; GlaxoSmithKline,
Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
(GB). KEELING, Suzanne, Elaine [GB/GB];
GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY (GB).LEWELL, Xiao, Qing [GB/GB]; GlaxoSmithKline,
Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
(GB). MILLS, Gail [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels
Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).
ROBERTSON, Graeme, Michael [GB/GB];
GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY (GB). SWANSON, Stephen
[GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). WALKER,
Andrew, John [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood
Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).
WILKINSON, Mark [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels
Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).(74) Agente: GIDDINGS, Peter, John; GlaxoSmithKline,
Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West
Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).(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, 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
euroasiática (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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, SL, TR)
patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— sin reporte de búsqueda internacional y para ser publicado con
la bajo el recibido de este reporte.Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a
"Las Notas Gulas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen
al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "NOVEDOSOS COMPUESTOS"



(I)

(57) Resumen: Compuestos de fórmula (I) en donde: R1
representa heteroarilo sustituido o no sustituido; y
representa $-(CR^{na}R^{nb})_n-$; Rna y Rnb son cada uno
independientemente hidrógeno o alquilo C1-6; n es un
entero de 0 a 5; R2 representa arilo sustituido o no
sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; R3 y R4
cada uno independientemente representa hidrógeno o
alquilo C1-6; R7 representa hidrógeno o alquilo C1-6; R8
representa hidrógeno o alquilo C1-6; y sales y solvatos del
mismo; son antagonistas CCR3 y son indicados para ser
útiles en terapia.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
9 October 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/082861 A2(51) International Patent Classification⁷: C07D 413/12,
271/06, 307/34, 231/12, 257/04, 253/06, 333/38, A61P
29/00

(21) International Application Number: PCT/EP03/03335

(22) International Filing Date: 27 March 2003 (27.03.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0207434.2 28 March 2002 (28.03.2002) GB
0301608.6 24 January 2003 (24.01.2003) GBLEWELL, Xiao, Qing [GB/GB]; GlaxoSmithKline,
Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1
2NY (GB). MILLS, Gail [GB/GB]; GlaxoSmithKline,
Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1
2NY (GB). ROBERTSON, Graeme, Michael [GB/GB];
GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY (GB). SWANSON, Stephen
[GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Steve-
nage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). WALKER, Andrew,
John [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). WILKINSON,
Mark [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).(74) Agent: GIDDINGS, Peter, John; GlaxoSmithKline, Cor-
porate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West
Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO
GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House,
Berkley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

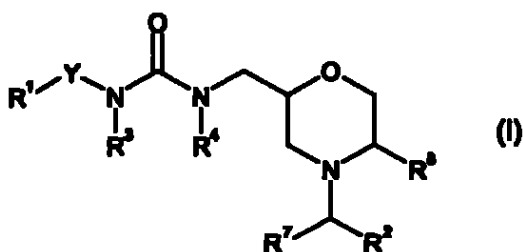
(73) Inventors/Applicants (for US only): ANCLIFF, Rachael,
Ann [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). COOK,
Caroline, Mary [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels
Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).
ELDRED, Colin, David [GB/GB]; GlaxoSmithKline,
Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
(GB). GORE, Paul, Martin [GB/GB]; GlaxoSmithK-
line, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire
SG1 2NY (GB). HARRISON, Lee, Andrew [GB/GB];
GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hert-
fordshire SG1 2NY (GB). HAYES, Martin, Alistair
[GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Steve-
nage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). HODGSON, Simon,
Timothy [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). JUDD, Duncan,
Bruce [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). KEELING,
Suzanne, Elaine [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels
Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EG, 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, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that reportFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/082861 A2

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS

(57) Abstract: Compounds of formula (I) wherein: R1 represents
substituted or unsubstituted heteroaryl; Y represents -(CR^aR^b)_n-;
R^a and R^b are each independently hydrogen or C1-6alkyl; n is an
integer from 0 to 5; R2 represents unsubstituted or substituted aryl
or unsubstituted or substituted heteroaryl; R3 and R4 each indepen-
dently represent hydrogen or C1-6alkyl; R7 represents hydrogen or
C1-6alkyl; R8 represents hydrogen or C1-6alkyl; and salts and sol-
vates thereof, are CCR3 antagonists and are thus indicated to be use-
ful in therapy.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

21

Referencia Solicitantes o agentes AXP/PG4784	SI SE REQUIERE ACCION POSTERIOR	Ver Notificación de Transmisión de Informe de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)																								
Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/03335	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27.03.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 28.03.2002																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC , C07D413/12																										
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED																										
1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de _____ páginas.																										
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="width: 5%;">I</td> <td style="width: 5%;">☒</td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>☐</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>☒</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>☐</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td>☒</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>VI</td> <td>☐</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>VII</td> <td>☐</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>VIII</td> <td>☐</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			I	☒	Bases del reporte	II	☐	Prioridad	III	☒	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial	IV	☐	Falta de unidad de invención	V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación	VI	☐	Ciertos documentos citados	VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional	VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
I	☒	Bases del reporte																								
II	☐	Prioridad																								
III	☒	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial																								
IV	☐	Falta de unidad de invención																								
V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación																								
VI	☐	Ciertos documentos citados																								
VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 30.09.2003	Fecha de terminación de este reporte 30.04.2004																									
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar European Patent Office D-80298 Munich Tel. No. +49 89 2399-0 Tx:523656 epmu d Fax No. +49 89 2399-4465		Funcionario autorizado Schmid, A Teléfono No. +49 89 2399-8591																								

25

22

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-103 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-27 como se presentaron originalmente

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

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

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

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

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

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, Hojas:

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

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

86

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

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

☐ toda la solicitud internacional.

☒ las reivindicaciones No. 24, 26, 27

Porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación No. 24 se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):
Ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican 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 informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 26, 27

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

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

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

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones 3-13-25
	No:	Reivindicaciones 1, 2, 4-12
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones 1, 25
	No:	Reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones 1-23, 25
	No:	Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

Ver hoja separada

24

Re Item III

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

La reivindicación 24 se relaciona con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Afirmación razonada de conformidad con la Regla 66.2(a)(ii) respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

- 1) PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 544 (C-1004), 13 de noviembre de 1992 (1992-11-13) & JP 04 208267 A (MITSUI PETROCHEM IND LTD; OTROS: 01), 29 de julio de 1992 (1992-07-29) [D1] que se relaciona con un problema diferente revela compuestos /RN-Caplus-Nr. 145820-60-6 (cf. también el párrafo "material nuevo" del resumen) que destruye la novedad de las reivindicaciones presentes 1, 2 y 4-12.

Por lo tanto, la materia objeto de las presentes reivindicaciones 1, 2 y 4-12 no es novedosa con respecto al Artículo 33(2) PCT.

- 2) US-A-5,919776 [D2] que también se relaciona con moduladores de receptores de quimoquina revela derivados de aminoquinolina donde los sustituyentes del residuo de la amina pueden formar un anillo morfolino. Sin embargo, la combinación estructural de una estructura heterocíclica y un residuo morfolino separada por un grupo urea no se revela en D2.

Ya que no fue posible predecir que los compuestos con dicha estructura que es bastante diferente de la conocida de hecho mostrarían propiedades enlazantes CCR3 como el solicitante podría demostrar (cf. páginas presentes 34-37) la novedosa materia objeto buscada también comprende un paso inventivo según el Artículo 33(3) PCT.

- 3) Para la evaluación de la presente reivindicación 24 sobre la pregunta de si

28

es aplicable industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT.

La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones de un compuesto conocido para un primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

- 4) WO-A-02 26723, que es un documento intermedio y ningún documento bajo el Artículo 33(2) PCT, revela compuestos como tales y un uso de ellos que son casi todos rechazados en la reivindicación 1. Sin embargo, los RNs según se indica en el reporte de búsqueda aún destruyen la novedad de las reivindicaciones indicadas.
- 5) Se debe citar a D2 que es una técnica anterior relevante en la descripción de acuerdo con la Regla 5(1)(a)(ii) PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Article 36 and Rule 70)

26

Applicant's or agent's file reference AXP/PG4784		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/18)	
International application No. PCT/EP 0303335	International filing date (day/month/year) 27.03.2003	Priority date (day/month/year) 28.03.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D413/12			
Applicant GLAXO GROUP LIMITED et al. -			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets. 3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the opinion - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 30.09.2003		Date of completion of this report 30.04.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80299 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485		Authorized Officer Schmid, A Telephone No. +49 89 2399-8591 	

30

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/03335**

27

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*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 since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).*)

Description, Pages

1-103 as originally filed

Claims, Numbers

1-27 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

31

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/03335**

18

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 24,26,27

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 24 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ 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 the said claims Nos. 26,27

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

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)	Yes: Claims	3,13-25
	No: Claims	1,2,4-12
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-25
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-23,25
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

32

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 24 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- 1) PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 544 (C-1004), 13 November 1992 (1992-11-13) & JP 04 208267 A (MITSUI PETROCHEM IND LTD;OTHERS: 01), 29 July 1992 (1992-07-29) [D1] which concerns a different problem discloses a compounds /RN-Caplus-Nr. 145820-60-6 (cf. also paragraph "new material" of abstract) which is novelty destroying for the present claims 1, 2 and 4-12.

Therefore the subject-matter of present claims 1, 2 and 4-12 is not novel with respect to Article 33(2) PCT.

- 2) US-A-5,919,776 [D2] which also concerns modulators of chemokine receptors discloses aminoquinoline derivatives where the substituents at the amino residue may form a morpholine ring. However, the structural combination of a heterocyclic structure and a morpholino residue separated by an urea group is not disclosed in D2.

Since it was not predictable that compounds with such a structure which is quite different from the known one would in fact exhibit CCR3-binding properties as could be proved by the applicant (cf. present pages 34-37) the novel, searched subject-matter also involves an inventive step pursuant to Article 33(3) PCT.

- 3) For the assessment of the present claim 24 on the question whether it is

30

industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

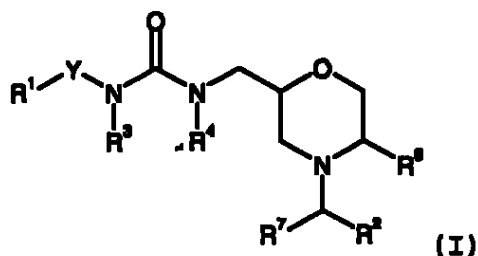
- 4) WO-A-02 26723, which is an intermediate document and no document under Article 33(2) PCT, discloses compounds as such and a use thereof which are nearly all disclaimed from claim 1. However, the RN's as indicated in the search report are still novelty destroying for the indicated claims.
- 5) D2 which is a relevant prior art has to be cited in the description in accordance to Rule 5(1)(a)(ii) PCT.

31

NOVEDOSAS HETEROCICLILMORFOLINO UREAS COMO ANTAGONISTAS DE CCR3

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuestos de fórmula (I):



5 en la que:

R^1 representa heteroarilo sustituido o no sustituido;

Y representa $-(CR_{m_1}R_{m_2})_n-$;

Cada uno de R_{m_1} y R_{m_2} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

10 n es un número entero de 0 a 5;

R^2 representa arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

Cada uno de R^3 y R^4 representa independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

15 R^5 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^6 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

y sales y solvatos de los mismos;

son antagonistas CCR3 y, de esta forma, se indica que son útiles en terapia.

20

32

**NOVEDOSAS HETEROCICLILMORFOLINO UREAS COMO
ANTAGONISTAS DE CCR3**

Esta invención se refiere a nuevos compuestos, a
5 procedimientos para su preparación, a formulaciones
farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia.

La inflamación es una respuesta primaria a lesiones
tisulares o a invasiones microbianas y se caracteriza por la
adhesión de leucocitos al endotelio, diapédesis y activación
10 dentro del tejido. La activación de leucocitos puede
ocasionar la generación de especies de oxígeno tóxicas
(tales como anión superóxido) y la liberación de productos
granulados (tales como peroxidasas y proteasas). Los
leucocitos circulantes incluyen neutrófilos, eosinófilos,
15 basófilos, monocitos y linfocitos. Las diferentes formas de
inflamación implican diferentes tipos de leucocitos
infiltrantes, estando regulado el perfil particular por el
perfil de moléculas de adhesión, de citoquinas y de
expresión de factores quimiotácticos dentro del tejido.

20 La principal función de los leucocitos es defender al
huésped de organismos invasores, tales como bacterias y
parásitos. Una vez que un tejido está lesionado o
infectado, tiene lugar una serie de acontecimientos que
causan el reclutamiento local de leucocitos desde la

25

36

circulación al interior del tejido afectado. El reclutamiento de leucocitos se controla para permitir la destrucción ordenada y la fagocitosis de células extrañas o muertas, seguido de la reparación del tejido y de la
5 resolución del infiltrado inflamatorio. Sin embargo, en estados inflamatorios crónicos, el reclutamiento a menudo es inapropiado, la resolución no se controla de forma adecuada y la reacción inflamatoria origina la destrucción del tejido. Cada vez hay más indicios de que la inflamación
10 bronquial característica del asma representa una forma especializada de inmunidad mediada por células, en la que productos de citoquinas, tales como IL-4 e IL-5, liberados por linfocitos T-adyuvantes 2 (Th2), dirigen la acumulación y activación de granulocitos, en particular eosinófilos y,
15 en menor extensión, basófilos. Mediante la liberación de proteínas básicas citotóxicas, mediadores pro-inflamatorios y radicales de oxígeno, los eosinófilos generan lesiones en la mucosa e inician mecanismos que subyacen a la hiperreactividad bronquial. Por lo tanto, es probable que
20 el bloqueo del reclutamiento y la activación de células Th2 y eosinófilos tenga propiedades antiinflamatorias en el asma. Además, los eosinófilos se han implicado en otros tipos de enfermedades tales como rinitis, eccema, síndrome del intestino irritado e infecciones parasitarias.

Las quimioquinas son una gran familia de pequeñas proteínas que participan en el tráfico y reclutamiento de leucocitos (como revisión, véase Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998)). Estas se liberan por una amplia 5 diversidad de células y actúan atrayendo y activando diversos tipos celulares, incluyendo eosinófilos, basófilos, neutrófilos, macrófagos, linfocitos T y B. Hay dos familias principales de quimioquinas, quimioquinas CXC- (α) y CC- (β), clasificadas de acuerdo con la separación de 10 dos restos de cisteína conservados cerca del extremo amino de las proteínas quimioquinas. Las quimioquinas se unen a receptores específicos de la superficie celular que pertenecen a la familia de proteínas de siete dominios transmembrana acopladas a la proteína G (como revisión, 15 véase Luster, 1998). La activación de receptores de quimioquina produce, entre otras respuestas, un aumento del calcio intracelular, cambios en la forma celular, una mayor expresión de moléculas de adhesión celular, desgranulación y promoción de la migración celular (quimiotaxis).

20 Hasta la fecha, se han identificado varios receptores de quimioquina CC y tiene una importancia particular para la presente invención el receptor-3 de quimioquina CC (CCR-3), que se expresa predominantemente en eosinófilos y también en basófilos, células cebadas y células Th2. Se

sabe que las quimioquinas que actúan en CCR-3, tales como RANTES, MCP-3 y MCP-4, reclutan y activan los eosinófilos. Son de un interés particular la eotaxina y la eotaxina-2, que se unen específicamente a CCR-3. La localización y función de las quimioquinas CCR-3 indican que desempeñan un papel central en el desarrollo de enfermedades alérgicas tales como el asma. De esta forma, CCR-3 se expresa específicamente en todos los tipos celulares principales implicados en respuestas alérgicas inflamatorias. Las quimioquinas que actúan en CCR-3 se generan en respuesta a estímulos inflamatorios y actúan reclutando estos tipos celulares en los sitios de inflamación, donde llevan a cabo su activación (por ejemplo, Griffiths y col., J. Exp. Med., 179, 881-887 (1994), Lloyd y col., J. Exp. Med., 191, 265-273 (2000)). Además, los anticuerpos monoclonales anti-CCR-3 inhiben completamente la interacción de la eotaxina con eosinófilos (Heath, H. y col., J. Clin. Invest. 99 (2), 178-184 (1997)), mientras que un anticuerpo para la quimioquina específica CCR-3, eotaxina, redujo tanto la hiperreactividad bronquial como la eosinofilia pulmonar en un modelo animal de asma (Gonzalo y col., J. Exp. Med., 188, 157-167 (1998)). De esta forma, muchas líneas de evidencia indican que es muy probable que los antagonistas del receptor CCR-3 tengan utilidad terapéutica para el

tratamiento de una serie de afecciones inflamatorias.

Además de un papel clave en los trastornos inflamatorios, las quimioquinas y sus receptores también desempeñan un papel en enfermedades infecciosas. Los 5 citomegalovirus de mamíferos, los virus del herpes y los poxvirus expresan homólogos de receptores de quimioquinas, que pueden activarse por quimioquinas CC humanas tales como RANTES y receptores MCP-3 (como revisión, véase Wells y Schwartz, Curr. Opin. Biotech., 8, 717-748, 1997). Además, 10 los receptores de quimioquina humanos, tales como CXCR-4, CCR-5 y CCR-3, pueden actuar como co-receptores para la infección de células de mamífero por microbios tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). De esta forma, los antagonistas de receptores de quimioquinas, 15 incluyendo los antagonistas de CCR-3, pueden ser útiles en el bloqueo de la infección de células que expresan CCR-3 por VIH o en la prevención de la manipulación de respuestas celulares inmunes por virus tales como citomegalovirus.

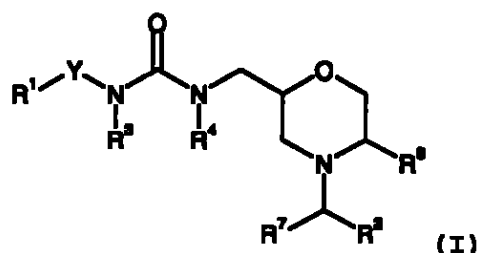
La publicación de la solicitud de patente 20 internacional número WO 01/24786 (Shionogi & Co. Ltd.) describe ciertos derivados de arilo y heteroarilo para tratar la diabetes. El documento WO 00/69830 (Torrey Pines Institute for Molecular Studies) describe ciertos compuestos diazacíclicos, y bibliotecas que los contienen,

para la investigación biológica. El documento WO 00/18767 (Neurogen Corporation) describe ciertos derivados de piperazina como antagonistas del receptor D4 de dopamina. La patente de Estados Unidos 6.031.097 y el documento 5 99/21848 (Neurogen Corporation) describen ciertos derivados de aminoisoquinolina como ligandos del receptor de dopamina. El documento WO 99/06384 (Recordati Industria Chimica) describe derivados de piperazina útiles para el tratamiento de la disfunción neuromuscular del tracto 10 urinario inferior. El documento WO 98/56771 (Schering Aktiengesellschaft) describe ciertos derivados de piperazina como agentes antiinflamatorios. El documento WO 97/47601 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd.) describe ciertos compuestos heterocíclicos condensados como 15 agentes bloqueantes del receptor D de dopamina. El documento WO 96/39386 (Schering Corporation) describe ciertos derivados de piperidina como antagonistas de neuroquinina. El documento WO 96/02534 (Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH) describe ciertas piperazina 20 tiopiridinas útiles para combatir bacterias del género Helicobacter. El documento WO 95/32196 (Merck Sharp & Dohme Limited) describe ciertos derivados de piperazina, piperidina y tetrahidropiperidina como antagonistas de 5-HT1D-alfa. La patente de Estados Unidos 5.389.635 (E.I. Du

Pont de Nemours and Company) describe ciertos imidazoles sustituidos como antagonistas de angiotensina-II. La publicación de la solicitud de patente europea número 0 306 440 (Schering Aktiengesellschaft) describe ciertos 5 derivados de imidazol como agentes cardiovasculares.

Ahora se ha descubierto un nuevo grupo de compuestos que son antagonistas de CCR-3. Estos compuestos bloquean la migración/quimiotaxis de los eosinófilos y, de esta forma, poseen propiedades antiinflamatorias. Por lo tanto, estos 10 compuestos pueden tener un efecto terapéutico beneficioso, especialmente para proporcionar protección frente a las lesiones tisulares inducidas por eosinófilos, basófilos, células cebadas y células Th2 en enfermedades en las que están implicados tales tipos celulares, particularmente en 15 enfermedades alérgicas, incluyendo, pero sin limitación, asma bronquial, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

De esta forma, de acuerdo con uno de los aspectos de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I):



20 en la que:

R¹ representa heteroarilo sustituido o no sustituido;

Y representa $-(CR_nR_m)_n-$;

Cada uno de R_n y R_m es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

n es un número entero de 0 a 5;

5 R' representa arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

Cada uno de R' y R'' representa independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R' representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

10 R'' representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

y sales y solvatos de los mismos;

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos;

N -{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}- N' -(piridin-
15 3-ilmetil)urea;

N -{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}- N' -[(6-metoxipiridin-3-il)metil]urea;

5-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino)carbonil]-amino)metil)nicotinamida;

20 N -{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}- N' -(1H-indol-5-ilmetil)urea;

N -{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}- N' -(1H-indol-4-ilmetil)urea;

N -{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}- N' -[(5-

- metilisoxazol-3-il)metil]urea;
- N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-(tien-2-ilmetil)urea;
- N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-(2-tien-
- 5 2-iletil)urea;
- N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-{(5-[(dimetilamino)metil]-2-furil)metil)urea;
- N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-{(3-metoxiisotiazol-5-il)metil]urea;
- 10 *N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-{(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]urea;
- N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-(1,3-tiazol-2-ilmetil)urea;
- N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-{(2-
- 15 metil-1,3-tiazol-4-il)metil]urea;
- 2-((((4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)amino)carbonil)-amino)-metil)--4-metil-1,3-tiazolo-5-carboxilato de metilo;
- N*-[(5-amino-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-*N'*-{[4-(3,4-
- 20 diclorobencil)-morfolin-2-il]metil]urea;
- N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)urea;
- N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-{(5-[(dimetilamino)-metil]tien-2-il)metil)urea;

- N -{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}- N' -(2-furilmetil)urea;
- N -{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}- N' -[(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)metil]urea;
- 5 N -{[3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il]metil}- N' -{[(2*S*)-4-(3,4-diclorobencil)-morfolin-2-il]metil}urea;
- N -{[(2*S*)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}- N' -[(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)metil]urea;
- N -{[(2*S*)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}- N' -[(4-
10 metil-1,3-tiazol-2-il)metil]urea;
- N -{[(2*S*)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}- N' -(1,3-tiazol-2-ilmetil)-urea, y;
- N -{[(2*S*)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}- N' -{[3-(4-metoxifenil)-isoxazol-5-il]metil}urea.
- 15 Los ejemplos del grupo heteroarilo, R^1 , incluyen benzofuranilo, bencimidazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, tiazolilo, tiofenilo, furanilo, pirazinilo, tetrazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y pirazolilo. Donde R^1 es heteroarilo sustituido,
- 20 los sustituyentes adecuados incluyen formamido; alquil C_{1-4} , morfolino; cicloalquil C_{3-4} , alquilo C_{1-4} ; cicloalquil C_{3-4} , alquilaminocarbonilo C_{1-4} ; arilo; alcoxicarbonil C_{1-4} , alquilo C_{1-4} ; alquil C_{1-4} , perhalo; alquil C_{1-4} , ciano; carboxi; $R^1R^1NC(O)-$, donde cada uno de R^1 y R^1 puede representar

42

independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o R^1 y R^2 pueden representar un grupo $-(CH_2)_p-$ en el que p es un número entero de 3 a 7 de forma que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se forme un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros cuyo anillo heterocíclico puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre N y O; cicloalquilaminocarbonilo C_{1-4} ; amino; alquilsulfonilamino C_{1-4} ; alquilcarbonilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} ; alcoxycarbonilo C_{1-4} ; heteroarilo no sustituido; heteroarilo sustituido con alquilo C_{1-4} , halo, alcoxi C_{1-4} o hidroxí; halo; alcoxi C_{1-4} ; nitro; alquilsulfonilo C_{1-4} ; hidroxí; alcoxi C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} ; alquiltio C_{1-4} ; (mono- y di- alquilo C_{1-4}) aminoalquilo C_{1-4} ; y alquilcarbonilamino C_{1-4} .

Cuando R^1 está sustituido con heteroarilo sustituido o no sustituido, los ejemplos de dicho grupo heteroarilo incluyen isoxazolilo, triazolilo y oxadiazolilo.

Adecuadamente, R^1 es bencimidazolilo no sustituido, benzofuranilo no sustituido, imidazolilo sustituido o no sustituido, piridilo sustituido o no sustituido, pirimidinilo sustituido o no sustituido, isoxazolilo sustituido o no sustituido, pirazinilo sustituido o no sustituido, tetrazolilo sustituido o no sustituido, triazolilo sustituido o no sustituido, pirazolilo sustituido o no sustituido, furanilo sustituido o no

46

sustituido, tiazolilo sustituido o no sustituido, tiofenilo sustituido o no sustituido, oxadiazolilo sustituido o no sustituido u oxazolilo sustituido o no sustituido.

5 Cuando R^1 es imidazolilo sustituido, los sustituyentes adecuados incluyen arilo y alquilo C_{1-4} .

Cuando R^1 es piridilo sustituido, los sustituyentes adecuados incluyen aminocarbonilo.

Cuando R^1 es pirimidilo sustituido, los sustituyentes
10 adecuados incluyen amino, hidroxil y alquilo C_{1-4} .

Cuando R^1 es isoxazolilo sustituido, los sustituyentes adecuados incluyen arilo, cicloalquil C_{1-4} , alquilaminocarbonilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alcoxicarbonilo C_{1-4} y $R^1R^2NC(O)-$ donde cada uno de R^1 y R^2 pueden representar
15 independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

Cuando R^1 es tetrazolilo sustituido, los sustituyentes adecuados incluyen alcoxicarbonil C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , cicloalquil C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , perhaloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} .

20 Cuando R^1 es triazolilo sustituido, los sustituyentes adecuados incluyen formamido, amino y alquilo C_{1-4} .

Cuando R^1 es oxadiazolilo sustituido, los sustituyentes adecuados incluyen perhaloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alcoxicarbonilo C_{1-4} , $R^1R^2NC(O)-$ donde cada uno

de R^5 y R^6 pueden representar independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o R^5 y R^6 pueden representar un grupo $-(CH_2)_p-$ en el que p es un número entero de 3 a 7 de forma que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se forme un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, teniendo dicho anillo heterocíclico un átomo de oxígeno; $R^5R^6NC(O)-$ donde cada uno de R^5 y R^6 puede representar independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o R^5 y R^6 pueden representar un grupo $-(CH_2)_p-$ en el que p es un número entero de 3 a 7 de forma que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se forme un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; cicloalquilaminocarbonilo C_{1-4} e isoxazolilo sustituido con alquilo C_{1-4} .

Cuando R^1 es pirazolilo sustituido, los sustituyentes adecuados incluyen alquilcarbonilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} .

Cuando R^1 es furanilo sustituido, los sustituyentes adecuados incluyen heteroarilo sustituido o no sustituido, carboxi; alcóxicarbonilo C_{1-4} ; $R^5R^6NC(O)-$ donde cada uno de R^5 y R^6 puede representar independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

Cuando R^1 es tiazolilo sustituido, los sustituyentes adecuados incluyen carboxi; alcóxicarbonilo C_{1-4} ; $R^5R^6NC(O)-$ donde cada uno de R^5 y R^6 puede representar independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

45

Cuando R^1 es tiofenilo sustituido, los sustituyentes adecuados incluyen carboxi; alcóxicarbonilo C_{1-4} , y $R^1R^2NC(O)-$ donde cada uno de R^3 y R^4 puede representar independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

- 5 Más adecuadamente, R^1 es 3-formamido-1,2,4-triazol-5-ilo, 5-trifluorometil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-(N,N-dietilaminometil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-etilaminometil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, furan-2-ilo, 4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)furan-2-ilo, 4-(3-metil-1,2,4-triazol-5-il)furan-2-ilo, 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)furan-2-ilo, imidazol-2-ilo, 1-metilimidazol-5-ilo, imidazol-4-ilo, 3-(ciclopropilmetilaminocarbonil)isoxazol-5-ilo, 3-(N-pirrolidinacarbonil)isoxazol-5-ilo, 4-
10 metoxicarboniloxazol-2-ilo, 4-etilaminocarboniloxazol-2-ilo, 4-ciclopropilmetilaminocarboniloxazol-2-ilo, 4-metilaminocarboniloxazol-2-ilo, 4-(N-pirrolidinacarbonil)oxazol-2-ilo, 4-iso-propilaminocarboniloxazol-2-ilo, 1-metilcarbonilpirazol-3-
20 ilo, piridín-4-ilo, piridín-2-ilo, piridín-3-ilo, 5-aminocarbonilpiridín-3-ilo, 4-aminopirimidin-5-ilo, 4-hidroxi-2-metilpirimidin-5-ilo, 1-metiltetrazol-5-ilo, 2-metoxicarbonilmetiltetrazol-5-ilo, 1-metoxicarbonilmetiltetrazol-5-ilo, 2-

46

ciclopropilmetiltetrazol-5-ilo, 1-
 ciclopropilmetiltetrazol-5-ilo, 2-etiltetrazol-5-ilo, 1-
 etiltetrazol-5-ilo, 2-terc-butiltetrazol-5-ilo, 5-
 trifluorometiltetrazol-2-ilo, 2-cianometiltetrazol-5-ilo,
 5 1-cianometiltetrazol-5-ilo, 2-iso-butiltetrazol-5-ilo, 1-
 iso-butiltetrazol-5-ilo, 4-(iso-
 propilaminocarbonil)tiofen-2-ilo, 4-
 (metilaminocarbonil)tiofen-2-ilo, 4-
 (etilaminocarbonil)tiofen-2-ilo, 2-(iso-propil)tetrazol-5-
 10 ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-4-ilo, 2-
 metil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1,2,4-triazol-3-ilo, 5-
 metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-etoxicarbonil-1,2,4-
 oxadiazol-5-ilo, 3-metilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-5-
 ilo, 3-etilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-(5-
 15 metilisoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-
 metilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 2-metil-1,3,4-
 oxadiazol-5-ilo, pirazin-2-ilo, 3-metilisoxazol-5-ilo,
 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-
 (pirrolidina-N-carbonil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(iso-
 20 propilaminocarbonil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-
 (etilaminocarbonil)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-
 (ciclopropilaminocarbonil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(iso-
 propil(metil)aminocarbonil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1-iso-
 propiltetrazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo, 3-amino-1,2,4-

47

triazol-5-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 1-metilpirazol-4-
 ilo, 2-metilaminocarbonil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-
 etilaminocarbonil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-(iso-
 propilaminocarbonil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-
 5 carboxifuran-5-ilo, 2-(etoxicarbonil)furan-5-ilo, 2-
 (metilaminocarbonil)furan-5-ilo, 2-
 (etilaminocarbonil)furan-5-ilo, 2-(iso-
 propilaminocarbonil)furan-5-ilo, 1-metilpirazol-3-ilo,
 pirazol-3-ilo, 3-metilpirazol-5-ilo, 3-
 10 (etoxicarbonil)isoxazol-5-ilo, 2-metiltetrazol-5-ilo, 3-
 (metilaminocarbonil)furan-5-ilo, 3-
 (etilaminocarbonil)furan-5-ilo, 3-(iso-
 propilaminocarbonil)furan-5-ilo, 3-
 (metilaminocarbonil)isoxazol-5-ilo, 3-
 15 (etilaminocarbonil)isoxazol-5-ilo, 3-
 (dimetilaminocarbonil)isoxazol-5-ilo, 3-(iso-
 propilaminocarbonil)isoxazol-5-ilo, 4-
 (metilaminocarbonil)tiazol-2-ilo, 4-
 (etilaminocarbonil)tiazol-2-ilo, 4-
 20 (dimetilaminocarbonil)tiazol-2-ilo, 4-(iso-
 propilaminocarbonil)tiazol-2-ilo, 4-(etoxicarbonil)tiazol-
 2-ilo, 4-carboxitiazol-2-ilo, 2-
 (metilaminocarbonil)tiofen-5-ilo, 2-
 (etilaminocarbonil)tiofen-5-ilo, 2-(iso-

7

propilaminocarbonil)tiofen-5-ilo, 2-
 (metilaminocarbonil)tiofen-4-ilo, 2-
 (etilaminocarbonil)tiofen-4-ilo, 2-(iso-
 propilaminocarbonil)tiofen-4-ilo, 2-
 5 (metoxycarbonil)tiofen-4-ilo, 2-carboxitiofen-4-ilo, 2-
 (metoxycarbonil)tiofen-5-ilo, 2-carboxitiofen-5-ilo, 3-
 (etoxycarbonil)furan-5-ilo, 3-carboxifuran-5-ilo,
 benzofuran-3-ilo, benzimidazol-2-ilo o 3-(1,3,4-oxadiazol-
 2-il)furan-5-ilo.

10 Adecuadamente, R_m y R_n son ambos hidrógeno.

Adecuadamente, n es 0, 1 ó 2.

Preferiblemente, n es 1 ó 2.

Adecuadamente, R' y R'' son ambos hidrógeno.

Cuando R' es arilo, los ejemplos incluyen fenilo.

15 Cuando R' es arilo sustituido, los sustituyentes adecuados incluyen ciano, perhaloalquilo C_{1-4} , amido, halo, alquilo C_{1-4} , alcóxicarbonilo C_{1-4} , mono- y di- (alquil C_{1-4} ,)aminocarbonilo, alcoxi C_{1-4} , nitro, alquilsulfonilo C_{1-4} , hidroxil, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , mono- y di-
 20 (alquil C_{1-4})amino y alquilcarbonilamino C_{1-4} .

Cuando R' es heteroarilo, los ejemplos incluyen tiofenilo.

Cuando R' es heteroarilo sustituido, los sustituyentes adecuados incluyen ciano, perhaloalquilo C_{1-4} , amido, halo,

alquilo C₁₋₄, alcoxycarbonilo C₁₋₄, mono- y di- (alquil C₁₋₄,)aminocarbonilo, alcoxi C₁₋₄, nitro, alquilsulfonilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, mono- y di- (alquil C₁₋₄)amino y alquilcarbonilamino C₁₋₄.

5 Adecuadamente, R' es fenilo sustituido o no sustituido o tiofenilo sustituido o no sustituido.

 Cuando R' es fenilo sustituido los sustituyentes adecuados incluyen halo, especialmente cloro o fluoro.

 Cuando R' es tiofenilo sustituido los sustituyentes
10 adecuados incluyen halo, especialmente cloro.

 Más adecuadamente, R' es fenilo sustituido con cloro o fluoro, o R' es tiofenilo sustituido con cloro.

 Preferiblemente, R' es 3-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 2-
15 clorotiofen-5-ilo o 4-fluorofenilo.

 Adecuadamente, R' es hidrógeno o metilo.

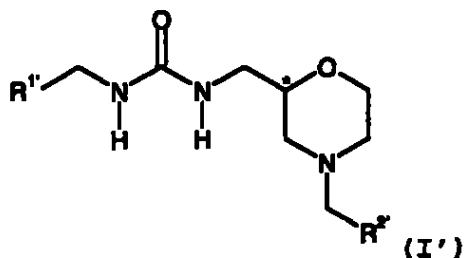
 Más adecuadamente, R' es hidrógeno.

 Adecuadamente, R' es hidrógeno o metilo.

 Más adecuadamente, R' es hidrógeno.

20 Existe un subgrupo preferido de compuestos de fórmula (I), que son de fórmula (I')

50



en la que:

R' es heteroarilo sustituido o no sustituido, y;

R'' es fenilo sustituido con halo.

5 Adecuadamente, R' es furanilo sustituido o no sustituido, pirazolilo sustituido o no sustituido, tetrazolilo sustituido o no sustituido, triazolilo sustituido o no sustituido, oxadiazolilo sustituido o no sustituido, pirazinilo sustituido o no sustituido, 10 tiazolilo sustituido o no sustituido, tiofenilo sustituido o no sustituido o isoxazolilo sustituido o no sustituido.

Preferiblemente, R' es 1-metiltetrazol-5-ilo, 2-
metoxycarbonilmetiltetrazol-5-ilo, 1-
metoxycarbonilmetiltetrazol-5-ilo, 2-
15 ciclopropilmetiltetrazol-5-ilo, 1-
ciclopropilmetiltetrazol-5-ilo, 2-etiltetrazol-5-ilo, 1-
etiltetrazol-5-ilo, 2-terc-butiltetrazol-5-ilo, 5-
trifluorometiltetrazol-2-ilo, 2-cianometiltetrazol-5-ilo,
1-cianometiltetrazol-5-ilo, 2-iso-butiltetrazol-5-ilo, 1-
20 iso-butiltetrazol-5-ilo, 4-(iso-
propilaminocarbonil)tiofen-2-ilo, 4-

34

(metilaminocarbonil)tiofen-2-ilo, 4-
 (etilaminocarbonil)tiofen-2-ilo, 2-(iso-propil)tetrazol-5-
 ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-4-ilo, 2-
 metil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1,2,4-triazol-3-ilo, 5-
 5 metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-etoxicarbonil-1,2,4-
 oxadiazol-5-ilo, 3-metilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-5-
 ilo, 3-etilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-(5-
 metilisoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-
 metilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 2-metil-1,3,4-
 10 oxadiazol-5-ilo, pirazin-2-ilo, 3-metilisoxazol-5-ilo,
 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-
 (pirrolidina-N-carbonil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(iso-
 propilaminocarbonil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-
 (etilaminocarbonil)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-
 15 (ciclopropilaminocarbonil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(iso-
 propil(metil)aminocarbonil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1-iso-
 propiltetrazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo, 2-amino-1,3,4-
 triazol-5-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 1-metilpirazol-4-
 ilo, 2-metilaminocarbonil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-
 20 etilaminocarbonil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-(iso-
 propilaminocarbonil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-
 carboxifuran-5-ilo, 2-(etoxicarbonil)furan-5-ilo, 2-
 (metilaminocarbonil)furan-5-ilo, 2-
 (etilaminocarbonil)furan-5-ilo, 2-(iso-

propilaminocarbonil)furan-5-ilo, 1-metilpirazol-3-ilo,
 pirazol-3-ilo, 3-metilpirazol-5-ilo, 3-
 (etoxicarbonil)isoxazol-5-ilo, 2-metiltetrazol-5-ilo, 3-
 (metilaminocarbonil)furan-5-ilo, 3-
 5 (etilaminocarbonil)furan-5-ilo, 3-(iso-
 propilaminocarbonil)furan-5-ilo, 3-
 (metilaminocarbonil)isoxazol-5-ilo, 3-
 (etilaminocarbonil)isoxazol-5-ilo, 3-
 (dimetilaminocarbonil)isoxazol-5-ilo, 3-(iso-
 10 propilaminocarbonil)isoxazol-5-ilo, 4-
 (metilaminocarbonil)tiazol-2-ilo, 4-
 (etilaminocarbonil)tiazol-2-ilo, 4-
 (dimetilaminocarbonil)tiazol-2-ilo, 4-(iso-
 propilaminocarbonil)tiazol-2-ilo, 4-(etoxicarbonil)tiazol-
 15 2-ilo, 4-carboxitiazol-2-ilo, 2-
 (metilaminocarbonil)tiofen-5-ilo, 2-
 (etilaminocarbonil)tiofen-5-ilo, 2-(iso-
 propilaminocarbonil)tiofen-5-ilo, 2-
 (metilaminocarbonil)tiofen-4-ilo, 2-
 20 (etilaminocarbonil)tiofen-4-ilo, 2-(iso-
 propilaminocarbonil)tiofen-4-ilo, 2-
 (metoxicarbonil)tiofen-4-ilo, 2-carboxitiofen-4-ilo, 2-
 (metoxicarbonil)tiofen-5-ilo, 2-carboxitiofen-5-ilo, 3-
 (etoxicarbonil)furan-5-ilo o 3-carboxifuran-5-ilo.

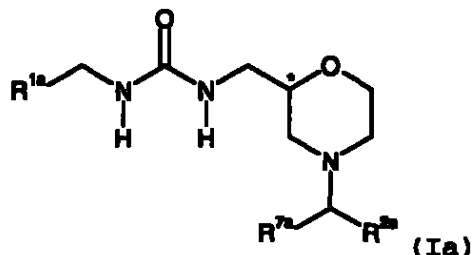
Adecuadamente, R' es fenilo sustituido con cloro o fluoro o tiofenilo sustituido con cloro.

Preferiblemente, R' es 2-clorotiofen-5-ilo, 3,4-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-5 fluorofenilo o 3-cloro-4-fluorofenilo.

Adecuadamente, la estereoquímica en la posición marcada "*" es (S).

Por consiguiente, se proporciona un compuesto de fórmula (I') o una sal o solvato del mismo.

10 Existe un subgrupo preferido de compuestos de fórmula (I) que son de fórmula (Ia)



en la que;

R'' es tetrazolilo unido a C sustituido o no
15 sustituido;

R'' es fenilo sustituido, y;

R'' es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

Los sustituyentes adecuados para tetrazol unido a C son alquilo C_{1-4} , alcoxycarbonil C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , cicloalquil
20 C_{3-4} , alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4} .

Adecuadamente, R'' es 2-iso-propiltetrazol-5-ilo, 1-

iso-propiltetrazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo, 2-
 metoxitetrazol-5-ilo, 1-metiltetrazol-5-ilo, 2-
 metoxycarbonilmetiltetrazol-5-ilo, 1-
 metoxycarbonilmetiltetrazol-5-ilo, 2-
 5 ciclopropilmetiltetrazol-5-ilo, 1-
 ciclopropilmetiltetrazol-5-ilo, 2-etiltetrazol-5-ilo, 1-
 etiltetrazol-5-ilo, 2-*terc*-butiltetrazol-5-ilo, 2-
 cianometiltetrazol-5-ilo, 1-cianometiltetrazol-5-ilo, 2-
iso-butiltetrazol-5-ilo o 1-*iso*-butilitetrazol-5-ilo.

10 Son sustituyentes adecuados para fenilo halo, adecuadamente fluoro y cloro.

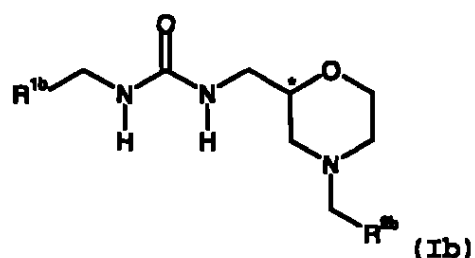
Adecuadamente, R^a es 3,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo o 3,4-difluorofenilo.

Adecuadamente, R^b es hidrógeno o metilo.

15 Adecuadamente, la estereoquímica en la posición marcada "*" es S o RS.

Por consiguiente, aquí se produce un compuesto de fórmula (Ia) o una sal o solvato del mismo.

Existe un subgrupo preferido de compuestos de fórmula 20 (I) que son de fórmula (Ib)



en la que;

R^b es triazolilo sustituido o no sustituido, y;

R^c es fenilo sustituido.

Los sustituyentes adecuados para triazolilo son 5 alquilo C_{1-4} , amino y formamido.

Adecuadamente, R^b es 1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-4-ilo, 2-metil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1,2,4-triazol-3-ilo, 3-amino-1,2,4-triazol-5-ilo o 3-formamido-1,2,4-triazol-5-ilo.

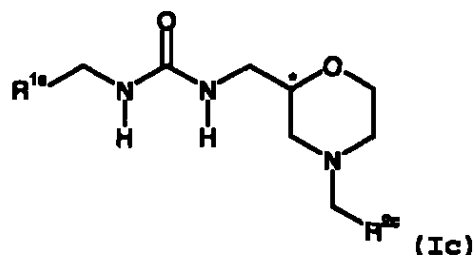
10 Son sustituyentes adecuados para fenilo halo, adecuadamente cloro.

Adecuadamente, R^c es 3,4-diclorofenilo.

Adecuadamente, la estereoquímica en la posición marcada "*" es S.

15 Por consiguiente, se proporciona un compuesto de fórmula (Ib) o una sal o solvato del mismo.

Existe un subgrupo preferido de compuestos de fórmula (I) que son de fórmula (Ic)



20 en la que;

R^d es oxadiazolilo sustituido o no sustituido, y;

R² es fenilo sustituido.

Son sustituyentes adecuados para oxadiazolilo alquilo C₁₋₄; alcoxycarbonilo C₁₋₄; mono- y di- alquil C₁₋₄, aminocarbonilo; isoxazolilo sustituido en el que los 5 sustituyentes adecuados son alquilo C₁₋₄, preferiblemente metilo; heterociclicarbonilo, adecuadamente pirrolidinilcarbonilo; heterocicliclilalquilo C₁₋₄, adecuadamente morfolin-4-ilmetilo y cicloalquilaminocarbonilo C₁₋₄;

- 10 Adecuadamente, R² es 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-etoxycarbonil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-(5-metilisoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-metilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-etilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-iso-propilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-ciclopropilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(N-metil-N-iso-propilaminocarbonil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 2-etilaminocarbonil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-iso-propil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-metileno, 2-metilaminocarbonil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-

trifluorometil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-(*N,N*-dietilaminometil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo o 2-etilaminometil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo.

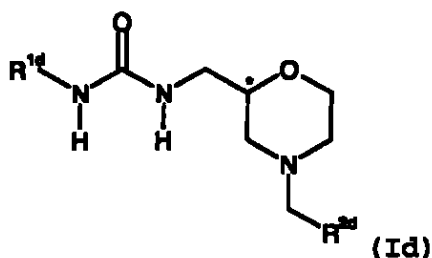
5 Son sustituyentes adecuados para fenilo halo, adecuadamente fluoro y cloro.

Adecuadamente, R^{2*} es 3,4-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-fluorofenilo o 3-cloro-4-fluorofenilo.

10 Adecuadamente, la estereoquímica en la posición marcada "*" es S.

Por consiguiente, se proporciona un compuesto de fórmula (Ic) o una sal o solvato del mismo.

Existe un subgrupo preferido de compuestos de fórmula 15 (I) que son de fórmula (Id)



en la que;

R^{1d} es pirazinilo no sustituido o pirazolilo sustituido o no sustituido, imidazolilo sustituido o no sustituido, 20 piridinilo sustituido o no sustituido, pirimidínilo sustituido en el que dichos restos

pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo y pirimidinilo pueden estar opcionalmente unidos a un resto del compuesto de fórmula (Id) con un enlace de metileno o etileno, y;

5 R^m es fenilo sustituido;

Son sustituyentes adecuados para pirazolilo alquilo C_{1-4} ;

Adecuadamente, R^m es pirazin-2-ilmetileno, 1-metilpirazol-4-ilmetileno, 1-metilpirazol-3-ilmetileno,
 10 pirazol-3-ilmetileno, 3-metilpirazol-5-ilmetileno, imidazol-2-ilmetileno, 1-metilimidazol-5-ilmetileno, imidazol-4-etileno, 1-metilcarbonilpirazol-3-ilmetileno, piridina-4-etileno, piridina-2-etileno, piridina-3-etileno, 3-aminocarbonilpiridin-5-ilmetileno, 4-
 15 aminopirimidina-5-ilmetileno, 2-metil-4-hidroxipirimidin-5-ilmetileno, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridina-2-ilmetileno o piridin-3-ilmetileno.

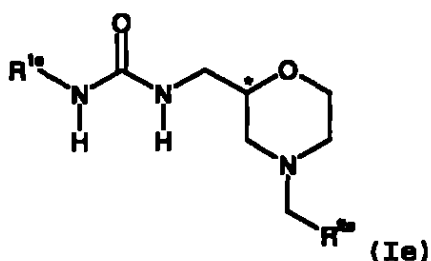
Son sustituyentes adecuados para fenilo halo, adecuadamente cloro.

20 Adecuadamente, R^m es 3,4-diclorofenilo.

Adecuadamente, la estereoquímica en la posición marcada "*" es S o RS.

Por consiguiente, se proporciona un compuesto de fórmula (Id) o una sal o solvato del mismo.

Existe un subgrupo preferido de compuestos de fórmula (I) que son de fórmula (Ie)



en la que

- 5 R^1 es isoxazolilo sustituido o tiazolilo sustituido u oxazolilo sustituido, donde dichos grupos isoxazolilo, tiazolilo y oxazolilo pueden estar opcionalmente unidos al resto del compuesto de fórmula (Ie) con un enlace de metileno, y;
- 10 R^2 es fenilo sustituido o tiofenilo sustituido;
 Son sustituyentes adecuados para isoxazolilo heterociclicarbonilo, fenilo, cicloalquil C_{1-4} , alquilaminocarbonilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-4} y (mono- y di- alquil C_{1-4})aminocarbonilo.
- 15 Son sustituyentes adecuados para tiazolilo carboxi, alcoxycarbonilo C_{1-4} y (mono- y di- alquil C_{1-4})aminocarbonilo.
 Son sustituyentes adecuados para oxazolilo heterociclicarbonilo, alcoxycarbonilo C_{1-4} , (mono- y di-
 20 alquil C_{1-4})aminocarbonilo y cicloalquil C_{1-4} , alquilaminocarbonilo C_{1-4} .

60

Adecuadamente, R^m es 3-metilisoxazol-5-ilmetileno, 5-metilisoxazol-3-ilmetileno, 3-etoxicarbonilisoxazol-5-ilmetileno, 3-metilaminocarbonilisoxazol-5-ilmetileno, 3-etilaminocarbonilisoxazol-5-ilmetileno, 3-(N,N-dimetilamino)carbonilisoxazol-5-ilmetileno, 3-iso-propilaminocarbonilisoxazol-5-ilmetileno, 4-metilaminocarboniltiazol-2-ilmetileno, 4-etilaminocarboniltiazol-2-ilmetileno, 4-(N,N-dimetilamino)carboniltiazol-2-ilmetileno, 4-iso-propilaminocarboniltiazol-2-ilmetileno, 4-etoxicarboniltiazol-2-ilmetileno, 4-carboxitiazol-2-ilmetileno, 3-ciclopropilmetilaminocarbonilisoxazol-5-ilmetileno, 3-(N-pirrolidinilcarbonil)isoxazol-5-ilmetileno, 4-metoxicarboniloxazol-2-ilmetileno, 4-etilaminocarboniloxazol-2-ilmetileno, 4-ciclopropilmetilaminocarboniloxazol-2-ilmetileno, 4-metilaminocarboniloxazol-2-ilmetileno, 4-(N-pirrolidinilcarbonil)oxazol-2-ilmetileno, 4-iso-propilaminocarboniloxazol-2-ilmetileno, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo o 5-metil-3-feniloxazol-4-ilmetileno.

Son sustituyentes adecuados para fenilo cloro y fluoro.

El sustituyente adecuado para tiofenilo es cloro.

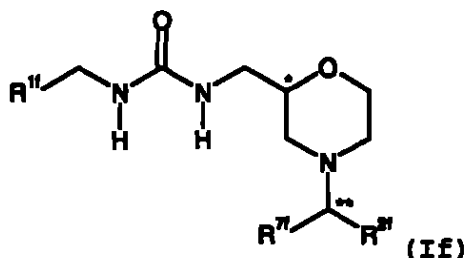
~~84~~

Adecuadamente, R'' es 3,4-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo o 2-clorotiofen-5-ilo.

Adecuadamente, la estereoquímica en la posición 5 marcada "*" es RS o S.

Por consiguiente, se proporciona un compuesto de fórmula (Ie) una sal o solvato del mismo.

Existe un grupo preferido de compuestos de fórmula (I) que son de fórmula (If)



10

en la que;

R'' es furanilo sustituido o no sustituido o tiofenilo sustituido;

R'' es fenilo sustituido, y;

15 R'' es hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

Los sustituyentes adecuados para furanilo son heteroarilo no sustituido, adecuadamente oxadiazolilo, heteroarilo sustituido con alquilo C_{1-4} , adecuadamente oxadiazolilo o triazolilo sustituido con metilo; carboxi; 20 alcóxicarbonilo C_{1-4} ; y (mono- y di- alquil C_{1-4}) aminocarbonilo.

Los sustituyentes adecuados para tiofenilo son (mono- y di- alquil C_{1-4})aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C_{1-4} y carboxi.

Adecuadamente, R^{1f} es 3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)furan-5-ilo, furan-2-ilmetileno, 4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)furan-2-ilo, 4-(3-metil-1,2,4-triazol-5-il)furan-2-ilo, 4-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il)furan-2-ilo, 2-carboxifuran-5-ilo, 2-etoxicarbonilfuran-5-ilo, 2-metilaminocarbonilfuran-5-ilo, 2-etilaminocarbonilfuran-5-ilo, 10 ilo, 2-iso-propilaminocarbonilfuran-5-ilo, 3-metilaminocarbonilfuran-5-ilo, 3-etilaminocarbonilfuran-5-ilo, 3-iso-propilaminocarbonilfuran-5-ilo, 2-metilaminocarboniltiofen-5-ilo, 2-etilaminocarboniltiofen-5-ilo, 2-iso-propilaminocarboniltiofen-5-ilo, 2-15 metilaminocarboniltiofen-4-ilo, 2-etilaminocarboniltiofen-4-ilo, 2-iso-propilaminocarboniltiofen-4-ilo, 2-metoxicarboniltiofen-4-ilo, 2-carboxitiofen-4-ilo, 2-metoxicarboniltiofen-5-ilo, 2-carboxitiofen-5-ilo, 3-etoxicarbonilfuran-5-ilo, 3-carboxifuran-5-ilo, 3-iso-20 propilaminocarboniltiofen-5-ilo, 3-etilaminocarboniltiofen-5-ilo o 3-metilaminocarboniltiofen-5-ilo.

Los sustituyentes adecuados para fenilo son cloro y fluoro.

Adecuadamente, R'' es 3,4-diclorofenilo o 3,4-difluorofenilo.

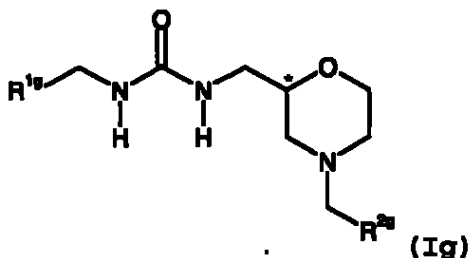
Adecuadamente, R'' es hidrógeno o metilo.

Adecuadamente, la estereoquímica en la posición 5 marcada "*" es RS o S.

Adecuadamente, la estereoquímica en la posición marcada "*" es RS, R o S.

Por consiguiente, se proporciona un compuesto de fórmula (If) o una sal o solvato del mismo.

10 Existe un subgrupo preferido de compuestos de fórmula (I) que son de fórmula (Ig)



en la que;

R^1 es tetrazolilo unido a N sustituido o no sustituido o imidazolilo unido a N sustituido o no sustituido, y;

R^2 es fenilo sustituido.

Un sustituyente adecuado para tetrazolilo unido a N es perhaloalquilo C_{1-4} .

20 Un sustituyente adecuado para imidazolilo unido a N es fenilo.

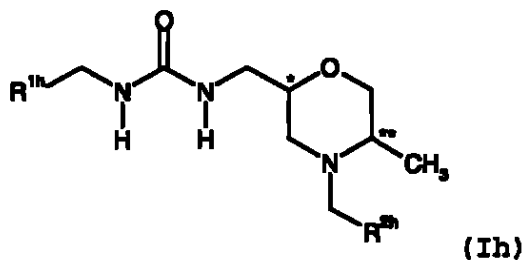
Adecuadamente, R^4 es 5-trifluorometiltetrazol-2-ilo, 2-fenilimidazol-1-ilmetileno o imidazol-1-ilmetileno.

Los sustituyentes adecuados para fenilo son halo, adecuadamente, fluoro y cloro.

5 Adecuadamente, R^5 es 3,4-difluorofenilo o 3,4-diclorofenilo.

Adecuadamente, se proporciona un compuesto de fórmula (Ig) o una sal o solvato del mismo.

Existe un subgrupo preferido de compuestos de fórmula 10 (I) que son de fórmula (Ih)



en la que;

R^{10} es furanilo sustituido, y;

R^5 es fenilo sustituido.

15 Un sustituyente adecuado para furanilo es alquilaminocarbonilo C_{1-4} .

Adecuadamente, R^{10} es 4-metilaminocarbonilfuran-2-ilo.

Un sustituyente adecuado para fenilo es cloro.

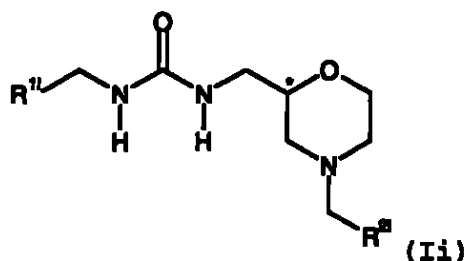
Adecuadamente, R^5 es 3,4-diclorofenilo.

20 Adecuadamente, la estereoquímica en la posición marcada "*" es S o R.

Adecuadamente, la estereoquímica en la posición marcada **** es R.

Por consiguiente, se proporciona un compuesto de fórmula (Ih) o una sal o solvato del mismo.

- 5 Existe un subgrupo preferido de compuestos de fórmula (I) que son de fórmula (Ii)



en la que;

- R^{11} es benzofuranilo no sustituido o bencimidazolilo
10 no sustituido, y;

R^{11} es fenilo sustituido.

Adecuadamente, R^{11} es benzofuranilo no sustituido o bencimidazolilo no sustituido.

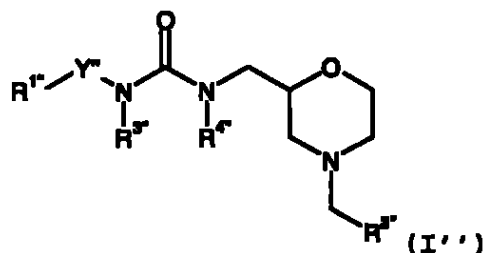
Un sustituyente adecuado para fenilo es cloro.

- 15 Adecuadamente, R^{11} es 3,4-diclorofenilo.

Adecuadamente, la estereoquímica en la posición marcada ** ese RS.

Por consiguiente, se proporciona un compuesto de fórmula (Ii) o una sal o solvato del mismo.

- 20 Un grupo de compuestos de fórmula (I) que puede mencionarse consta de compuestos de fórmula (I'):



en la que:

R'' representa heteroarilo sustituido o no sustituido;

Y'' representa $-(CR_{m'}R_{n'})_{n'}-$;

5 cada uno de $R_{m'}$ y $R_{n'}$ es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

n' es un número entero de 1 a 5;

R''' representa arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

10 cada uno de R'' y R''' representa independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; y sales y solvatos de los mismos; con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos;

N -{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}- N' -(piridin-
15 3-ilmetil)urea;

N -{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}- N' -[(6-metoxipiridin-3-il)metil]urea;

5-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino)carbonil]-amino)metil)nicotinamida;

20 N -{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}- N' -(1H-indol-5-ilmetil)urea;

- N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-(1H-indol-4-ilmetil)urea;
- N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]urea;
- 5 *N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-(tien-2-ilmetil)urea;
- N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-(2-tien-2-iletil)urea;
- N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-{(5-
- 10 [(dimetilamino)metil]-2-furil]metil)urea;
- N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-[(3-metoxiisotiazol-5-il)metil]urea;
- N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]urea;
- 15 *N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-(1,3-tiazol-2-ilmetil)urea;
- N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]urea;
- 2-([([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-
- 20 il]metil)amino)carbonil]-amino)-metil)-4-metil-1,3-tiazolo-5-carboxilato de metilo;
- N*-[(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]-*N'*-{[4-(3,4-diclorobencil)-morfolin-2-il]metil}urea;
- N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-(1H-

77

- pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)urea;
N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-N'-((5-
[(dimetilamino)-metil]tien-2-il)metil)urea;
N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-N'-(2-
5 furilmetil)urea;
N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-N'-[(2-
metil-2H-tetrazol-5-il)metil]urea;
N-[[3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il]metil]-N'-[[2S]-4-(3,4-
diclorobencil)-morfolin-2-il]metil)urea;
10 N-[[2S]-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-N'-[(2-
metil-2H-tetrazol--5-il)metil]urea;
N-[[2S]-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-N'-[(4-
metil-1,3-tiazol-2-il)metil]urea;
N-[[2S]-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-N'-
15 (1,3-tiazol-2-ilmetil)-urea, y;
N-[[2S]-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-N'-[[3-
(4-metoxifenil)-isoxazol-5-il]metil)urea.

Son compuestos adecuados de la invención los Ejemplos
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17,
20 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 32, 33, 34,
35, 36, 38, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51,
52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65,
66, 67, 68, 69, 70, 71, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 93, 95,
97, 98, 99, 101, 104, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113,

78

114, 115, 116, 117, 118, 120, 139, 141, 142, 146, 150, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 169, 170, 171, 181 y 182.

Son compuestos preferidos de la invención los
5 Ejemplos 1, 2, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 18, 19, 21, 24, 36, 38, 43, 44, 45, 49, 50, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 66, 67, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 97, 99, 101, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 153, 154, 155, 157, 159, 160, 161, 163, 164, 169, 170, 171 y
10 182.

Son compuestos más preferidos de la invención los
Ejemplos 2, 10, 12, 16, 19, 21, 24, 38, 50, 55, 56, 57, 60, 61, 62, 63, 74, 75, 97, 108, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 153, 155, 159, 164, 169, 170, 171, y 182.

15 Son compuestos especialmente preferidos de la invención los Ejemplos 2, 12, 16, 19, 38, 50, 55, 56, 57, 60, 61, 74, 75, 97, 111, 113, 114, 115, 116, 159, 170, y 182.

Las sales adecuadas de los compuestos de fórmula (I)
20 incluyen sales fisiológicamente aceptables y sales que pueden no ser fisiológicamente aceptables pero que pueden ser útiles en la preparación de compuestos de fórmula (I) y sales fisiológicamente aceptables de los mismos. Si es apropiado, las sales de adición de ácidos pueden derivarse

de ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos, acetatos, benzoatos, citratos, succinatos, lactatos, tartratos, fumaratos, maleatos, 1-hidroxi-2-naftoatos, pamoatos, 5 metanosulfonatos, formiatos o trifluoroacetatos.

Los Ejemplos de sales adecuadas son las sales fisiológicamente aceptables.

Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos.

Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden contener 10 átomos quirales y/o enlaces múltiples, y por lo tanto pueden existir en una o más formas estereoisoméricas. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I), incluyendo isómeros geométricos e isómeros ópticos, así como estereoisómeros 15 individuales o mezclas de los mismos incluyendo modificaciones racémicas.

Generalmente se prefiere que un compuesto de fórmula (I) esté en forma de un enantiómero o diastereoisómero sencillo.

20 Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en una de varias formas tautoméricas. Se entenderá que la presente invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de fórmula (I) así como los tautómeros individuales o mezclas de los mismos.

Las referencias a "arilo" se refieren a anillos aromáticos carbocíclicos monocíclicos y bicíclicos, por ejemplo naftilo y fenilo, especialmente fenilo.

Los sustituyentes adecuados para cualquier grupo 5 arilo incluyen 1 a 5, adecuadamente 1 a 3, sustituyentes seleccionados entre la lista compuesta por ciano, perhaloalquilo, amido, halo, alquilo, alcoxicarbonilo, mono- y di- (alquil)aminocarbonilo, alcoxi, nitro, alquilsulfonilo, hidroxilo, alcóxialquilo, alquiltio, mono- 10 y di-(alquil)amino y alquilcarbonilamino.

Las referencias a "heteroarilo" se refieren a anillos aromáticos heterocíclicos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 1-4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los Ejemplos de anillos 15 aromáticos heterocíclicos incluyen oxazolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, tiazolilo, tiofenilo, furanilo, pirazinilo, tetrazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo y pirazolilo.

20 Los sustituyentes adecuados para cualquier grupo heteroarilo incluyen de 1 a 5, adecuadamente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre la lista compuesta por aminocarbonilo; formamido; morfolinoalquilo; cicloalquilalquilo; cicloalquilalquilaminocarbonilo;

75

arilo; alcoxicarbonilalquilo; perhaloalquilo;
 cianoalquilo; carboxi; $R^1R^2NC(O)-$, donde cada uno de R^1 y R^2
 puede representar independientemente hidrógeno o alquilo
 C_{1-4} , o R^1 y R^2 pueden representar un grupo $(CH_2)_p-$ en el que
 5 p es un número entero de 3 a 7 de forma que, junto con el
 átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo
 heterociclilo de 4 a 8 miembros que puede contener un
 heteroátomo adicional seleccionado entre N y O;
 cicloalquilaminocarbonilo; amino; alquilsulfonilamino;
 10 alquilcarbonilo; alquilo; alcoxicarbonilo; heteroarilo no
 sustituido; heteroarilo sustituido con alquilo, halo,
 alcoxi o hidroxí; halo; alcoxi; nitro; alquilsulfonilo;
 hidroxí; alcoxialquilo; alquiltio; (mono- y di-
 alquil)aminoalquilo C_{1-4} ; y alquilcarbonilamino.

15 Las referencias a "alquilo" incluyen referencias
 tanto a isómeros alifáticos de cadena lineal como de
 cadena ramificada del correspondiente alquilo, que
 adecuadamente contiene hasta seis átomos de carbono.

Las referencias a "cicloalquilo" incluyen anillos
 20 acíclicos que contienen adecuadamente 3-8 átomos de
 carbono. Los sustituyentes adecuados para cualquier grupo
 cicloalquilo incluyen alquilo, halo e hidroxí.

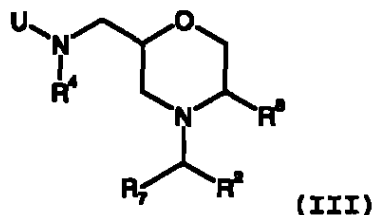
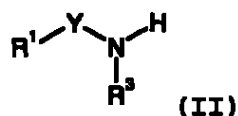
Las referencias a "heterociclilo" se refieren a
 anillos alifáticos heterocíclicos monocíclicos que

contienen de 2 a 6, adecuadamente de 3 a 5 átomos de carbono, y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen piperidinilo, morfolinilo y 5 pirrolidinilo. Los sustituyentes adecuados para cualquier grupo heterociclilo incluyen cicloalquilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilsulfonilamino, alquilcarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, alquilo, alcóxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, halo, alcóxi, nitro, 10 alquilsulfonilo, hidroxí, alcóxialquilo, alquiltio, mono- y di-(alquil)amino y alquilcarbonilamino.

Las referencias a "halógeno" o "halo" se refieren a yodo, cloro o fluoro, especialmente fluoro o cloro.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales y solvatos 15 de los mismos pueden prepararse por la metodología descrita más adelante en este documento, constituyendo un aspecto adicional de esta invención.

Por consiguiente, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que 20 comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III);



en las que;

R^1 , Y , R^3 , R^4 , R^6 y R^8 son como se han definido anteriormente para la fórmula (I) y U es un grupo formador
5 de urea;

y posteriormente, si se requiere, realizar una o más de las siguientes etapas opcionales:

- (i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
- 10 (ii) retirar cualquier grupo protector necesario;
- (iii) preparar una sal o solvato del compuesto formado.

Un grupo formador de urea es un grupo derivado de un reactivo que introduce un grupo carbonilo y un grupo
15 saliente en un compuesto amino. Los Ejemplos de grupos formadores de urea son imidazolilcarbonilo y clorocarbonilo, y, cuando R^4 es hidrógeno, puede usarse 4-nitrofenoxycarbonilo. Los reactivos de los que están derivados son 1,1'-carbonildiimidazol, fosgeno y
20 cloroformiato de 4-nitrofenilo, respectivamente. Un grupo formador de urea adecuado es 4-nitrofenoxycarbonilo.

~~74~~

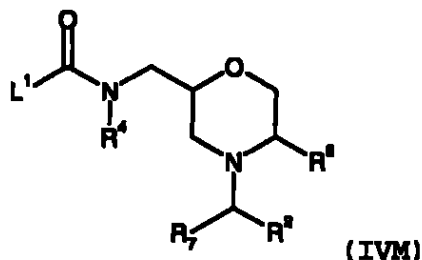
Típicamente, el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) en un disolvente adecuado, tal como un disolvente orgánico, por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, se tratan con una base adecuada, tal como una amina terciaria, por ejemplo *N,N*-diisopropiletilamina, a temperatura ambiente, tal como a 18-25°C.

Además, se proporciona un para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que R' representa hidrógeno, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IV) en la que R' es hidrógeno, con un compuesto de fórmula R¹-Y-NCO en la que R¹ e Y son como se han definido anteriormente y, posteriormente, si se requiere, realizar una o más de las siguientes etapas adicionales:

- 15 (i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
- (ii) retirar cualquier grupo protector necesario;
- (iii) preparar una sal o solvato del compuesto formado.

20 Típicamente, el compuesto de fórmula (IV) en la que R' es hidrógeno, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R¹-Y-NCO en presencia de un disolvente inerte adecuado, por ejemplo diclorometano, a una temperatura adecuada, por ejemplo a temperatura ambiente.

También se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IVM)



5 en la que R^1 , R^4 , R^7 y R^8 son como se han definido anteriormente y L^1 es un grupo saliente unido a una resina, por ejemplo un poliestireno unido a una resina, típicamente un grupo 4-tiofenoxi unido a resina de Merrifield, con un compuesto de fórmula (II) y
10 posteriormente, si se requiere, realizar una o más de las siguientes etapas opcionales:

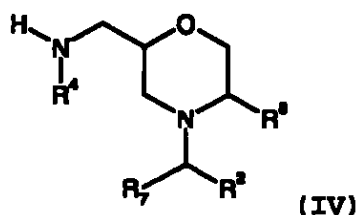
- (i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
- (ii) retirar cualquier grupo protector necesario;
- 15 (iii) preparar una sal o solvato del compuesto formado.

Típicamente, el compuesto de fórmula (IVM) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (II) en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo 1-metil-2-
20 pirrolidinona, y se calienta, por ejemplo en un horno microondas de 600 W durante un período de tiempo adecuado,

por ejemplo de 3-10 minutos. Después se añaden un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano, y resina de formilpoliestireno y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12-18 horas. La suspensión después se vierte en una columna de extracción de fase sólida ácida, por ejemplo Isolute SCX ácido sulfónico, se lava con metanol y se eluye con una solución metanólica de amoníaco. El disolvente después se retira de la fracción básica al vacío para producir el producto. El producto después se purifica por procedimientos convencionales, por ejemplo, por cromatografía en columna, adecuadamente un cartucho de extracción de fase sólida de sílice.

El compuesto de fórmula (IVM) se puede preparar a partir de una resina de poliestireno adecuada por medios convencionales, por ejemplo los descritos en Tetrahedron Lett. (1998), 39(22), 3631-3634.

Un compuesto de fórmula (III) puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (IV);



en la que R', R', R' y R' son como se han definido anteriormente para la fórmula (I);

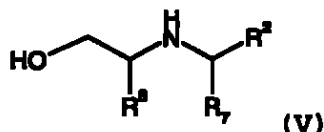
78

con un compuesto de fórmula U-L en la que U es un grupo formador de urea como se ha definido anteriormente y L es un grupo saliente. Un grupo saliente adecuado es un grupo halo tal como cloro.

5 La reacción entre el compuesto de fórmula (IV) y el compuesto de fórmula U-L se realiza en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano, en presencia de una base adecuada, tal como una amina terciaria, por ejemplo trietilamina, a una temperatura adecuada, por ejemplo en 10 el intervalo de -5°C a $+5^{\circ}\text{C}$ durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo de 3-5 horas.

Un compuesto de fórmula (IV) en la que R^4 y R^5 son ambos hidrógeno puede prepararse por la Reacción (a). Un compuesto de fórmula (IV) en la que R^4 y R^5 son ambos 15 hidrógeno también puede prepararse por la Reacción (b). Un compuesto de fórmula (IV) en la que R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , puede prepararse por la Reacción (c). El enantiómero S de un compuesto de fórmula (IV) puede prepararse por la Reacción (b).

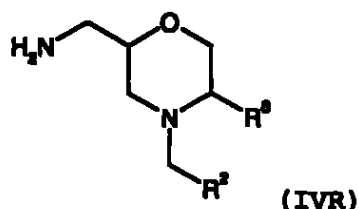
20 Reacción (a). Reacción de un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI).



en la que R^6 , R^7 y R^8 son como se han definido anteriormente

78

para la fórmula (I) y A es un grupo amino protegido, adecuadamente ftalimido, seguido de la desprotección del grupo amino para dar un compuesto de fórmula (IV) en la que R' y R' son ambos hidrógeno, es decir, un compuesto de fórmula (IVR)



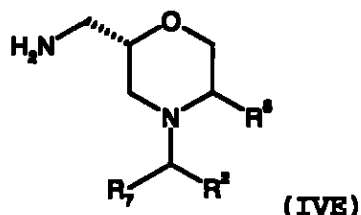
en la que R', R' y R' son como se han definido anteriormente, y opcionalmente la resolución de los enantiómeros resultantes de un compuesto de fórmula (IVR);

10 o;

Reacción (b). Reacción de un compuesto de fórmula (V) como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula (VIA)

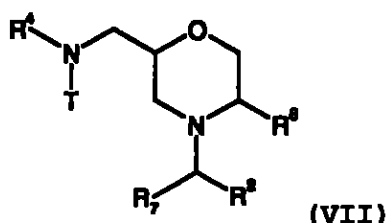


15 en la que A es como se ha definido anteriormente para la fórmula (VI), seguido de la desprotección del grupo amino para dar el correspondiente enantiómero de un compuesto de fórmula (IV) en la que R' es hidrógeno, es decir, un compuesto de fórmula (IVE)



en la que R^2 , R^7 y R^8 son como se han definido anteriormente.

Reacción (c). Hidrólisis de un compuesto de fórmula (VII);



5

en la que T es trifluoroacetilo y R^4 , R^7 , R^8 y R^9 son como se han definido anteriormente para la fórmula (I) y opcionalmente la resolución de los enantiómeros resultantes de un compuesto de fórmula (IV).

10 Para ambas reacciones (a) y (b), la ciclación de los dioles intermedios (IVBR) y (IVBE) en la reacción entre el compuesto de fórmula (V) y un compuesto de fórmula (VI) o (VIA) se realiza típicamente en las condiciones de Mitsunobu como se indica a continuación:

15 Típicamente, una mezcla del compuesto de fórmula (V) y del compuesto de fórmula (VI) o de fórmula (VIA) en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, se agita, adecuadamente durante 20-24 horas a una temperatura

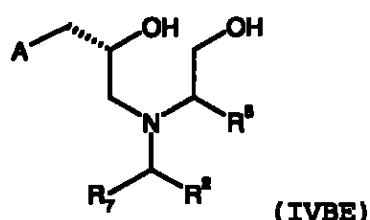
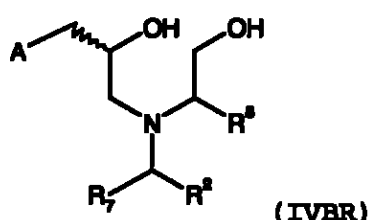
adecuada, adecuadamente a la temperatura de reflujo del disolvente, en una atmósfera inerte, adecuadamente una atmósfera de nitrógeno. Después, se añade el disolvente y la mezcla se enfría, adecuadamente a 0-5°C. Se añade una 5 fosfina adecuada, tal como trifenilfosfina, y la mezcla se agita hasta que se disuelve todo el sólido. Después se añade un compuesto azo adecuado, tal como azodicarboxilato de diisopropilo, durante un período de tiempo, adecuadamente de 10-15 minutos, durante el cual se 10 mantiene la temperatura a <7°C. La mezcla se deja en reposo durante un período de tiempo, adecuadamente de 2-3 horas y después se deja calentar, adecuadamente a 20-25°C. Después de un período adicional de reposo, adecuadamente 4-6 horas, se añaden más compuestos de fosfina y azo. 15 Después de un período adicional de reposo, adecuadamente 20-24 horas, la mezcla de reacción se concentra casi a sequedad. Se añade un alcohol adecuado, adecuadamente propan-2-ol, y se repite la etapa de concentración; después se repite la adición de alcohol y la etapa de 20 concentración. Después se añade más alcohol y la mezcla se calienta, adecuadamente a una temperatura entre 65 y 75°C. Después de un período adecuado, adecuadamente 20-45 minutos, la suspensión resultante se enfría, adecuadamente a 20-25°C y después se deja en reposo, adecuadamente

durante 1,5-3 horas, tiempo después del cual el producto se aísla por filtración. El lecho de filtro se lava con más alcohol y después se seca al vacío a 35-45°C para producir la forma protegida del compuesto de fórmula (IVR) 5 o de fórmula (IVE) respectivamente.

La retirada del grupo protector del producto típicamente se realiza como se indica a continuación. Una suspensión de la forma protegida del compuesto de fórmula (IVR) o de fórmula (IVE) en un disolvente polar apropiado, 10 adecuadamente agua, se calienta a una temperatura elevada, adecuadamente de 70-75°C y después se trata gota a gota con un ácido mineral concentrado, adecuadamente ácido sulfúrico concentrado. La mezcla después se calienta a una temperatura elevada, adecuadamente a la temperatura de 15 reflujo del disolvente, durante un período adecuado de tiempo, adecuadamente de 20 a 24 horas, tiempo después del cual la mezcla de reacción se enfría a 20-25°C y después se trata con un disolvente apolar adecuado, adecuadamente diclorometano. Después se añade gota a gota una base, 20 adecuadamente una solución de amoníaco 0,880, manteniendo la temperatura entre 20 y 25°C. Después se añade más disolvente apolar, después la fase acuosa se separa y se extrae con un disolvente apolar adecuado. La fase orgánica combinada se lava con agua y después se evapora a

sequedad. Se añade más disolvente apolar y se evapora de nuevo para dar el compuesto de fórmula (IVR) o de fórmula (IVE).

El procedimiento para la preparación de la forma 5 protegida del compuesto de fórmula (IVR) o de la fórmula (IVE) descrito anteriormente también puede realizarse en dos etapas, en las cuales se aísla un compuesto intermedio de fórmula (IVBR) o de fórmula (IVBE) respectivamente;



10 en las que A es como se ha definido anteriormente para las fórmulas (VI) y (VIA) y R⁷, R⁷ y R⁸ son como se han definido anteriormente para la fórmula (I).

Típicamente, una mezcla del compuesto de fórmula (V) y un compuesto de fórmula (VI) o de fórmula (VIA) en un 15 disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, se agita, adecuadamente durante 20-24 horas, a una temperatura adecuada, adecuadamente la temperatura de reflujo del disolvente, en una atmósfera inerte, adecuadamente una atmósfera de nitrógeno. Se añade más compuesto de fórmula 20 (V) y la mezcla se calienta a una temperatura adecuada, adecuadamente la temperatura de reflujo del disolvente, en

una atmósfera inerte, adecuadamente una atmósfera de nitrógeno, durante un período adecuado de tiempo, adecuadamente de 3-6 horas. La mezcla de reacción después se enfría, adecuadamente a 20-25°C y el compuesto se
5 precipita por medio de la adición de un co-disolvente adecuado, adecuadamente éter diisopropílico. El compuesto de fórmula (IVBR) o de fórmula (IVBE), respectivamente, se aísla por filtración, se lava con más co-disolvente y se seca al vacío.

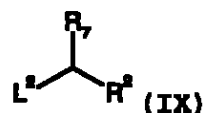
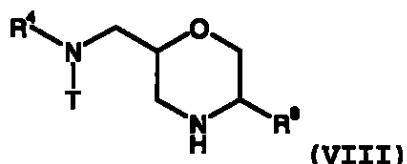
10 Después, puede prepararse una forma protegida del compuesto de fórmula (IVR) o de fórmula (IVE) a partir de un compuesto de fórmula (IVBR) o de fórmula (IVBE) en condiciones similares a las de la reacción entre un compuesto de fórmula (V) y fórmulas (VI) o (VIA) como se
15 ha descrito anteriormente, pero omitiendo el período de reflujo antes de la adición de los compuestos de fosfina y azo.

La Reacción (c) típicamente se realiza agitando una solución del compuesto de fórmula (VII) en un disolvente
20 adecuado, por ejemplo una mezcla de metanol y agua, y añadiendo una base adecuada, por ejemplo carbonato potásico. La mezcla se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo en el intervalo de 20-25°C durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo de 16-20 horas, seguido de

la retirada del disolvente orgánico al vacío. Después se añade agua y la mezcla se extrae con un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico antes de secarse sobre un agente de secado adecuado, por ejemplo sulfato sódico, de filtrarse y de evaporar el disolvente al vacío. El producto bruto después se purifica por cromatografía ultrarrápida.

10 La separación de los estereoisómeros del compuesto de fórmula (IVE) puede realizarse usando técnicas bien conocidas para los especialistas en la técnica, por ejemplo, los diastereoisómeros pueden separarse usando técnicas convencionales tales como cromatografía en 15 columna, cromatografía líquida de alta resolución preparativa (HPLC) o cristalización fraccional. Los enantiómeros pueden resolverse usando técnicas convencionales tales como cromatografía en columna quiral, HPLC quiral o por la cristalización fraccional de las 20 sales diastereoisoméricas.

Un compuesto de fórmula (VII) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (IX)

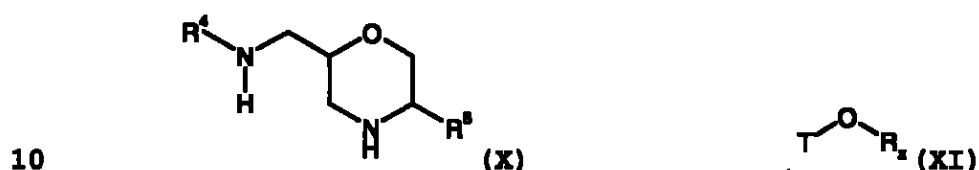


en las que;

T, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se han definido anteriormente para la fórmula (VII) y L² es un grupo saliente. Un grupo saliente adecuado L² es un grupo halo tal como cloro. La reacción entre un compuesto de fórmula (VIII) y un compuesto de fórmula (IX) se realiza típicamente agitando una solución del compuesto de fórmula (VIII) en un disolvente adecuado, por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, en una atmósfera inerte, por ejemplo una atmósfera de nitrógeno, con la adición de una base adecuada, por ejemplo carbonato potásico y un agente de activación adecuado, tal como yoduro sódico. A la mezcla se le añade gota a gota una solución de un compuesto de fórmula (IX) en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida. La mezcla después se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo una temperatura en el intervalo de 20-25°C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo de 16-20 horas antes de retirar los componentes volátiles al vacío. El residuo se reparte entre un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo diclorometano, y una base acuosa saturada, por ejemplo una solución acuosa saturada de

carbonato sódico. La fase orgánica después se lava con más base acuosa saturada y agua antes de secarse sobre un agente de secado adecuado, por ejemplo sulfato de magnesio, de filtrarse y de la evaporación del disolvente al vacío para producir el producto bruto. El producto bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida.

Un compuesto de fórmula (VIII) puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (X) con un compuesto de fórmula (XI);

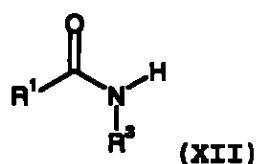


en las que R^4 , R^5 y T son como se han definido anteriormente en este documento para la fórmula (VII) y R_1 es un grupo alquilo, adecuadamente etilo.

La reacción entre un compuesto de fórmula (X) y un
 15 compuesto de fórmula (XI) típicamente se realiza agitando una solución de un compuesto de fórmula (X) en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo metanol, en una atmósfera inerte, por ejemplo una atmósfera de nitrógeno, y después añadiendo una solución de un compuesto de
 20 fórmula (XI) en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo éter. La mezcla después se agita durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo de 20 a 40 minutos

a una temperatura adecuada, por ejemplo una temperatura en el intervalo de 20 a 25°C y los componentes volátiles se retiran al vacío.

Los compuestos de fórmula (II) en la que Y es -CH₂-
5 están disponibles en el mercado o pueden prepararse por reducción de un compuesto de fórmula (XII)

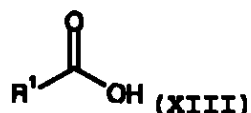


en la que R¹ y R² son como se han definido anteriormente en este documento para la fórmula (I), con un agente reductor
10 adecuado tal como un borohidruro de un metal alcalino o un complejo de diborano-tetrahidrofurano.

La reducción de un compuesto de fórmula (XII) típicamente se realiza usando borohidruro de litio en un disolvente orgánico apropiado, tal como una mezcla de
15 metanol y dyglime, a una temperatura elevada, convenientemente la temperatura de reflujo del disolvente elegido, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo de 1,5-3 horas.

Los compuestos de fórmula (XII) son compuestos
20 conocidos, están disponibles en el mercado, o los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse por activación de un compuesto de fórmula (XIII) seguido de

aminación del mismo;

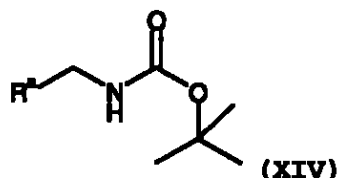


en la que R' es como ha sido definido anteriormente en este documento para la fórmula (I). Los agentes de activación
5 adecuados son agentes que sustituyen el grupo hidroxil por un grupo saliente lábil. Un agente de activación apropiado es el cloruro de tionilo. Un agente adecuado para la aminación es el amoníaco 0.880.

La aminación de un compuesto de fórmula (XIII)
10 típicamente se realiza calentando el compuesto de fórmula (XIII) junto con cloruro de tionilo a la temperatura de reflujo en una atmósfera inerte, tal como una atmósfera de nitrógeno, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 1-2 horas. Después de la retirada del exceso de
15 cloruro de tionilo por evaporación, el residuo se disuelve en un disolvente apropiado, tal como un disolvente orgánico polar, por ejemplo tetrahidrofurano y se trata con amoníaco 0.880 a temperatura ambiente, como por ejemplo 18-25°C.

20 Los compuestos de fórmula (II) en la que R' es un grupo 1,2,4-oxadiazol-3-ilo sustituido en la posición 5, un 1,2,4-oxadiazol-5-ilo sustituido en la posición 3, o un 1,3,4-oxadiazol-5-ilo sustituido en la posición 2, e Y es

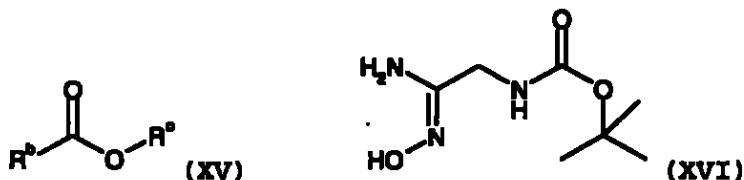
-CH₂- pueden prepararse mediante desprotección de un compuesto de fórmula (XIV)



en la que R' es un 1,2,4-oxadiazol-3-ilo sustituido en la posición 5, un 1,2,3-oxadiazol-5-ilo sustituido en la posición 3, o un 1,3,4-oxadiazol-5-ilo sustituido en la posición 2.

Típicamente, una solución de un compuesto de fórmula (XIV) se disuelve en una solución de cloruro de hidrógeno 10 en un disolvente adecuado, tal como 1,3-dioxano y se agita a temperatura ambiente, tal como aproximadamente 18-25°C, durante un período de tiempo adecuado, tal como de 1-2 horas.

Un compuesto de fórmula (XIV) en la que R' es 1,2,4-oxadiazol-3-ilo puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (XV) con un compuesto de fórmula (XVI)

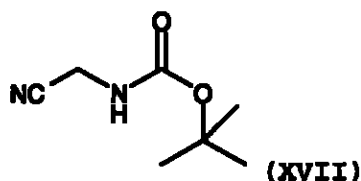


en la que R^b es el sustituyente deseado en la posición 5

del resto 1,2,4-oxadiazol-3-ilo y R^e es alquilo C₁₋₄.

Típicamente, se disuelven un compuesto de fórmula (XV) y el compuesto de fórmula (XVI) en un disolvente adecuado, tal como un alcohol, por ejemplo etanol, y se añadió un alcóxido de un metal alcalino, por ejemplo etóxido sódico. La mezcla de reacción se calienta convenientemente a la temperatura de reflujo del disolvente elegido, sobre tamices moleculares durante un período de tiempo apropiado, por ejemplo de 2-3 horas.

10 El compuesto de fórmula (XVI) puede prepararse a partir del compuesto de fórmula (XVII) mediante reacción con hidroxilamina.



Típicamente, la reacción entre el compuesto de
15 fórmula (XVII) y hidroxilamina se realiza en un disolvente polar apropiado, tal como una mezcla de un alcohol, por ejemplo etanol, y agua, en presencia de una base adecuada, como un carbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato potásico, a una temperatura elevada, convenientemente a la
20 temperatura de reflujo del disolvente elegido, durante un período de tiempo apropiado, por ejemplo aproximadamente 2 días.

Los compuestos de fórmulas (V), (VI), (VIII), (IX), los compuestos de fórmula (X) en la que R¹ es hidrógeno, (XI), (XII), (XIII), (XV) y (XVII), y ciertos compuestos de fórmulas (II) y (VII) son conocidos, están disponibles 5 en el mercado y/o pueden prepararse por procedimientos análogos a los conocidos, por ejemplo, los descritos en los textos de referencia convencionales de metodología sintética, tales como J. March, *Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition (1985), Wiley Interscience*. Los 10 compuestos de fórmula (X) en la que R¹ no es hidrógeno pueden prepararse usando los procedimientos descritos en los documentos en WO 02/26722 y WO 02/26723.

Ciertos compuestos de fórmulas (III), (IVBR), (IVBE) son considerados nuevos.

15 Por consiguiente, se proporciona un compuesto seleccionado de la lista compuesta por:

Éster terc-butílico del ácido [(2S)-4-(3-cloro-4-fluoro-bencil)morfolin-2-ilmetil]carbámico;

C-[(2S)-4-(3-Cloro-4-fluoro-bencil)morfolin-2-il]-

20 metilamina;

4-Nitrofenil éster del ácido [(2S)-4-(3-cloro-4-fluoro-bencil)morfolin-2-ilmetil]carbámico;

1-(5-Clorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-3-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-ilmetil]urea;

4-Nitrofenil éster del ácido {(2S)-4-[1-(3,4-difluorofenil)etil]morfolin-2-ilmetil}carbámico;
 Isómero I del 4-nitrofenil éster del ácido {(2S)-4-[1-(3,4-difluorofenil)etil]morfolin-2-ilmetil}carbámico;
 5 Isómero II del 4-nitrofenil éster del ácido {(2S)-4-[1-(3,4-difluorofenil)etil]morfolin-2-ilmetil}carbámico;
 Diclorhidrato de C-[(2S)-4-[1-(3,4-difluorofenil)etil]morfolin-2-il]metilamina;
 Éster terc-butílico del ácido {(2S)-4-[1-(3,4-difluorofenil)-etil]-morfolin-2-ilmetil}carbámico;
 10 Éster terc-butílico del ácido N'-(5-{3-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-ilmetil]ureidometil}furan-3-carbonil)hidrazinacarboxílico;
 Clorhidrato de 1-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-ilmetil]-3-(4-hidrazinocarbonil-furan-2-ilmetil)urea y;
 15 1-[4-(N'-Formil-hidrazinocarbonil)furan-2-ilmetil]-3-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-ilmetil]urea.

Los siguientes compuestos son también se consideran nuevos y por consiguiente forman un aspecto adicional de
 20 la invención:

Clorhidrato de 2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)etilamina;
 Clorhidrato de metilamida del ácido 5-aminometil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico;
 Éster metílico del ácido 2-aminometiloxazol-4-carboxílico;

Metilamida del ácido 5-[(2,2,2-trifluoro-
acetilamino)metil]furan-3-carboxílico;
Metilamida del ácido 5-aminometil-furan-3-carboxílico;
Éster terc-butílico del ácido [3-(N'-acetil-hidrazino)-3-
5 oxo-propil]carbámico;
Éster terc-butílico del ácido [2-(5-metil-
[1,3,4]oxadiazol-2-il)etil]carbámico;
Metilamida del ácido 5-aminometiltiofeno-3-carboxílico;
Metilamida del ácido 5-[(2,2,2-
10 trifluoroacetilamino)metil]tiofeno-3-carboxílico, y;
Éster terc-butílico del ácido (5-metilcarbamoil-
[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)carbámico.

La conversión mencionada anteriormente de un
compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I)
15 incluye cualquier conversión que pueda efectuarse usando
procedimientos convencionales, pero en particular las
conversiones mencionadas incluyen la conversión de un
grupo R^1 en otro grupo R^1 . La conversión mencionada
anteriormente puede realizarse usando cualquier
20 procedimiento apropiado en condiciones determinadas por
los grupos particulares elegidos. De esta forma, las
conversiones apropiadas de un grupo R^1 en otro grupo R^1
incluyen:

(a) convertir un grupo R^1 que representa un grupo

heteroarilo sustituido con un grupo alcoxycarbonilo en un grupo R^1 que representa un grupo heteroarilo sustituido con un grupo carboxi; tal conversión puede realizarse utilizando un procedimiento convencional de hidrólisis, 5 por ejemplo tratando un compuesto apropiadamente protegido de fórmula (I) con una base acuosa adecuada;

(b) convertir un grupo R^1 que representa un grupo heteroarilo sustituido con un grupo carboxi en un grupo R^1 que representa un grupo heteroarilo sustituido con un 10 grupo alquilaminocarbonilo; tal conversión puede realizarse mediante un procedimiento convencional de aminación, por ejemplo, tratando un compuesto de fórmula (I) apropiadamente protegido con una amina adecuada en presencia de un agente de acoplamiento de péptidos 15 adecuado y, si fuese necesario, un agente de activación adecuado;

(c) convertir un grupo R^1 que representa un grupo heteroarilo no sustituido en un grupo R^1 que representa un grupo heteroarilo alquilado; tal conversión se realiza 20 mediante un procedimiento convencional de alquilación, por ejemplo tratando un compuesto apropiadamente protegido de fórmula (I) con un haluro de alquilo, en presencia de una base apropiada y

(d) convertir un grupo R^1 que representa un grupo

heteroarilo sustituido con un grupo alcoxycarbonilo en un grupo R¹ que representa un grupo heteroarilo sustituido con un grupo alquilaminocarbonilo o cicloalquilaminocarbonilo, o un grupo N-heterociclicarbonilo; tal conversión puede 5 realizarse usando un procedimiento convencional de aminación, por ejemplo, tratando un compuesto de fórmula (I) apropiadamente protegido con una amina.

(e) convertir un grupo R¹ que representa tetrazolilo en un grupo R¹ que representa 2-mono, di-, o tri-halometil- 10 1,3,4-oxadiazol; tal conversión puede realizarse tratando un compuesto de fórmula (I) apropiadamente protegido con anhídrido mono-, di- o tri-haloacético.

(f) convertir un grupo R¹ que representa tetrazolilo en un grupo R¹ que representa un 2-(N,N-dialquilamino)metil- 15 1,3,4-oxadiazol; tal conversión puede realizarse tratando un compuesto de fórmula (I) apropiadamente protegido con anhídrido cloroacético, y después tratando el derivado de clorometilo resultante con una amina secundaria.

(g) convertir un grupo R¹ que representa un grupo 20 carboxilato de 3-furan etilo en un grupo R¹ que representa un 3-furan-(3-metil-1,2,4-oxadiazol); tal conversión puede realizarse usando acetamidoxima, seguido de la adición de tamices moleculares y tratamiento con una base adecuada, por ejemplo un alcóxido de un metal alcalino, tal como

etóxido sódico.

(h) convertir un grupo R^1 que representa un grupo heteroarilo sustituido con un grupo carboxi en un grupo R^1 que representa un grupo heteroarilo sustituido con un grupo oxadiazolilo; tal conversión puede realizarse en tres etapas; en primer lugar el grupo carboxi se hace reaccionar con t-butilcarbazona en presencia de 1-hidroxibenzotriazol, una amina terciaria apropiada tal como diisopropiletilamina y un agente de acoplamiento de péptidos adecuado tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. En segundo lugar, el producto de la primera etapa se hace reaccionar con una solución de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico en un disolvente apropiado, como el dioxano. En tercer lugar, el producto de la segunda etapa se hace reaccionar con formiato de trietilo en presencia de una base apropiada, tal como trietilamina y tamices moleculares.

O, convertir un grupo R^1 que representa un grupo heteroarilo sustituido con un grupo carboxi en un grupo R^1 que representa un grupo heteroarilo sustituido con un grupo triazolilo; tal conversión también puede realizarse en tres etapas; en primer lugar, el grupo carboxi se hace reaccionar con t-butilcarbazona en presencia de 1-hidroxibenzotriazol, una amina terciaria adecuada tal como

diisopropiletilamina, y un agente de acoplamiento de péptidos tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. En segundo lugar, el producto de la primera etapa se hace reaccionar con una solución de un 5 ácido mineral tal como ácido clorhídrico en un disolvente apropiado, tal como dioxano. En tercer lugar, al producto del segundo paso se le añadió un imidato adecuado, tal como clorhidrato de acetimidato de etilo. A la solución se le añadió una base terciaria adecuada tal como 10 trietilamina y tamices moleculares tales como tamices moleculares de 4A en polvo activados (0.360 g). La suspensión se calienta a reflujo durante 18-24 horas. La mezcla se enfría y el disolvente se retira para producir el producto bruto.

15 (i) convertir un grupo R^1 que representa un grupo heteroarilo sustituido con un grupo carboxi en un grupo R^1 que representa un grupo heteroarilo sustituido con un grupo oxadiazolilo; tal conversión puede realizarse por tratamiento de un compuesto de fórmula (I) apropiadamente 20 protegido con clorhidrato 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en presencia de un agente de activación adecuado tal como 1-hidroxibenzotriazol en presencia de una base terciaria adecuada tal como N,N-diisopropiletilamina, seguido de calentamiento del

compuesto de formilhidrazinocarbonilo resultante con hidróxido de (metoxycarbonilsulfamoil)trietilamonio en un horno microondas.

- (j) convertir un grupo R^1 que representa pirazolilo en un grupo R^1 que representa 1-actilpirazolilo; tal conversión puede realizarse usando un procedimiento convencional de aciclación, por ejemplo tratando un compuesto de fórmula (I) apropiadamente protegido con un anhídrido carboxílico en presencia de una base apropiada.
- 10 (k) convertir un grupo R^1 que representa un grupo tetrazolilo no sustituido en un grupo R^1 que representa un grupo tetrazolilo sustituido con un grupo N-alquilo; tal conversión puede realizarse mediante un procedimiento convencional de alquilación, por ejemplo haciendo
- 15 reaccionar un compuesto de fórmula (I) apropiadamente protegido con ácido trifluoroacético, alcohol terc-butílico y ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12-18 horas antes de añadir agua y la mezcla se basifica por la adición de una base
- 20 adecuada tal como una solución 2 M de hidróxido sódico. El producto bruto después se aísla por medios convencionales tales como extracción de fase sólida.
- (l) convertir un grupo R^1 que representa un grupo heteroarilo sustituido con un grupo amino en un grupo R^1

que representa un grupo heteroarilo sustituido con un grupo formamido; tal conversión se puede realizar por reacción de un compuesto apropiadamente protegido de fórmula (I) con una solución acuosa de ácido fórmico en un 5 disolvente adecuado tal como acetonitrilo a una temperatura elevada.

Las conversiones mencionadas anteriormente pueden realizarse, según sea apropiado, sobre cualquiera de los compuestos intermedios mencionados en este documento. Los 10 grupos protectores adecuados en cualquiera de las reacciones mencionadas anteriormente son los utilizados convencionalmente en la técnica. Los procedimientos de formación y retirada de tales grupos protectores son los procedimientos convencionales apropiados para la molécula 15 a proteger, por ejemplo, los descritos en textos de referencia convencionales de Metodología Sintética como P J Kocienski, *Protecting Groups* (1994) Thieme.

Para cualquiera de las reacciones o procedimientos mencionados, pueden emplearse procedimientos 20 convencionales de calentamiento y refrigeración, por ejemplo camisas calefactoras eléctricas y baños de hielo/sal respectivamente. También pueden usarse, según se requieran, procedimientos convencionales de purificación, por ejemplo cristalización y cromatografía en columna.

Las formas isoméricas individuales de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse como isómeros individuales usando procedimientos convencionales tales como la cristalización fraccional de derivados diastereoisoméricos 5 o la cromatografía líquida de alta resolución quiral (HPLC quiral).

La estereoquímica absoluta de los compuestos puede determinarse usando procedimientos convencionales tales como cristalografía de rayos X.

- 10 Las sales y solvatos de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse y aislarse de acuerdo con procedimientos convencionales.

Los compuestos de la invención pueden ensayarse para la actividad biológica *in vitro* de acuerdo con los siguientes 15 ensayos:

Los compuestos de la invención pueden ensayarse con respecto a la actividad biológica *in vitro* de acuerdo con los siguientes ensayos:

(a) Ensayo de Unión a CCR-3

- 20 Se usó SPA de unión competitiva a CCR-3 (ensayo de proximidad de centelleo) para evaluar la afinidad de nuevos compuestos por CCR-3. Se mezclaron membranas preparadas a partir de células K562 que expresaban de forma estable CCR-3 (2,5 ug/pocillo) con 0,25 mg/pocillo

de perlas de SPA con aglutinina de germen de trigo (Amersham) y se incubaron en tampón de fijación (HEPES 50 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 5 mM, BSA al 0,5%) a 4°C durante 1,5 horas. Tras la incubación, se añadieron 20 pM de [¹²⁵I] 5 eotaxina (Amersham) y concentraciones crecientes de compuesto (de 1 pM a 30 μM) y se incubaron en una placa de 96 pocillos durante un período de 2 horas a 22°C, y después se contaron en un contador de placas Microbeta. El volumen total de ensayo fue de 100 μl. Los datos de unión 10 competitiva se analizaron ajustando los datos con una ecuación logística de cuatro parámetros. Los datos se presentan como los valores de pCI₅₀ medios (logaritmo negativo de la concentración de compuesto que inhibe la unión de [¹²⁵I]eotaxina en un 50%) de al menos dos 15 experimentos.

(b) Ensayo de Quimiotaxis de Eosinófilos

Los compuestos se evaluaron para comprobar su efecto inhibidor sobre la quimiotaxis de eosinófilos. Se purificaron eosinófilos a partir de sangre periférica 20 humana por reducción convencional de células CD16 usando un columna de separación de células Miltenyi y un electroimán Super Macs como se ha descrito previamente (Motegi & Kita, 1998; J. Immunology. 161:4340-6). Las células se resuspendieron en RPMI 1640/solución de FCS al

~~bx~~

10% y se incubaron con calceína-AM (Molecular Probes) a 37°C durante 30 minutos. Después de la incubación, los eosinófilos se centrifugaron a 400 g durante 5 minutos y se resuspendieron en RPMI/FCS a 2,2 millones/ml. Después, 5 las células se incubaron en presencia de concentraciones crecientes de compuestos (de 1 pM a 30 μ M) a 37°C durante 30 minutos. Para las respuestas de control, las células se incubaron sólo con RPMI/FCS. El agonista eotaxina (una concentración CE_{50}) se añadió a la cámara inferior de una 10 placa de quimiotaxis de 96 pocillos (filtro de 5 μ m: Receptor Technologies). Se añadieron eosinófilos (50 μ l de 2 millones de células /ml) a la cámara superior de la placa de filtro y se incubaron a 37°C durante 45 minutos. Las células que quedaban encima del filtro de quimiotaxis 15 se retiraron y se cuantificó el número de eosinófilos que habían migrado por medio de la lectura de la placa en un lector de placas fluorescentes. Las curvas de inhibición para el efecto de los compuestos sobre la quimiotaxis de eosinófilos se analizaron ajustando los datos con una 20 ecuación logística de cuatro parámetros. Se generaron valores funcionales de pK_i (fpK_i) usando la siguiente ecuación (Lazareno & Birdsall, 1995. Br. J. Pharmacol 109:1110-9).

$$fpKi = \frac{CI_{50}}{1 + \frac{[Agonista]}{CE_{50}}}$$

Los compuestos de los Ejemplos se ensayaron en los ensayos de unión a CCR-3 y/o de quimiotaxis de eosinófilos 5 (ensayos (a) y (b)). Los compuestos de los Ejemplos ensayados en el ensayo de unión a CCR-3 típicamente poseían valores de pCI50 en el intervalo de 5,0-10,0. Los compuestos de los Ejemplos ensayados en el ensayo de quimiotaxis de eosinófilos de CCR-3 poseían valores de 10 fpKi tales como los proporcionados en la siguiente tabla:

Ejemplo No.	fpKi
8	8,8
11	9,0
19	7,8
97	9,2
116	9,8

Los ejemplos de estados de enfermedad en los que el compuesto de la invención tiene efectos antiinflamatorios potencialmente beneficiosos incluyen enfermedades del 15 tracto respiratorio tales, como bronquitis (incluyendo bronquitis crónica), bronquiectasis, asma (incluyendo reacciones asmáticas inducidas por alergen~~os~~), enfermedad

pulmonar obstructiva crónica (COPD), fibrosis quística, sinusitis y rinitis. Otros estados de enfermedad relevantes incluyen enfermedades del tracto gastrointestinal tales como enfermedades inflamatorias 5 intestinales, incluyendo enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), y enfermedades inflamatorias intestinales secundarias a la exposición a una radiación o a la exposición a alergenios.

10 Además, el compuesto de la invención puede usarse para tratar nefritis, enfermedades cutáneas tales como psoriasis, eccema, dermatitis alérgica y reacciones de hipersensibilidad y enfermedades del sistema nervioso central que tienen un componente inflamatorio (por 15 ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, meningitis, esclerosis múltiple) VIH y demencia inducida por el SIDA.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser de utilidad en el tratamiento de la poliposis nasal, conjuntivitis o pruritis.

20 Otros ejemplos de estados de enfermedad en los que el compuesto de la invención tiene efectos potencialmente beneficiosos incluyen afecciones cardiovasculares tales como aterosclerosis, enfermedad vascular periférica y síndrome de hipereosinofilia idiopática. Otras

enfermedades para las que los compuestos de la presente invención pueden ser beneficiosos son otras enfermedades de hipereosinofilia tales como el síndrome de Churg-strauss. Además, normalmente se encuentra eosinofilia en 5 enfermedades parasitarias, especialmente en infecciones por helmintos, y de esta forma el compuesto de la presente invención puede ser útil en el tratamiento de la inflamación producida por estados de enfermedad con hipereosinofilia tales como el quiste hidatídico 10 (Echinococcus sp), infecciones por tenias (Taenia sp.), trematodos (esquistosomiasis) e infecciones por nematodos (gusanos redondos) tales como:- uncinaria (Ancylostoma sp.), Ascaris, Strongyloides, Trichinella y particularmente filariasis linfáticas, incluyendo 15 Onchocerca, Brugia y Wucheria (elefantiasis).

Los compuestos de la invención pueden ser útiles como agentes inmunosupresores y, de esta manera, tener utilidad en el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como el rechazo de tejidos de aloingerto después de un 20 trasplante, la artritis reumatoide y la diabetes.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en la inhibición de metástasis.

Las enfermedades de principal interés incluyen asma, COPD y enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio

superior, incluyendo la rinitis estacional y perenne.

Las enfermedades preferidas de interés principal incluyen asma y enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio superior, incluyendo la rinitis estacional y 5 permanente.

Otras enfermedades también de interés principal incluyen enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal tales como enfermedad inflamatoria del intestino.

10 Los especialistas en la técnica apreciarán que las referencias de este documento al tratamiento o terapia incluyen la profilaxis así como el tratamiento de afecciones establecidas.

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos 15 de fórmula (I) son útiles como agentes terapéuticos.

De esta forma, como aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo para uso como un agente terapéutico activo.

20 Por lo tanto, también se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de afecciones inflamatorias, por ejemplo, asma o rinitis.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se

proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones inflamatorias, por ejemplo asma o rinitis.

5 En un aspecto adicional o alternativo, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de un ser humano o un animal que padece o que es susceptible de padecer una afección inflamatoria, por ejemplo, asma o rinitis, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad
10 eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse para administración en cualquier forma conveniente.

15 De esta manera, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo, y opcionalmente uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables.

20 También se proporciona un procedimiento para preparar tal formulación farmacéutica que comprende mezclar el compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo con uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse, por ejemplo, para administración oral, inhalada, intranasal, bucal, parenteral o rectal, preferiblemente para administración oral.

5 Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón, celulosa o polivinil pirrolidona; cargas, por ejemplo,
10 lactosa, celulosa microcristalina, azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico o sorbitol; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo, almidón de patata, croscarmelosa sódica o almidón
15 glicolato sódico; o agentes humectantes tales como lauril sulfato sódico. Los comprimidos pueden recubrirse de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica.

Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas,
20 soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por

ejemplo, jarabe de sorbitol, metil celulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroximetil celulosa, carboximetil celulosa, gel de estearato de aluminio, o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, 5 por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol o alcohol etílico; o conservantes, por ejemplo, p-10 hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico. Las preparaciones también pueden contener sales tamponantes, agentes aromatizantes, colorantes y/o edulcorantes (por ejemplo, manitol) cuando sea apropiado.

Para la administración bucal, las composiciones 15 pueden tomar la forma de comprimidos o grageas formuladas de una manera convencional.

Los compuestos también pueden formularse como supositorios, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u 20 otros glicéridos.

Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden formularse para administración parenteral por inyección en embolada o infusión continua, y pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por

ejemplo, como ampollas, viales, infusiones de pequeño volumen o jeringas rellenas previamente, o en recipientes de múltiples dosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como 5 soluciones, suspensiones o emulsiones en vehículos acuosos o no acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como antioxidantes, tampones, agentes antimicrobianos y/o agentes para ajustar la tonicidad. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en 10 forma de polvo para reconstituirse con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos, antes del uso. La presentación sólida seca puede prepararse introduciendo un polvo estéril asépticamente en recipientes estériles individuales o introduciendo una 15 solución estéril asépticamente en cada recipiente y liofilizándolos.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención también pueden usarse en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, 20 agentes antihistamínicos, agentes anticolinérgicos, agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, por ejemplo, propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, furoato de mometasona, triamcinolona acetonida o budesonida; o fármacos antiinflamatorios no

115

esteroides (AINE), por ejemplo, cromoglicato sódico, nedocromil sódico, inhibidores de PDE-4, antagonistas de leucotrieno, inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de beta-2 integrina y agonistas de adenosina 2a; o agentes beta adrenérgicos tales como salmeterol, salbutamol, formoterol, fenoterol o terbutalina y sales de los mismos; o agentes antiinfecciosos, por ejemplo, agentes antibióticos y agentes antivirales. Se apreciará que cuando los 10 compuestos de la presente invención se administran en combinación con otros agentes terapéuticos administrados normalmente por la vía inhalada o intranasal, la composición farmacéutica resultante puede administrarse por la vía inhalada o intranasal.

15 Los compuestos de la invención pueden administrarse convenientemente en cantidades de, por ejemplo, 0,001 a 500 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 0,01 a 500 mg/kg, más preferiblemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal, y a cualquier frecuencia apropiada, por ejemplo, 20 de 1 a 4 veces al día. Por supuesto, el régimen de dosificación preciso dependerá de factores tales como la indicación terapéutica, la edad y el estado del paciente, y la vía de administración particular elegida.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones

que se presentan a continuación, a menos que el contexto requiera otra cosa, se entenderá que la expresión "comprender" y variaciones tales como "comprende" y "que comprende" implican la inclusión del número entero, etapa 5 o grupo de números enteros indicados, pero no la exclusión de cualquier otro número entero, etapa o grupo de números enteros o etapas.

La invención se ilustra haciendo referencia a los siguientes Ejemplos pero sin limitarse de forma alguna por 10 los mismos.

Para evitar dudas, el enlace libre en los grupos R^i como se presenta en las Tablas significa el punto de unión de los grupos R^i al resto de la molécula.

Debe indicarse que, por claridad, se hace referencia 15 a los compuestos de las Descripciones y de los Ejemplos por medio de un número, por ejemplo, "Descripción 3" y "Ejemplo 26". Las estructuras de los compuestos de los Ejemplos denominados de esta forma se proporcionan en las Tablas 1 a 9.

20 Detalles experimentales generales

Columna de HPLC preparativa automática dirigida a la masa, condiciones y eluyente.

Se realizó una cromatografía líquida de alta resolución preparativa automática dirigida a la masa

77

usando una columna LCABZ+ de 5 μm (5 cm x 10 mm de diámetro interno), empleando una elución en gradiente usando dos sistemas disolventes, (A) ácido fórmico al 0,1% en agua, y (B) acetonitrilo al 95% y ácido fórmico al 0,5% en agua, a un caudal de 8 ml min⁻¹. La espectrometría de masas se realizó usando un Espectrómetro de Masas VG Platform, con un HP1100 Diode Array Detector y un Accurate Flow Splitter.

Sistema de LC/MS

10 Se usó el siguiente sistema de cromatografía Líquida-Espectroscopía de Masas (LC/MS):

Este sistema usó una columna de 3 μm ABZ+PLUS (3,3 cm x 4,6 mm de diámetro interno) eluyendo con los siguientes disolventes: A - ácido fórmico al 0,1% v/v + acetato
15 amónico al 0,077% p/v en agua; y B - 95:5 de acetonitrilo:agua + ácido fórmico al 0,05% v/v, a un caudal de 3 ml por minuto. Se usó el siguiente protocolo de gradiente: 100% de A durante 0,7 minutos; mezclas de A+B, perfil de gradientes 0-100% de B durante 3,5 minutos;
20 mantenimiento con B al 100% durante 1,1 minutos; vuelta a A al 100% durante 0,2 minutos.

El sistema de LC/MS usó un espectrómetro de micromasas, con modo de ionización de electronebulización, cambio de ión positivo y negativo, intervalo de masas 80-

1000 a.m.u.

Espectro de Masas de Termonebulización

El Espectro de Masas de Termonebulización se determinó en un espectrómetro de masas HP 5989A engine, 5 con termonebulización +ve, temperatura de la fuente 250°C, temperaturas de la sonda 120°C (pie), 190°C (punta), intervalo de masas de detección 100-850 a.m.u. Los compuestos se inyectaron en 10 μ l de una mezcla de disolventes que comprendían un 65% de metanol y un 35% de 10 acetato amónico acuoso 0,05 M, a un caudal de 0,7 ml/min

Extracción en fase sólida (intercambio iónico)

"SCX" se refiere a cartuchos de extracción de fase sólida de ácido sulfónico Isolute Flash SCX-2.

Todas las temperaturas están en °C.

15 Descripciones

Descripción 1: 2.2.2-Trifluoro-N-(morfolin-2-ilmetil)acetamida

A una solución agitada de morfolin-2-ilmetilamina (3,1 g) en metanol (70 ml) en una atmósfera de nitrógeno 20 se le añadió una solución etérea de α - α - α -trifluroacetato de etilo (5ml en 20 ml de éter) que se había lavado previamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera y se secó. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 22°C antes de la

retirada de los componentes volátiles al vacío. El residuo se disolvió en metanol (10 ml) y los componentes volátiles se retiraron de nuevo al vacío, dando el compuesto del título en forma de espuma blanca crujiente (4.9 g).

5 Espectro de masas de termonebulización m/z 213 [MH⁺].

Descripción 2: N-([4-(3,4-Diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-2,2,2-trifluoroacetamida

A una solución de la Descripción 1 (3,3 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno se
10 le añadió carbonato potásico (2.46 g) y yoduro sódico (2,12 g). A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de cloruro de 3,4-diclorobencilo (2 ml) en N,N-dimetilformamida (10 ml). La mezcla se agitó a 22°C durante 18 horas antes de que los componentes volátiles se
15 retiraran al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano (100 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (50 ml). Posteriormente, la fase orgánica se lavó con más solución acuosa saturada de carbonato sódico (2 x 50 ml) y agua (50 ml) antes de secarse sobre
20 sulfato magnésico, filtrarse y evaporar el disolvente al vacío para dar un aceite amarillo pálido. El aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida Biotage sobre un cartucho de 90 g de sílice eluyendo con acetato de etilo al 25% en ciclohexano, dando el compuesto del título

en forma de un aceite incoloro (2,97 g) LC/MS T_r 2,63 min, Espectro de Masas m/z 371 [MH⁺].

Descripción 3: [4-(3,4-Diclorobencil)morfolin-2-il]metilamina

5 A una solución agitada de la Descripción 2 (2,97 g) en metanol (15 ml) y agua (5 ml) se le añadió carbonato potásico (5,53 g). La mezcla se agitó a 22°C durante 18 horas antes de que el metanol se retirase al vacío. Se añadió agua (25 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de 10 etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml) antes de secarse sobre sulfato sódico, filtrarse y de la evaporación del disolvente al vacío para dar un aceite amarillo pálido. El aceite se 15 purificó por cromatografía ultrarrápida Biotage sobre un cartucho de 90 g de sílice eluyendo con 75:8:1 de diclorometano/etanol/amoniaco 0.880. Las fracciones requeridas se combinaron y el disolvente se evaporó al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite 20 incoloro (1.85 g)

LC/MS R_t 1,77 min, Espectro de Masas m/z 275 [MH⁺]

Descripción 4: [4-(3,4-Diclorobencil)morfolin-2-il]metilamina (síntesis alternativa)

Una mezcla de 2-[(3,4-diclorobencil)amino]etanol (Chem Abs No. 40172-06-3, 0,980 g) y 2-(oxiran-2-ilmetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (1,10 g) se calentó a 80°C en una atmósfera de nitrógeno por 3 horas. La masa sólida resultante se trató con ácido sulfúrico concentrado (1,5 ml) y después se agitó a 150°C durante 24 horas. La mezcla se trató con agua (100 ml) y después se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase acuosa oscura se basificó a pH ~12 usando hidróxido sódico acuoso 5 M y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite pardo (1,02 g)

Espectro de masas m/z 275 (M⁺)

15 Descripción 5: 1-[(2S)-4-(3,4-Diclorobencil)morfolin-2-il]metilamina

Se separó la Descripción 3 (mezcla racémica, 8 g) en sus enantiómeros individuales mediante HPLC quiral. La separación se realizó usando una columna ChiralPak AD 20 μ m de 5,08 x 22 cm, un sistema Merck self pack DAC, eluyendo con 95:5:0,1 (v/v) de heptano:etanol absoluto:dietilamina (caudal de: 55 ml/min durante 40 minutos, detección UV 225 nm); preparación de carga de

muestra: muestra de 400mg en 20 ml de 3:2 (v/v) de etanol absoluto:eluyente del sistema.

El compuesto del título (2,49 g) se obtuvo como se indica a continuación: tiempo de retención de HPLC 5 preparativa 23,0 minutos.

Descripción 5 : (procedimiento alternativo)

Una suspensión de la Descripción 7 (1,00 g) en agua (8,5 ml) se calentó a 75°C y después se trató gota a gota con ácido sulfúrico concentrado (2,5 ml). La mezcla 10 después se calentó a reflujo. Después de 23 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 22°C y después se trató con diclorometano (6 ml). Después se añadió gota a gota una solución de amoníaco 880 (7 ml) con refrigeración. Se añadió más diclorometano (10 ml). La fase acuosa se separó 15 y se extrajo con más diclorometano 10 ml). La fase orgánica combinada se lavo con agua (5 ml) y después se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió de nuevo en diclorometano y el disolvente se evaporó de nuevo, dando el producto en forma de un aceite (662 mg).

20 Descripción 6: sal 1-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-illmetanamina con ácido D-tartárico 1:1

La Descripción 3 (0,613 g) se disolvió en metanol (12,3 ml). Se añadió ácido D-tartárico (0,335 g) y la suspensión se calentó a reflujo durante 50 minutos. La

mezcla se dejó enfriar la mezcla a 0-5°C y el precipitado se aisló por filtración, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0.4 g).

ee: 76% ee

5 HPLC analítica quiral (columna ChiralPak AD, 4,6 x 250mm, eluyente 50:50:0,1 de MeOH:EtOH:Butilamina, caudal 0,5 ml/min, detección UV a 220 nm), Tr 8.9 minutos.

Descripción 7: 2-[4-(3,4-Diclorobencil)morfolin-2-ilmetil]-isoindol-1,3-diona

10 Una mezcla de 2-[(3,4-diclorobencil)amino]etanol (2,038 g) y (S)-2-(oxirano-2-ilmetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (2,032 g) en tetrahidrofurano (3,3 ml) se agitó y se calentó a la temperatura de reflujo en una atmósfera de nitrógeno. Después de 21,5 horas se añadió más 15 tetrahidrofurano (12,5 ml) y la mezcla se enfrió a 3°C. Se añadió trifenilfosfina (2,793 g) y la mezcla se agitó hasta que se disolvió todo el sólido. Después se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,1 ml) durante 12 minutos manteniendo la temperatura a <7°C. Después de 2,5 20 horas, la mezcla se dejó calentar a 22°C. Después de 5,3 h, se añadieron más trifenilfosfina (121 mg) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,09 ml). Después de 22,5 h, la mezcla de reacción se concentró casi a sequedad. Se añadió propan-2-ol (12 ml), se repitió la

concentración y esto se repitió una vez más. Se añadió más propan-2-ol (12 ml) y la mezcla se calentó a 70°C. Después de 0,5 h, la suspensión se enfrió a 22°C y después de 2 h más, el producto se recogió por filtración. El 5 lecho se lavó con propan-2-ol (2 x 4 ml) y después se secó al vacío a 40°C, dando el producto (2,622 g).

Descripción 8: [4-(3,4-Diclorobencil)morfolin-2-illmetilcarbamato de 4-nitrofenilo

Se añadió Trietilamina (0.09 ml) a una solución de la 10 Descripción 3 (0,150g, 0,545 mmol) en diclorometano (3 ml) con agitación a 20°C en una atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una solución de cloroformiato 4-nitrofenilo (0,121 g) en diclorometano (1 ml). La mezcla resultante se agitó 15 durante 4 horas a 0°C. La solución se dejó calentar a 20°C, se lavó con salmuera (4 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida Biotage sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 35% en ciclohexano, dio el compuesto 20 del título (0.2 g)

LC/MS: Tr 3,1 minutos, Espectro de Masas m/z 441 [MH⁺]

Descripción 9: [(2S)-4-(3,4-Diclorobencil)morfolin-2-illmetilcarbamato de 4-nitrofenilo

La Descripción 9 se preparó de una forma análoga a la Descripción 8 a partir de la Descripción 5 (0,225 g) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,182 g), produciendo el compuesto del título (0,2 g)

5 LC-MS: Tr 3,1 minutos, Espectro de Masas m/z 441 [MH⁺]

Descripción 10: [(2S)-4-(3,4-Difluorobencil)morfolin-2-il]metilamina

La Descripción 10 se preparó de una forma análoga a la Descripción 5. Tiempo de retención de HPLC preparativa 10 28,3 minutos.

Descripción 11: [(2S)-4-(3,4-Difluorobencil)morfolin-2-il]metilcarbamato de 4-nitrofenilo

La Descripción 11 se preparó de forma análoga a la Descripción 9 a partir de la Descripción 10 y 15 cloroformiato de 4-nitrofenilo.

LC-MS: Tr 2,52 minutos. Espectro de Masas m/z 408 [MH⁺]

Descripción 12: [(2S)-4-(3-Clorobencil)morfolin-2-il]metilamina

La Descripción 12 se preparó de forma análoga a la 20 Descripción 5.

Tiempo de retención de HPLC preparativa 26,1 minutos.

Descripción 13: [(2S)-4-[(5-Clorotien-2-il)metil]morfolin-2-il]metilamina

La Descripción 13 se preparó de forma análoga a la Descripción 5.

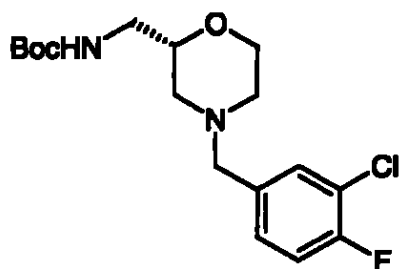
Tiempo de retención de HPLC preparativa 25,2 minutos.

Descripción 14: [(2S)-4-((5-Clorotien-2-il)metil)morfolin-5 2-il]metilcarbamato de 4-nitrofenilo

La Descripción 14 se preparó de forma análoga a la Descripción 9 a partir de la Descripción 13 y cloroformiato de 4-nitrofenilo.

LC-MS: Tr 2,58 minutos. Espectro de Masas m/z 412 [MH⁺]

10 Descripción 16: Éster terc-butílico del Ácido [(2S)-4-(3-cloro-4-fluoro-bencil)morfolin-2-il]metilcarbámico



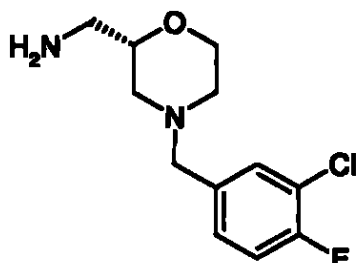
Una solución de éster 1,1-dimetílico del ácido (R)-(2-morfolinilmetil)-carbámico [CAS 186202-57-3] (0,26 g) 15 en diclorometano (5 ml) se trató con trietilamina (0,167 ml) y bromuro de 3-cloro-4-fluorobencilo (0,27 g). Después de agitar durante 18 horas la mezcla se purificó por aplicación directamente a un cartucho de intercambio iónico SCX (10 g) eluyendo con metanol seguido de amoníaco 20 0,880 al 10%/metanol. La fracción básica se evaporó al

124

vacío para dar el compuesto del título (0,37 g) en forma de una goma incolora.

LC-MS : Tr = 2,46 min. Espectro de masas m/z 359 [MH⁺]

Descripción 17: C-[(2S)-4-(3-Cloro-4-fluoro-bencil)-5 morfolin-2-il]-metilamina

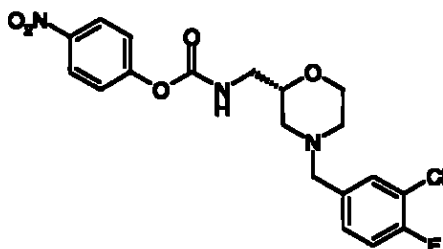


Una solución de la Descripción 16 (0,36 g) en diclorometano (1 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1 ml) y se dejó en reposo durante 1 hora. La mezcla se
10 concentró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso; las fases se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (0,25 g) en forma de una goma incolora.

15 LC-MS : Tr = 0,70 min. Espectro de masas m/z 259 [MH⁺]

Descripción 18: 4-nitro-fenil éster del ácido [(2S)-4-(3-cloro-4-fluoro-bencil)morfolin-2-il]-metilcarbámico

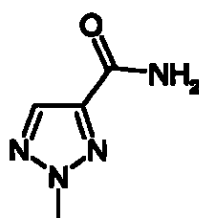
188



Una solución de cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,102 g) en diclorometano anhidro (5 ml) a 0°C se trató, gota a gota, con una solución de la Descripción 17 (0,13 g) y 5 trietilamina (0,070 ml) en diclorometano anhidro (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla se concentró al vacío. La purificación cromatográfica sobre gel de sílice (cartucho Varian Bond-Elut, 5 g), eluyendo con un gradiente de acetato de 10 etilo/ciclohexano dio el compuesto del título (0,19 g) en forma de un aceite incoloro.

LC-MS : Tr = 2,66 min. Espectro de masas m/z 424 [MH⁺]

Descripción 19: Amida del ácido 2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



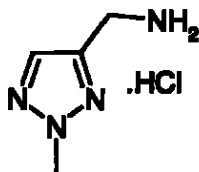
15

Se calentó ácido 2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Bull. Soc. Chim. Fr. (1976), (11-12, Pt. 2),

1931-2) (0,127 g) a reflujo con cloruro de tionilo (2 ml) con agitación en una atmósfera de nitrógeno durante 1,75 horas. El exceso de cloruro de tionilo se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (8 ml). Se añadió amoníaco 0,880 (1 ml) a la solución agitada a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evaporó a sequedad al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,160 g).

10 RMN (D_4 -MeOH) δ 8,0 (1H, CH); 4,2 (3H, CH₃).

Descripción 20: Clorhidrato de C-(2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)metilamina

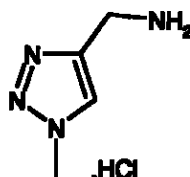


Una solución de la Descripción 19 (0,160 g) en bis(2-metoxietil) éter (diglyme, 5 ml) se trató con borohidruro de litio (0,066 g) y se calentó a reflujo (baño de aceite a 155°C). Se añadió cuidadosamente metanol (0,45 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas con agitación en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla enfriada se le 20 añadió cloruro amónico acuoso saturado (0,5 ml) y la mezcla se diluyó con metanol (10 ml). La solución se aplicó directamente a un cartucho de intercambio iónico

SCX (10 g) (eluido previamente con metanol) y se eluyó con metanol seguido de amoníaco 0,880 al 10% en metanol. La fracción de amoníaco en metanol se evaporó hasta volumen reducido (aproximadamente 2 ml), se acidificó con ácido 5 clorhídrico acuoso 5 N (1 ml) y se evaporó a sequedad al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,026 g).

RMN (D_4 -MeOH) δ 7,7 (1H, CH); 4,2 (3H, CH₃); 4,24, (2H, CH₂).

10 Descripción 21: Clorhidrato de C-(1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)metilamina

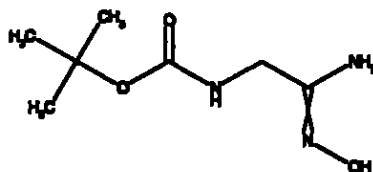


Una solución de 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Bull. Chem. Soc. Jap. (1972), 45 (8), 2577-9) 15 (0,050 g) en bis(2-metoxietil)éter (diglyme, 2 ml) se trató con borohidruro de litio (0,0264 g) y se calentó a reflujo (baño de aceite a 155°C). Se añadió gota a gota metanol (0,18 ml) en dos porciones después de 5 minutos y 35 minutos, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 20 horas con agitación en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota cloruro amónico acuoso saturado (0,2

ml) a la mezcla enfriada y la mezcla se diluyó con metanol (2 ml). La solución se aplicó directamente a un cartucho de intercambio iónico Isolute SCX (5 g) (eluido previamente con metanol) y se eluyó con metanol seguido de 5 amoniaco 0,880 al 10% en metanol. La fracción de amoniaco en metanol se evaporó hasta un volumen reducido (aproximadamente 1 ml), se acidificó con cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (1 ml) y se evaporó a sequedad al vacío para dar el compuesto del título (0,030 10 g).

Espectro de masas de termonebulización m/z 113 $[MH^+]$

Descripción 22: Éster terc-butílico del ácido (N-hidroxycarbamimidometil)carbámico

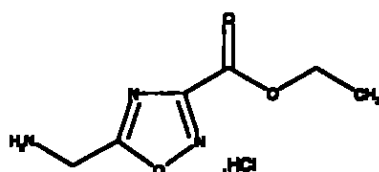


15 A una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-2-aminoacetoneitrilo (20,0 g) en etanol absoluto (200 ml) se le añadió una solución de hidroxilamina (9,0 g) y carbonato potásico (17,6 g) en agua (50 ml). La solución se calentó a reflujo durante 2 días. El etanol absoluto se 20 retiró al vacío y el residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se retiró parcialmente al vacío hasta que se formó un precipitado. La suspensión se enfrió

y se filtró. El residuo se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12,84 g).

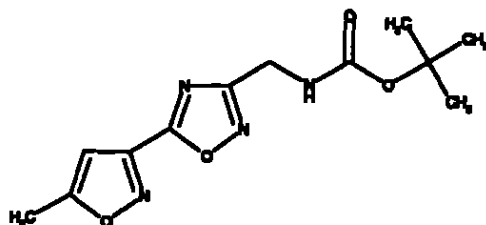
Espectro de masas de termonebulización m/z 190 $[MH^+]$.

5 Descripción 23: Clorhidrato del éster etílico del ácido 5-aminometil-[1.2.4]oxadiazol-3-carboxílico



Se disolvió [[[1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]metil]etil éster (preparado
10 como se describe en J. Org. Chem (1995), 60 (10), 3112-20) (0,408 g) en cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (10 ml) y la solución se agitó a 20°C durante 0,75 horas. El disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido ligeramente pardo (0,347 g).
15 1H RMN (D_2O , DMSO, 400 MHz) • 1,32 (3H, t, $J = 7$ Hz, CH_3), 4,42 (2H, c, $J = 7$ Hz, CH_2), 4,58 (2H, s, CH_2) y 9,04 (3H, s a, NH_3^+).

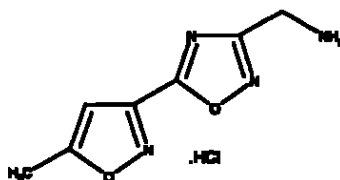
Descripción 24: Éster terc-butílico del ácido [5-(5-metil-isoxazol-3-il)-[1.2.4]oxadiazol-3-il]metil]carbámico



A una solución de la Descripción 22 (0,373 g) y 5-metilisoxazol-3-carboxilato de etilo (0,305 g) en etanol absoluto (6 ml) se le añadió etóxido sódico (solución al 5 21% en peso en etanol, 0,186 ml). A la solución se le añadieron tamices moleculares de 4A en polvo secados previamente (0,5 g). La suspensión se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La suspensión se filtró y el residuo se lavó con metanol (50 ml). El disolvente se retiró al 10 vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (75 ml) y la solución se lavó con hidróxido sódico acuoso 2 N (25 ml), ácido clorhídrico 2 N (25 ml) y agua (25 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,250 g).

15 LC/MS Tr 2,7 min m/z 298 [MNH_4^+].

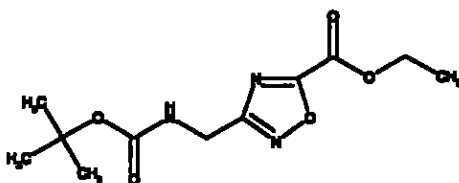
Descripción 25: Clorhidrato de C-[5-(5-metil-isoxazol-3-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-metilamina



La Descripción 24 se disolvió en cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (3 ml) y la solución se agitó a 20°C durante 1,25 horas. El disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco 5 (0,103 g).

Espectro de masas de termonebulización m/z 181 [MH^+].

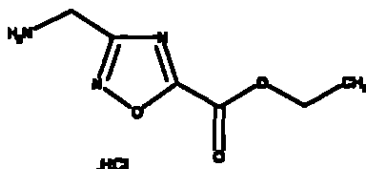
Descripción 26: Éster etílico del Ácido 3-(terc-Butoxicarbonilamino-metil)-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico



10 A una solución de la Descripción 22 (1,0 g) en etanol absoluto (9 ml) y etóxido sódico (solución al 21% en peso en etanol, 0,5 ml) se le añadió oxalato de dietilo (2,8 ml). Se añadieron tamices moleculares de 4A en polvo secados previamente (2 g) y la suspensión se calentó a 15 reflujo durante 3,5 horas. La suspensión se filtró y el residuo se lavó con etanol absoluto (20 ml). El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (75 ml) y la solución se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (25 ml), ácido 20 clorhídrico 2 N (25 ml) y agua (25 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,418 g).

LC/MS Tr 2,65 min m/z 289 $[MNH_4]^+$.

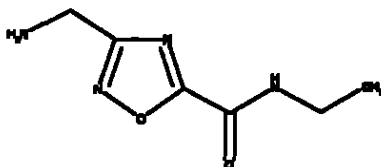
Descripción 27: Clorhidrato del éster etílico del ácido 3-aminometil-[1.2.4]oxadiazol-5-carboxílico



5 La Descripción 26 se disolvió en cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (6 ml) y la solución se agitó a 20°C durante 1,25 horas. El disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (0,251 g).

10 1H RMN (D_2O , DMSO, 400 MHz) • 1,34 (3H, t, J = 6 Hz, CH_3), 4,37 (2H, s, CH_2), 4,45 (2H, c, J = 6 Hz, CH_2) y 8,84 (3H, s a, NH_4^+).

Descripción 28: Etilamida del ácido 3-aminometil-[1.2.4]oxadiazol-5-carboxílico



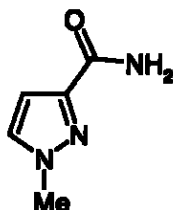
15

A una solución de la Descripción 27 (0,051 g) en etanol absoluto (5 ml) se le añadieron clorhidrato de etilamina (0,2 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,44 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas en un vial cerrado herméticamente (Reactivial[™]). La

solución se aplicó igualmente en cartuchos de intercambio iónico de ácido sulfónico (2 x 10 g Isolute SCX, tratados previamente con metanol). Los cartuchos se eluyeron con metanol seguido de amoniaco 0,880 al 10% en metanol y las 5 fracciones básicas se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título (0,037 g).

^1H RMN (D_2O , DMSO, 400 MHz) : 1,10 (3H, t, $J = 6$ Hz, CH_3), 3,25 (2H oscurecido por el disolvente, c, $J = 6$ Hz, CH_2), 3,87 (2H, s, CH_2) y 9,41 (3H, s a, NH_2).

10 Descripción 29 (1-Metil-pirazol-3-carboxamida) [CAS No. 89179-62-41]

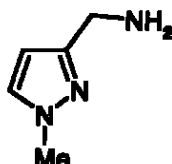


Una solución de 1-*H*-pirazol-3-carboxamida [CAS No: 33064-36-7] (0,1 g) en tetrahidrofurano (10 ml) y *N,N*-
15 dimetilformamida (5 ml) se trató con carbonato potásico (0,12 g) en yoduro de metilo (0,062 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa acuosa se evaporó al vacío y el
20 sólido se trituyó con acetato de etilo; los extractos se concentraron al vacío para dar el compuesto del título

(0,08 g) en forma de un aceite incoloro que contenía aproximadamente un 10% de material de partida sin reaccionar (1-*H*-pirazol-3-carboxamida).

LC-MS: Tr = 0,7 min. Espectro de masas m/z 126 [MH^+].

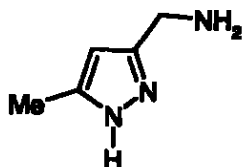
5 Descripción 30: (1-Metil-pirazol-3-metanamina)



Una solución de la Descripción 29 (0,08 g) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se trató con una solución 1 M de complejo de borano/tetrahidrofurano en 10 tetrahidrofurano (3,5 ml) y la mezcla se calentó a 65°C durante 18 horas. Tras la refrigeración, la mezcla se inactivó cuidadosamente por la adición gota a gota de metanol seguido de ácido clorhídrico 2 N. Los disolventes se retiraron por evaporación y el residuo se basificó con 15 trietilamina y se concentró al vacío. La mezcla se disolvió en un pequeño volumen de metanol aplicado en un cartucho de intercambio iónico SCX de ácido sulfónico (10 g) eluyendo con metanol seguido de amoníaco 0,880 al 10% en metanol. La fracción básica se evaporó al vacío para 20 dar el compuesto del título (0,054 g) en forma de un aceite incoloro que también contenía ~10% de 1*H*-pirazol-3-metanamina [CAS No. 37599-58-9].

^1H RMN (D_2MeOH), δ : 3,84 (2H, s, CH_2); 3,86 (3H, s, Me); 6,28 (1H, m, Ar); 7,53 (1H, m, Ar).

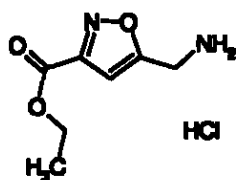
Descripción 31 (5-Metil-pirazol-3-metanamina)



5 La Descripción 31 se preparó de una forma similar a la Descripción 30 a partir de 5-metil-pirazol-3-carboxamida [CAS No. 4027-56-9] (0,09 g) para dar el compuesto del título (0,035 g) en forma de un sólido blanco.

10 ^1H RMN (D_4MeOH), δ : 2,08 (3H, s, Me); 3,70 (2H, s, CH_2); 5,9 (1H, m, Ar).

Descripción 32: Éster etílico del ácido 5-aminometil-isoxazol-3-carboxílico

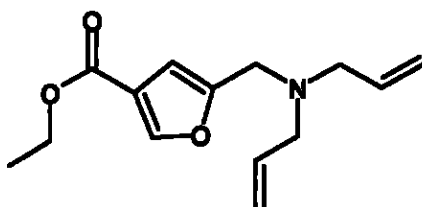


15 A una solución agitada de éster etílico del ácido 5-(terc-butoxicarbonilaminometil)-isoxazol-3-carboxílico (1,954 g) (EP 0451790) en etanol (15 ml) se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (23 ml). La mezcla se agitó a 20°C durante 22 horas y el

disolvente se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (1,128 g) en forma de un sólido pardo pálido.

^1H RMN (400MHz, D₂ O, DMSO) 8,86 δ (3H, s a, NH₃⁺), 7,05 δ (1H, s, CH), 4,41-4,33 δ (4H, c + c a, 2 x CH₂), 1,32 δ (3H, t, 5 CH₃)

Descripción 33: Éster etílico del ácido 5-dialilaminometil-furan-3-carboxílico



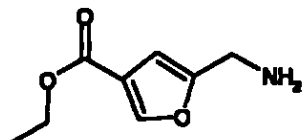
A una solución de éster etílico del ácido 5-formil-3-
 10 furancarboxílico (preparado como se describe en
 Tetrahedron (1996), 52 (12), 4245-56) (1,61 g) en
 diclorometano (20 ml) se le añadió dialilamina (1,18 ml).
 La solución se trató con ácido acético glacial (0,55 ml) y
 después con triacetoxiborohidruro sódico (4,2 g). La
 15 suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3,5
 . horas. La suspensión se trató con etanol (80 ml) y se
 agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. El
 disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió
 entre acetato de etilo (200 ml) e hidrogenocarbonato
 20 sódico acuoso saturado (100 ml). Las fases se separaron y
 la fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico

acuoso saturado (100 ml) y salmuera (50 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El 5 residuo se disolvió en metanol y se aplicó igualmente en cartuchos de intercambio iónico de ácido sulfónico SCX (10g x 4, tratados previamente con metanol). Los cartuchos se eluyeron con metanol seguido de amoniaco 0,880 al 10% en metanol; la evaporación de las fracciones básicas al 10 vacío dio el compuesto del título en forma de un aceite móvil (2,06 g).

LC/MS Tr 1,76 min m/z 250 [MH^+].

Descripción 34: Éster etílico del ácido 5-aminometil-furan-3-carboxílico

15

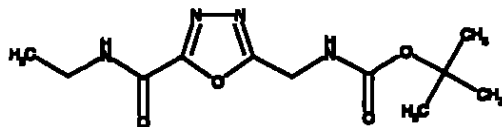


A una solución de la Descripción 33 en diclorometano (15 ml) se le añadió ácido *N,N*-dimetilbarbitúrico (4,49 g). A 20 la suspensión se le añadió tetraquis(trifenilfosfina) de paladio (0,130 g). La mezcla se calentó a 35°C en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Se añadió una

cantidad adicional de tetraquis(trifenilfosfina) de paladio (0,150 g) y la mezcla se calentó durante 2 horas más. La mezcla se aplicó igualmente en cartuchos de intercambio iónico de ácido sulfónico SCX (10 g x 6, 5 tratados previamente con metanol). Los cartuchos se eluyeron con metanol seguido de amoniaco 0,880 al 10% en metanol; la evaporación de las fracciones básicas al vacío dio un aceite naranja. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida Biotage sobre un cartucho de 40 10 g de gel de sílice, eluyendo con metanol al 5% en cloroformo dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (0,573 g).

Espectro de masas de termonebulización m/z 170 [MH⁺]

Descripción 35: Éster terc-butílico del ácido (5-15 etilcarbamoyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-carbámico

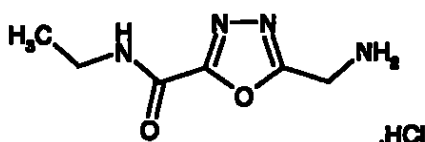


A una solución de éster etílico del ácido 5-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico (preparado como se describe en JOC (1995) 60 20 (10), 3112-20) (0,150 g) en metanol (5 ml) se le añadió una solución 2 M de etilamina en tetrahidrofurano (3 ml). La solución se dejó en reposo a 20°C durante 1,5 horas. El disolvente se retiró por evaporación usando una atmósfera

de nitrógeno para dar el compuesto del título en forma de una goma amarilla (0,139 g).

LC/MS Tr 2,13 min m/z 288 $[MNH_4]^+$.

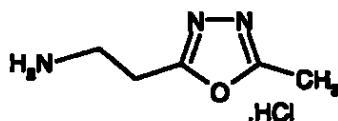
5 Descripción 36: Clorhidrato de etilamina del ácido 5-aminometil-[1,3,4loxadiazol-2-carboxílico]



La Descripción 35 (0.133g) se disolvió en cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (5 ml). La solución se dejó en 10 reposo a 20°C durante 40 minutos. El disolvente se retiró por evaporación usando una atmósfera de nitrógeno para dar el compuesto del título (0,113 g).

Espectro de masas de termonebulización m/z 188 $[MNH_4]^+$

Descripción 37: Clorhidrato de 2-(5-Metil-15 [1,3,4loxadiazol-2-il)etilamina]

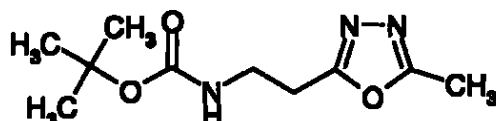


La Descripción 38 se disolvió en cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (5 ml). La solución se agitó a 20°C durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío para dar el 20 compuesto del título en forma de una goma parda (0,348 g).

^1H RMN (D_2O , DMSO, 400 MHz) • 2,60 (3H, s), 3,20 (4H, m), 8,33 (3H, s a).

Descripción 38: Éster terc-butílico del ácido [2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)etil]carbámico

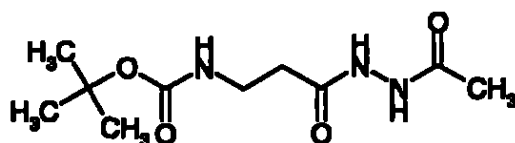
5



A una solución de la Descripción 39 (0,8 g) en piridina (8 ml) a 0°C se le añadió cloruro de tionilo (0,36 ml). La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 5 minutos y después se dejó calentar a 20°C durante 8 10 horas. Una porción de la mezcla (6 ml) se calentó a 120°C durante 15-20 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por SPE de sílice (10 g) eluyendo con 4:1 a 0:1 de ciclohexano a acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un aceite pardo (0,387 15 g).

LC/MS: Tr 2,26 min m/z 228 [MH^+].

Descripción 39: Éster terc-butílico del ácido [3-(N'-acetil-hidrazino)-3-oxo-propil]carbámico

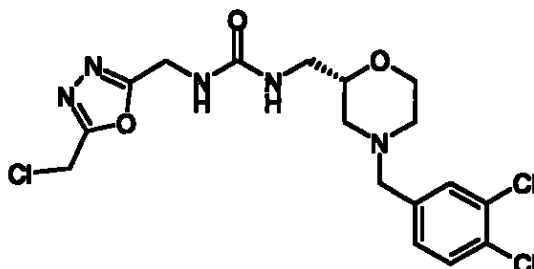


20 A una suspensión de 1,1-carbonildiimidazol (2,825 g) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a 0°C se le añadió N-

terc-butoxicarbonil-beta-alanina (3,379 g) en porciones durante 5 minutos. La suspensión se dejó calentar a 20°C y se agitó durante 15 minutos. A la solución resultante se le añadió hidrazida acética (1,32 g). La mezcla se agitó a 5 20°C durante 5 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por biotage (90 g) eluyendo con acetato de etilo a metanol al 5% en cloroformo para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,435 g).

10 LC/MS: Tr 1,85 min m/z 246 [MH⁺].

Descripción 40: 1-(5-Clorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-3-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-ilmetillurea



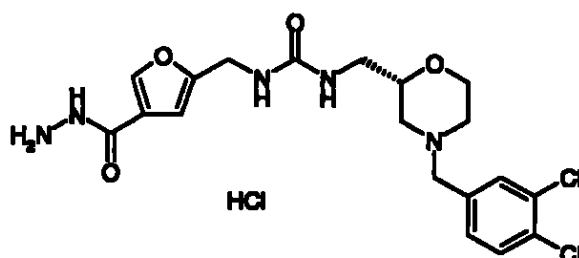
15 Una mezcla de anhídrido cloroacético (0,488 g) y el Ejemplo 31 (0,149 g) se calentó a 85°C con un condensador de aire durante 5 horas y después se dejó en reposo a 20°C durante 18 horas. el sólido pardo se disolvió en acetato de etilo y se purificó usando un cartucho de SPE de sílice 20 (20 g) que se eluyó sucesivamente con acetato de etilo

(200 ml), acetonitrilo (200 ml) y acetona (400 ml). Las fracciones de acetona se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,061 g) en forma de una goma parda.

LC/MS: Tr 2,27 min

5 Espectro de masas m/z 448 $[MH^+]$.

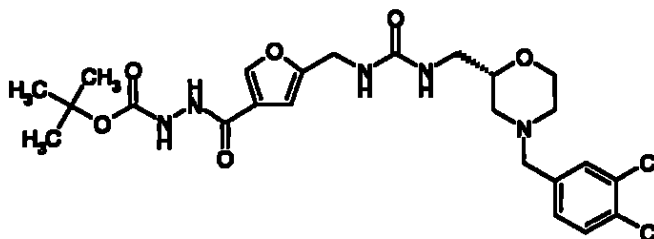
Descripción 41: Clorhidrato de 1-[4-(3,4-Dicloro-bencil)morfolin-2-ilmetil]-3-(4-hidrazinocarbonil-furan-2-ilmetil)urea



10 A la Descripción 42 (0,789 g) se le añadió ácido clorhídrico 4,0 M en dioxano (20 ml). A la suspensión se le añadió metanol (20 ml). La solución se agitó a 20°C durante 3 horas. El disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,97 15 g).

LC/MS Tr 2,20 min m/z 456 $[MH^+]$

Descripción 42: Éster terc-butílico del ácido N'-(5-(3-[4-(3,4-dicloro-bencil)morfolin-2-ilmetil]ureidometil)furan-3-carbonil)hidrazinacarboxílico

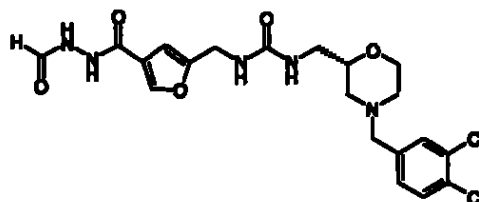


A una solución del Ejemplo 85 (0,777 g) en *N,N*-dimetilformamida (8 ml) se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (0,237 g), diisopropiletilamina (0,255 ml) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,422 g). La solución se agitó a 20°C durante 5-10 minutos y después se trató con *t*-butilcarbazida (0,233 g). La solución se agitó a 20°C durante 24 horas. La mezcla se aplicó igualmente en cartuchos de intercambio iónico de 10 ácido sulfónico (10 g x 3 Isolute SCX, tratados previamente con metanol). Los cartuchos se eluyeron con metanol seguido de amoníaco 0,880 al 10% en metanol. El disolvente se retiró al vacío de las fracciones básicas. El residuo se purificó adicionalmente por SPE de sílice 15 (10 g x 2) eluyendo secuencialmente con 2:1 de ciclohexano:acetato de etilo, acetato de etilo, 20:1 de cloroformo:metanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,789 g).

LC/MS Tr 2,54 min *m/z* 556 [MH⁺]

147

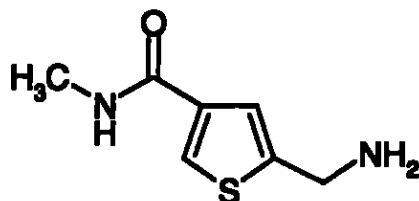
Descripción 43: 1-[4-(N'-Formil-hidrazinocarbonil)furan-2-ilmetil]-3-[(2S)-4-(3,4-dicloro-bencil)morfolin-2-ilmetil]urea



5 A una solución del Ejemplo 85 (0,110 g) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (0,031 g), *N,N*-diisopropiletilamina (0,04 ml) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,044 g). La solución se agitó a 20°C durante 2-3 minutos y después se trató con formilhidrazina (25 mg). La solución se dejó en reposo a 20°C durante 7 días. La mezcla se aplicó en un cartucho iónico de ácido sulfónico (10 g, Isolute SCX, tratado previamente con metanol) y el cartucho se eluyó con metanol seguido de 15 amoníaco 0,880 al 10% en metanol. El disolvente se retiró de la fracción básica al vacío para dar el compuesto del título (0,123 g).

LC/MS: Tr 2,08 min m/z 484 [MH⁺].

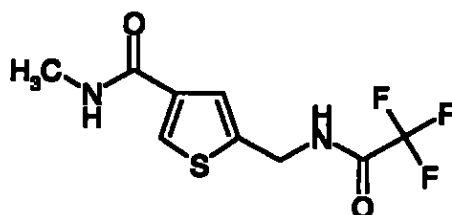
Descripción 44: Metilamida del ácido 5-20 Aminometiltiofeno-3-carboxílico



A una solución de la Descripción 45 (0,366 g) en metanol (8 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (4 ml). La solución se dejó en reposo a 20°C durante 3 horas. 5 La solución se neutralizó a pH 7 usando ácido clorhídrico acuoso 2 M. La solución neutralizada se aplicó a un cartucho iónico de ácido sulfónico (10 g x 3, isolute SCX, tratado previamente con metanol) y los cartuchos se eluyeron con metanol seguido de amoníaco 0,880 al 10% en 10 metanol. El disolvente se retiró de la fracción básica al vacío para dar el compuesto del título (0,232 g).

¹H RMN (D₂ O, DMSO, 400 MHz) • 2,75 (3H, d, J = 4 Hz), 3,85 (2H, s), 7,3 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,2 (1H, c, J = 4 Hz).

Descripción 45: Metilamida del ácido 5-[(2,2,2-trifluoroacetilamino)metil]-tiofeno-3-carboxílico

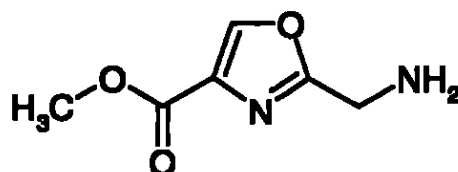


A una suspensión de N-metil-3-tiofenocarboxamida (1,12 g) (preparada de acuerdo con J. Org. Chem. (1976),

41 (23), 3668-74) en ácido sulfónico acuoso concentrado (25 ml) a 0-5°C se le añadió N-(hidroximetil)trifluoroacetamida (1,134 g). La suspensión se dejó calentar a 20°C y se agitó durante 2 horas. La 5 mezcla se vertió en hielo (150 g) y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La mezcla de dos fases se diluyó con hidrogenocarbonato sódico saturado (200 ml) y se trató con hidrogenocarbonato sódico (21 g). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico 10 saturado (150 ml x 2). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo se preabsorbió sobre sílice y se purificó por biotage (90 g) eluyendo con 1:1 a 0:1 de ciclohexano:acetato de etilo 15 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,712 g).

LC/MS: Tr 2,32 min, m/z 267 [MH⁺].

Descripción 46: Éster metílico del ácido 2-aminometiloxazol-4-carboxílico



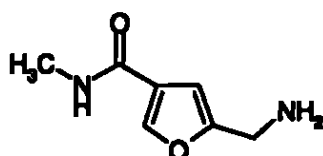
20

Se disolvió éster metílico del ácido 2-

(benciloxycarbonilaminometil)oxazol-4-carboxílico (0,439 g) (preparado como se describe en Journal of Peptide Science (1999), 5 (9), 392-398) en acetato de etilo (13 ml) y se hidrogenó con agitación vigorosa a 20°C y a 1 5 atmósfera de presión usando un catalizador de paladio al 10% sobre carbono (0,20 g) durante 4 horas. La mezcla se filtró con la ayuda de un filtro de celite y el disolvente se evaporó del filtrado al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,197 g).

10 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) • 8,20 (1H, s), 4,01 (2H, s), 3,92 (3H, s), 1,71 (2H, s a).

Descripción 47: Metilamida de metilamida del ácido 5-aminometil-furan-3-carboxílico

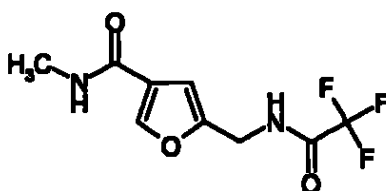


15 A una solución de la Descripción 48 (0,22 g) en metanol (5 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (2,5 ml) a 20°C. La solución se dejó en reposo a 20°C durante 2,5 horas. La solución se acidificó usando ácido clorhídrico 2 M (aproximadamente 2 ml) y la mezcla se
20 aplicó igualmente en cartuchos de intercambio iónico de ácido sulfónico (10 g x 2, Isolute SCX, tratados

previamente con metanol). Los cartuchos se eluyeron con metanol seguido de amoniaco 0,880 al 10% en metanol y la evaporación al vacío de las fracciones básicas dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (0,116 5 g).

^1H RMN (D_2O , DMSO, 400 MHz) • 2,70 (3H, d, $J = 5$ Hz), 3,65 (2H, s), 6,5 (1H, s), 8,0 (1H, s), 8,1 (1H, m).

Descripción 48: Metilamida del ácido 5-[(2,2,2-trifluoroacetilamino)metil]furan-3-carboxílico



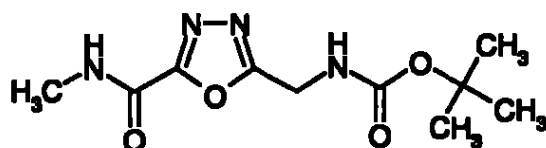
10

A una suspensión de *N*-metil-3-furancarboxamida (0,404 g) (preparada como se describe en Synthetic Communications (1992), 22 (16), 2381-92) en ácido sulfúrico acuoso concentrado (10 ml) a 0-5°C se le añadió *N*-(hidroximetil)-15 trifluoroacetamida (0,483 g). La suspensión se dejó calentar a 20°C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se vertió en hielo (100 g) y se diluyó con acetato de etilo (150 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico saturado (50 ml x 2), 20 salmuera (30 ml), se secó (MgSO_4) y se filtró. El

disolvente se retiró al vacío para dar un sólido amarillo. El residuo se purificó por SPE de sílice (10 g) eluyendo con 4:1 a 1:3 de ciclohexano:acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,286 5 g).

LC/MS Tr 1,9 min m/z 251 [MH^+]

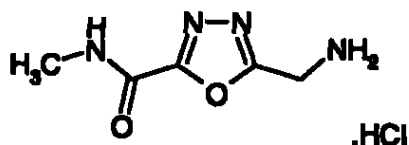
Descripción 49: Éster terc-butílico del ácido (5-metilcarbamoyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)carbámico



- 10 Preparada de una forma análoga a la Descripción 35 a partir de éster etílico del ácido 5-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico (preparado como se describe en JOC (1995), 60 (10), 3112-20) (0,150 g) usando metilamina 2,0 M en THF.

15 LC/MS Tr 2,01 min m/z 257 [MH_2^+].

Descripción 50: Clorhidrato de metilamida del ácido 5-aminometil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico

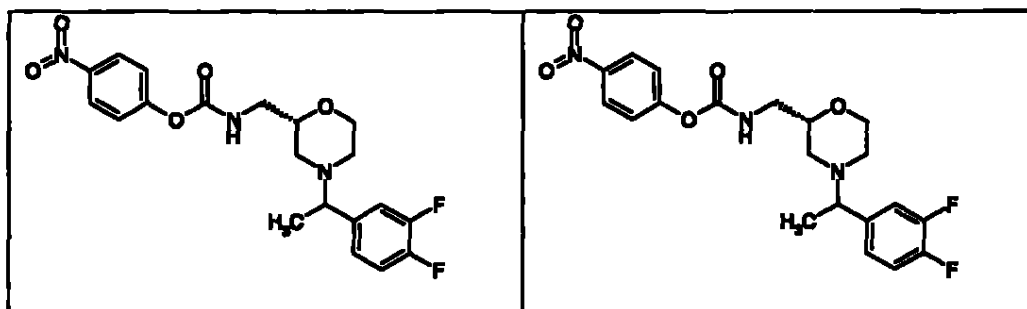


Preparada de un modo análogo a la Descripción 36 a

partir de la Descripción 49.

^1H RMN (D_2O , DMSO, 400 MHz) • 9,37 (1H, s), 8,99 (3H, s a), 4,48 (2H, s), 2,81 (3H, d).

5 Descripción 51: Isómero I de 4-nitro-fenil éster del Ácido ((2S)-4-[1-(3,4-difluorofenil)etil]morfolin-2-ilmetil]carbámico, y Descripción 52: Isómero II de 4-nitro-fenil éster del Ácido ((2S)-4-[1-(3,4-Difluorofenil)etil]morfolin-2-ilmetil]carbámico



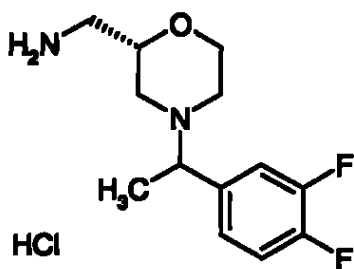
10

Preparadas de un modo similar a los Isómeros I y II de ((2S)-4-[1-(3,4-diclorofenil)etil]morfolin-2-il)metilcarbamato de 4-nitrofenilo (como se describe en el documento WO 02/26723) a partir de la Descripción 53.

15 Descripción 51; LC/MS Tr 2,56 min m/z 422 [MH^+]

Descripción 52; LC/MS Tr 2,55 min m/z 422 [MH^+]

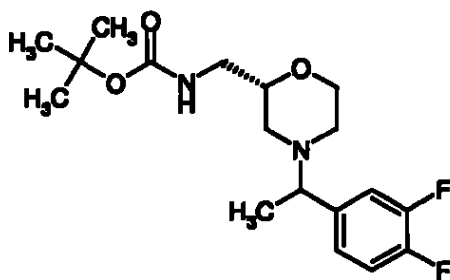
Descripción 53: Diclorhidrato de C-((2S)-4-[1-(3,4-difluorofenil)etil]morfolin-2-il)metilamina



Preparada de un modo similar a diclorhidrato de 1-
 {(2S)-4-[1-(3,4-Diclorofenil)etil]morfolin-2-il}metanamina
 (como se describe en el documento WO 02/26723) a partir de
 5 la Descripción 54.

MS de termonebulización m/z 357 [MH⁺]

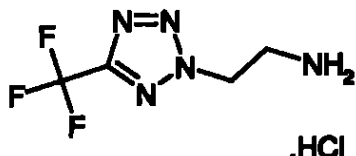
Descripción 54: Éster terc-butílico del ácido {(2S)-4-[1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-morfolin-2-ilmetil}-carbámico



10 Preparada de un modo similar a {(2S)-4-[1-(3,4-diclorofenil)etil]morfolin-2-il}metilcarbamato de terc-butilo (como se ha describe en el documento WO 02/026723) usando (±)-4-(1-bromoetil)-1,2-difluorobenceno.

LC/MS Tr 2,41 min m/z 357 [MH⁺]

Descripción 55: Clorhidrato de 2-(5-trifluorometil-tetrazol-2-il)etilamina



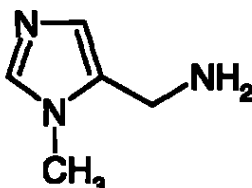
Una solución de 2-bromoetilftalimida (2,5 g) y sal 5 sódica de 5-(trifluorometil)tetrazol (1,6 g) (para la preparación véase Inorganic Chemistry, (1989), 28 (5), 893-7) en DMF seca (35 ml) se agitó a 100°C durante 16 horas. La solución se vertió en hielo y el precipitado blanco se filtró, se secó y se recrystalizó en etanol/agua 10 para dar 2-[2-(5-trifluorometil-tetrazol-2-il)-etil]-isoindol-1,3-diona (1,9 g).

P. f.: 98-99,5°C

Una solución de 2-[2-(5-trifluorometil-tetrazol-2-il)-etil]-isoindol-1,3-diona (1,9 g) e hidrazina hidrato 15 (0,28 ml) en etanol (50 ml) se calentó a reflujo durante 15 horas y después se evaporó a sequedad. EL residuo se calentó en HCl 2 N (50 ml) durante 1 hora, se enfrió, se filtró y el filtrado se evaporó para producir un sólido amarillo que se recrystalizó en acetato de etilo/éter 20 dietílico para dar el compuesto del título (0,90 g).
Análisis C:H:N; encontrado; C, 22,25, H, 3,42, N, 30,91; esperado; c, 22,08, H, 3,24, N, 32,19

P. f.: 145-149°C

Descripción 56: C-(3-Metil-3H-imidazol-4-il)-
metilamina



5 Se puso amida del ácido 3-metil-3Himidazol-4-carboxílico (17 g) (para la preparación véase JP 61178968, CAN 106:33054) en un embudo de compensación de presión con un lecho corto de lana de algodón en el fondo, y se extrajo continuamente en una suspensión de hidruro de 10 litio y aluminio (8 g) en tetrahydrofurano (500 ml) durante 20 horas. Al embudo se le añadió cuidadosamente una mezcla de agua (15 ml) y tetrahydrofurano (50 ml). El precipitado resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El aceite residual se purificó por 15 destilación para producir el compuesto del título (10,6 g).

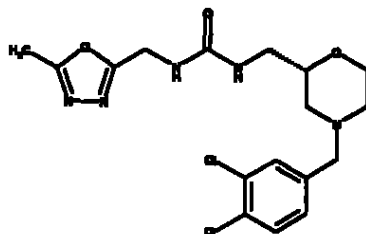
P. e.: 118°C/0,3 mbar.

Ejemplos

Procedimiento sintético A

20 Ejemplo 16: 1-[(2S)-4-(3,4-Dicloro-bencil)morfolin-2-

~~151~~

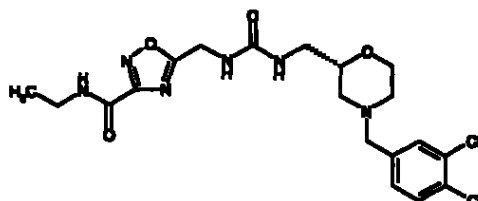
ilmetil-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilmetil)urea

A una solución de 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-metanamina (preparada como se describe en la Solicitud de 5 Patente DE 3801404) (0,059 g) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,116 ml) y la Descripción 9 (0,147 g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución se aplicó en un cartucho de intercambio iónico de ácido sulfónico (10 g, Isolute SCX, tratado previamente con metanol). El cartucho se eluyó con metanol seguido de amoníaco 0,880 al 10% en metanol; y la evaporación de la fracción básica al vacío dio un aceite. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida Biotage sobre 15 gel de sílice, eluyendo con una solución de 100:8:1 de diclorometano/etanol/amoníaco 0,880 dio un aceite amarillo. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y la solución se lavó con hidróxido sódico acuoso 2 N (3 x 20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para 20 dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,094 g).

LC/MS Tr 2,08 min m/z 414 $[MH^+]$.

Procedimiento sintético B (interconversión)

Ejemplo 9: Etilamida del ácido 5-{3-[(2S)-4-(3,4-Dicloro-bencil)morfolin-2-ilmetil]ureidometil}-[1,2,4]oxadiazol-3-
5 carboxílico



A una solución del Ejemplo 7 (0,040 g) en etanol absoluto (0,7 ml) se le añadieron clorhidrato de etilamina (0,069 g) y después *N,N*-diisopropiletilamina (0,147 ml).
10 La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en un vial cerrado herméticamente. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en metanol y se aplicó en un cartucho de intercambio iónico de ácido sulfónico (5 g, Isolute SCX, tratado previamente con
15 metanol). El cartucho se eluyó con metanol seguido de amoníaco 0,880 al 10% en metanol; y la evaporación de la fracción básica al vacío dio el compuesto del título (0,038 g) en forma de un sólido blanco.

LC/MS Tr 2,29 min m/z 471 $[MH^+]$.

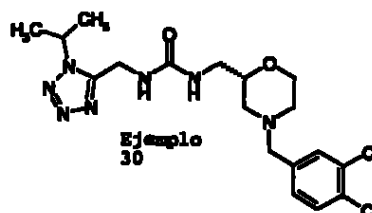
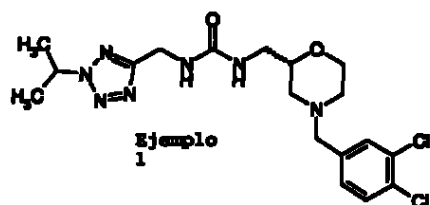
20 Procedimiento sintético C (interconversión)

Ejemplo 1 [1-[(2S)-4-(3,4-Dicloro-bencil)morfolin-2-

ilmetil]-3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-ilmetil)urea] y

Ejemplo 30 [1-[(2S)-4-(3,4-Dicloro-bencil)morfolin-2-

ilmetil]-3-(1-isopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)urea]



5 A una solución del Ejemplo 31 (0,050 g) en *N,N*-
dimetilformamida (6 ml) se le añadió carbonato potásico
(0,040 g) seguido de 2-yodopropano (0,0138 ml). La mezcla
se agitó a 22°C durante 18 horas antes de ser aplicada a
un cartucho de intercambio iónico SCX de 2 g
10 (acondicionado previamente con metanol). El cartucho se
eluyó con metanol seguido de una solución amoníaco 0,880
al 10% en metanol. La primera fracción de amoníaco se
evaporó al vacío y el residuo se purificó adicionalmente
por cromatografía ultrarrápida Biotage[™] sobre gel de
15 sílice, eluyendo con una solución de 150:8:1 de
diclorometano/etanol/amoníaco 0,880. Las fracciones del
primer producto eluido se combinaron y el disolvente se
evaporó al vacío para dar el compuesto del título (Ejemplo
1) (0,0307 g) en forma de un cristal incoloro.

20 LC/MS : Tr = 2,33 min, m/z 442,444 [MH⁺]

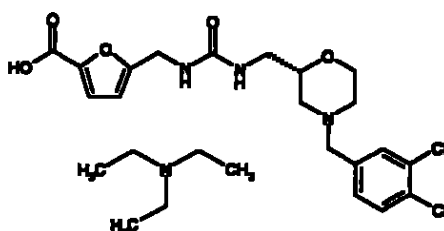
Las fracciones del segundo producto eluido se combinaron y el disolvente se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (Ejemplo 30) (0,0079 g) en forma de 5 un cristal incoloro.

LC/MS : Tr = 2,31 min, m/z 442,444 [MH⁺]

Procedimiento sintético D

Ejemplo 41: Sal trietilamina del ácido 5-{3-[(2S)-4-(3,4-
Dicloro-bencil)morfolin-2-ilmetil]ureidometil}furan-2-

10 carboxílico (interconversión)

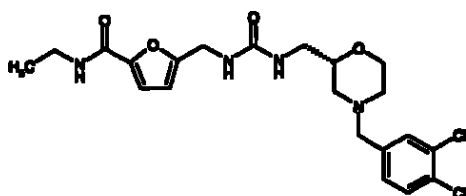


A una solución del Ejemplo 42 (0,208 g) en metanol (5,5 ml) se le añadió hidróxido sódico 2 N (1 ml). La solución se agitó a 20°C durante 1,5 horas. Se añadió una 15 cantidad adicional de hidróxido sódico 2 N (1 ml) y la solución se agitó durante 2 horas más a 20°C. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se acidificó a pH 1 usando ácido clorhídrico 2 N. La suspensión se aplicó en un cartucho de intercambio 20 iónico de ácido sulfónico (10 g, Isolute SCX, tratado previamente con agua). El cartucho se eluyó con agua

seguido de trietilamina al 10% en metanol; la evaporación de la fracción básica dio el compuesto del título en forma de un cristal incoloro (0,195 g).

LC/MS Tr 2,13 min m/z 442 $[MH]^+$.

5 Ejemplo 44: Etilamida del Ácido 5-{3-[(2S)-4-(3,4-dicloro-bencil)morfolin-2-ilmetil]ureidometil}furan-2-carboxílico



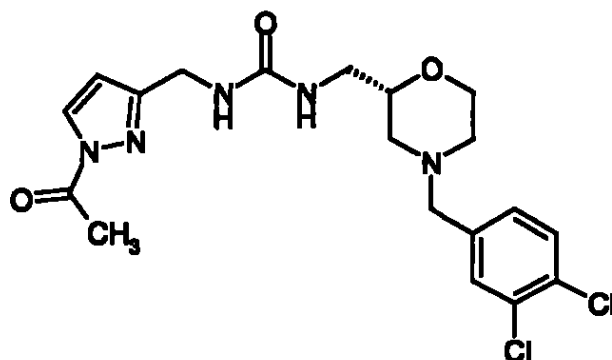
A una solución del Ejemplo 41 en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se le añadieron 1-hidroxibenzotrazol (0,015 g) y 10 clorhidrato de etilamina (0,042 g). A la suspensión se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,09 ml) y después clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,02 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, se añadieron cantidades adicionales de 15 clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,030 g), clorhidrato de etilamina (0,02 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,09 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas más a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (60 ml) e hidróxido sódico 2 N (20 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con hidróxido sódico 2 N (20 ml) y agua (20 ml), se secó ($MgSO_4$) y se filtró. El disolvente se retiró al vacío. El

residuo se disolvió en metanol y se aplicó en un cartucho de intercambio iónico de ácido sulfónico (1 g, Isolute SCX, tratado previamente con metanol). El cartucho se eluyó con metanol seguido de amoníaco 0,880 al 10% en 5 metanol. El disolvente se retiró de la fracción básica por evaporación en una atmósfera de nitrógeno. El residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (0,064 g).

10 LC/MS Tr 2,15 min m/z 469 $[MH]^+$.

Procedimiento sintético E (interconversión)

Ejemplo 146: 1-(1-Acetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-3-[(2S)-4-(3,4-dicloro-bencil)morfolin-2-ilmetil]urea



15 A una solución del Ejemplo 47 (10 mg) en 4:1 de acetonitrilo:*N,N*-dimetilformamida (0,3 ml) se le añadieron piridina (0,1 ml) y anhídrido acético (0,024 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla se repartió entre

ácido cítrico acuoso al 10% (5 ml) y cloroformo (5 ml) y la capa orgánica se evaporó para dar una goma incolora (4,6 mg). La purificación por HPLC preparativa dirigida a masas dio el compuesto del título en forma de una goma 5 (2,29 mg).

LC/MS Tr 2.24 min, m/z 440 [MH⁺]

Procedimiento sintético F

Ejemplo 165 1-[4-(3,4-Diclorobencil)morfolin-2-ilmetil]-3-(2-furan-2-il-etil)urea

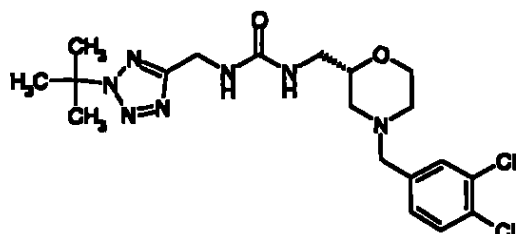
10 Una suspensión de 4-nitrofenilcarbonato de 4-
{[(resina de poliestireno)metil]tio}fenilo (Preparado como
se describe en Tetrahedron Lett. (1998), 39 (22), 3631-
3634, 1,5 g @ 0,99 mmol/g) en N,N-dimetilformamida (15 ml)
se agitó con la Descripción 3 (0,80 g) a 22°C durante 1
15 hora. La resina se filtró, se lavó con N,N-
dimetilformamida (x 2), diclorometano (x 3) y N,N-
dimetilformamida. La resina se agitó de nuevo con N,N-
dimetilformamida (15 ml) y la Descripción 3 (0,80 g) a
22°C durante 1 hora antes de filtrarse, se lavó con N,N-
20 dimetilformamida (x 2), diclorometano (x 3) y éter (x 2) y
se secó al vacío para dar la resina intermedia [4-(3,4-
diclorobencil)morfolin-2-il]metilcarbamato de 4-
{[(resina de poliestireno)metil]tio}fenilo en forma de perlas de
color naranja. A una muestra de esta resina (50 mg) en un

tubo de ensayo se le añadió 2-furan-2-il-etilamina (0,0113 g) y 1 gota de 1-metil-2-pirrolidinona, y la mezcla se puso en un horno microondas y se calentó a la máxima potencia (600W) durante 5 minutos. Se añadieron 5 diclorometano (2 ml) y resina de formilpoliestireno y la mezcla se agitó a 22°C durante 18 horas. La suspensión se vertió en una columna de extracción de fase sólida de 1 g (Isolute SCX ácido sulfónico) y después se lavó con metanol antes de eluir con una solución de amoníaco 0,880 10 al 10% en metanol. La fracción básica se evaporó al vacío para dar un sólido de color crema que se purificó adicionalmente por la elución a través de un cartucho de extracción de fase sólida de sílice de 1 g (Varian Bondelut) eluyendo secuencialmente con diclorometano, 15 éter, acetato etílico, acetona, acetonitrilo y metanol, para dar el compuesto del título en forma de un cristal amarillo pálido (0,0052 g).

LC/MS Tr 2,42 min, Espectro de masas m/z 412 $[MH^+]$.

Procedimiento sintético G (interconversión)

20 Ejemplo 101: 1-(2-terc-Butil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-3-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-ilmetillurea



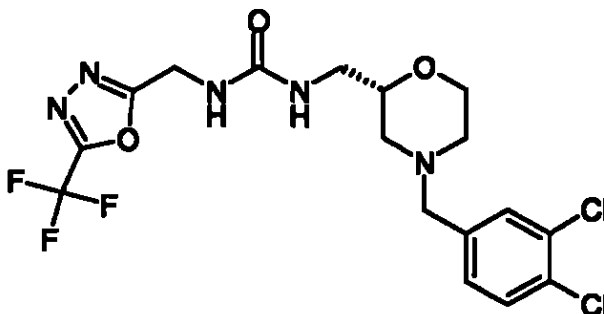
A una solución agitada del Ejemplo 31 (0,05 g) en ácido trifluoroacético (1 ml) se le añadieron alcohol terc-butílico (0,019 g) y ácido sulfónico concentrado 5 (0,05 ml). La mezcla se agitó a 20°C durante 16 horas antes de añadir agua (1 ml) y la mezcla se basificó por la adición de una solución 2 M de hidróxido sódico. Se añadió diclorometano (5 ml) con agitación vigorosa y la mezcla se separó usando un cartucho fritado hidrófobo antes de que 10 la fase orgánica se aplicase a un cartucho de intercambio iónico SCX de 2 g (acondicionado previamente con metanol). El cartucho se eluyó con metanol seguido de una solución de amoníaco 0,880 al 10% en metanol. La primera fracción de amoníaco se evaporó al vacío y el residuo se purificó 15 adicionalmente pasándolo a través de un cartucho SPE (2 g, Si), eluyendo con una serie de disolventes; diclorometano (2 volúmenes), cloroformo (2 volúmenes), éter (2 volúmenes), acetato de etilo (2 volúmenes), acetonitrilo (2 volúmenes), acetona (2 volúmenes) y metanol (2 20 volúmenes). Las fracciones de acetona se combinaron y el disolvente se evaporó al vacío para dar el compuesto del

título (0,0164 g) en forma de un cristal incoloro.

LC/MS : Tr = 2,35 min, m/z 456 [MH⁺]

Procedimiento sintético H (interconversión)

Ejemplo 139: 1-[(2S)-4-(3,4-Dicloro-bencil)morfolin-2-ilmetil]-3-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)urea



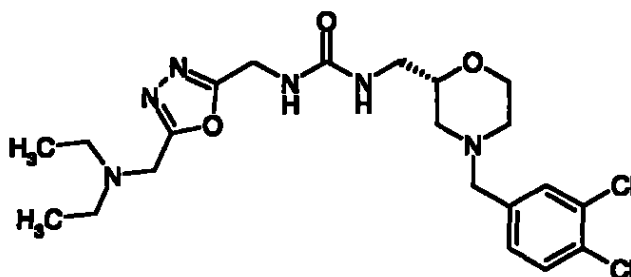
Una suspensión del Ejemplo 31 (0,050 g) en cloroformo 10 anhidro (0,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con anhídrido trifluoroacético (0,044 ml) y la mezcla se agitó a 20°C durante 3 horas. Se añadió una porción adicional de anhídrido trifluoroacético (0,018 ml) y la agitación continuó durante 50 minutos más a 20°C, tiempo 15 después del cual la solución se evaporó a sequedad y se destiló azeotrópicamente dos veces con metanol. El material se purificó por autoprep dirigida a masas para dar el compuesto del título (0,010 g) en forma de una película transparente incolora.

LC/MS: Tr 2,39 min

Espectro de masas m/z 468 [MH⁺].

Procedimiento sintético I (interconversión)

Ejemplo 141: 1-[(2S)-4-(3,4-Dicloro-bencil)morfolin-2-
5 ilmetil]-3-(5-dietilaminometil-[1,3,4]oxadiazol-2-
ilmetil)urea



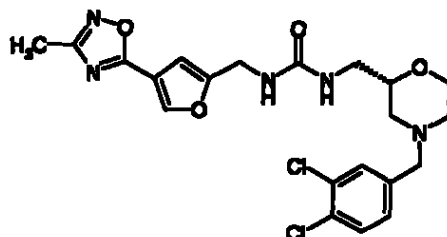
Un vial que contenía la Descripción 40 (0,015 g) se trató con dietilamina (0,3 ml de una solución 2 M en 10 tetrahydrofurano), tetrahydrofurano anhidro (0,5 ml) y carbonato potásico (0,006 g). La mezcla se agitó a 20°C durante 5 días, después se evaporó a sequedad, se disolvió en metanol al 5%/acetato de etilo y se purificó usando un cartucho SPE de sílice (1 g) que se eluyó sucesivamente 15 con metanol al 5, 10, 20%/acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,007 g) en forma de una película transparente incolora.

LC/M: Tr 1,88 min

Espectro de masas m/z 485 [MH⁺].

20 Procedimiento sintético J (interconversión)

Ejemplo 169: 1-[(2S)-4-(3,4-Dicloro-bencil)morfolin-2-ilmetil]-3-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)furan-2-ilmetil]urea



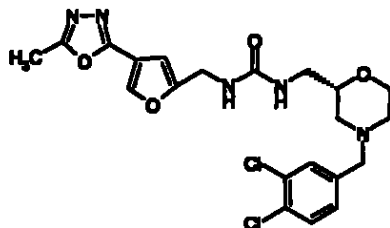
5 A una solución del Ejemplo 84 (0,1 g) en etanol (2 ml) se le añadió acetamidoxima (preparada de acuerdo con Journal of Medicinal Chemistry (1986), 29 (11), 2174-83) (0,082 g). La suspensión se trató con tamices moleculares de 4A en polvo (0,360 g) y se agitó durante 5 minutos. A 10 la suspensión se le añadió etóxido sódico al 21% en etanol (0,156 ml) y se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla se filtró usando una frita hidrófoba y el residuo se lavó con metanol (2 ml). El filtrado se repartió entre acetato de etilo (50 ml) e hidróxido sódico acuoso 2 M (40 15 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con hidróxido sódico acuoso 2 M (20 ml) y salmuera (20 ml) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por autoprep dirigida a masas para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,0175 g).

LC/MS Tr 2,46 min m/z 480 [MH⁺]

Procedimiento sintético K (interconversión)

Ejemplo 171: 1-[(2S)-4-(3,4-Dicloro-bencil)morfolin-2-ilmetil]-3-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)furan-2-

5 ilmetillurea

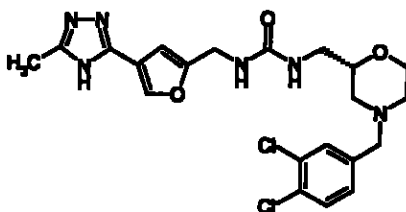


A una solución de la Descripción 41 (0,1 g) en una mezcla de ortoformiato de trietilo (2 ml) y trietilamina (0,132 ml) se le añadieron tamices moleculares de 4A en 10 polvo (0,3 g). La suspensión se calentó a reflujo durante 19 horas. La suspensión se filtró a través de una frita hidrófoba. El residuo se lavó con metanol y el filtrado se aplicó en un cartucho de intercambio iónico de ácido sulfónico (10 g, Isolute SCX, tratado previamente con 15 metanol). El cartucho se eluyó con metanol seguido de amoníaco 0,880 al 10% en metanol y la fracción básica se concentró al vacío. El residuo se purificó adicionalmente por SPE de sílice (10 g) eluyendo secuencialmente con acetato de etilo, 20:1 de cloroformo:metanol y 10:1 de

cloroformo:metanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,0067 g).

LC/MS Tr 2,30 min m/z 480 [MH⁺]

Ejemplo 170: 1-[(2S)-4-(3,4-Dicloro-bencil)morfolin-2-
5 ilmetil-3-[4-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)furan-2-ilmetil]urea

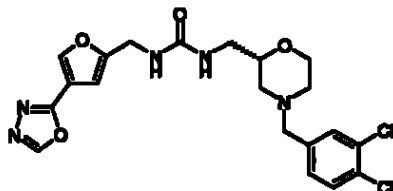


A una solución de la Descripción 41 (0,1 g) en etanol (2 ml) se le añadió clorhidrato de acetimidato de etilo 10 (0,112 g). A la solución se le añadieron trietilamina (0,6 ml) y tamices moleculares de 4A en polvo (0,360 g). La suspensión se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla se aplicó igualmente en cartuchos de intercambio iónico de ácido sulfónico (10 g x 2 Isolute SCX, tratados 15 previamente con metanol). Los cartuchos se eluyeron con metanol seguido de amoníaco 0,880 al 10% en metanol. El disolvente se retiró al vacío de las fracciones básicas. El residuo se purificó adicionalmente por autoprep dirigida a masas para dar el compuesto del título en forma 20 de un sólido amarillo (0,0235 g).

LC/MS Tr 2,18 min m/z 479 [MH⁺]

Procedimiento sintético L (interconversión)

Ejemplo 120: 1-[(2S)-4-(3,4-Dicloro-bencil)morfolin-2-ilmetil]-3-(4-[1,3,4]oxadiazol-2-il-furan-2-ilmetil)urea



5 A una suspensión de la Descripción 42 (0,120 g) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoyl)triethylamonio (0,140 g). La suspensión se calentó a 120°C durante 5 minutos usando un microondas (100 W). La mezcla se aplicó en un cartucho de intercambio iónico de ácido sulfónico (10 g, Isolute SCX, tratado previamente con metanol) y el cartucho se eluyó con metanol seguido de amoníaco 0,880 al 10% en metanol. El disolvente se retiró de la fracción básica al vacío. El residuo se purificó por prep dirigida a masas para dar el

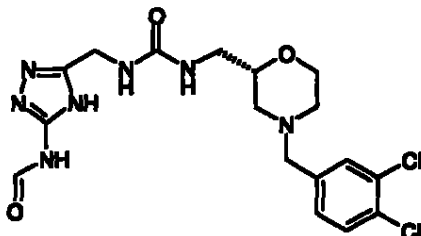
15 compuesto del título en forma de una goma transparente (0,007 g).

LC/MS: Tr 2,18 min m/z 466 [MH⁺].

Procedimiento sintético M (interconversión)

Ejemplo 136: N-(5-(3-[(2S)-4-(3,4-Dicloro-bencil)morfolin-2-ilmetil]ureidometil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il)formamida

20



Una solución del Ejemplo 32 (19 mg) en una mezcla de acetonitrilo y agua con ácido fórmico al 0,05-0,1% se calentó en una atmósfera de nitrógeno hasta que los 5 disolventes se retiraron. El residuo se purificó por autoprep dirigida a masas para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,0004 g).

LC/MS Tr 2,06 min m/z 442 [MH⁺]

Procedimiento sintético N

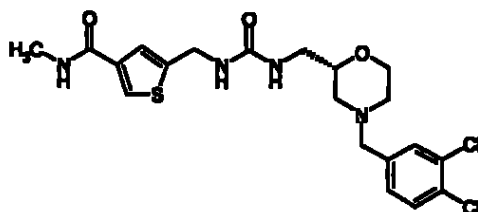
10 Ejemplo 187 1-[4-(3,4-Diclorobencil)morfolin-2-ilmetil]-3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)urea

A una solución agitada de la Descripción 3 (0,025 g) en diclorometano (1 ml) se le añadió 4-isocianato-3,5-dimetil-isoxazol (0,0188 g). La mezcla se agitó a 22°C 15 durante 18 horas antes de que se le añadiese de tris-(2-aminoetil)amina poliestireno (Argonaut Technologies, 0,04 g @ 3,85 mmol/g). La agitación se prolongó durante 72 horas más antes de que la mezcla se vertiese en un cartucho de extracción de fase sólida (Isolute SCX de 20 ácido sulfónico). El cartucho se lavó con metanol antes de eluir con una solución de amoníaco 0,880 al 10% en

metanol. La fracción básica se evaporó al vacío para dar un sólido amarillo pálido. El sólido se purificó por elución a través de un cartucho de extracción de fase sólida de sílice de 1 g (Varian Bondelut) eluyendo 5 secuencialmente con diclorometano, éter, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo y metanol, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,0337 g).

LC/MS: Tr 2,36 min, m/z 413 $[MH]^+$.

Ejemplo 116: Metilamida del ácido 5-(3-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)-morfolin-2-ilmetil]-ureidometil)-tiofeno-3-carboxílico

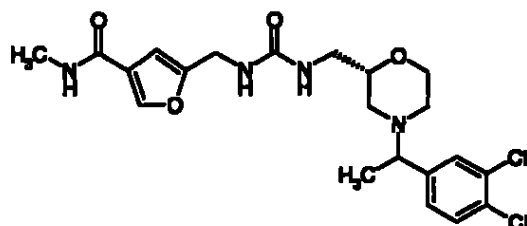


A la Descripción 44 (0,232 g) se le añadió una solución de la Descripción 9 (0,662 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,27 ml) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). La solución se agitó a 20°C durante 18 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (100 ml) e hidróxido sódico acuoso 2 M (100 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con hidróxido sódico 2 M (50 ml x 2) y salmuera (50 ml x 2). Se formó un gel en la fase orgánica. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se

filtró y el MgSO_4 se lavó con metanol para disolver el gel. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se aplicó en cartuchos de intercambio iónico de ácido sulfónico (10 g x 4, Isolute SCX, tratado previamente con metanol) y los 5 cartuchos se eluyeron con metanol seguido de amoniaco 0,880 al 10% en metanol. El disolvente se retiró de la fracción básica al vacío. El residuo se purificó por biotage (40 g) eluyendo con 20:1 de cloroformo:metanol y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del 10 título (0,274 g).

LC/MS Tr 2,31 min, m/z 471 [MH^+].

Ejemplo 117: Metilamida del ácido 5-(3-((2S)-4-[1-(3,4-dicloro-fenil)etil]morfolin-2-ilmetil)ureidometil)furan-3-carboxílico



15

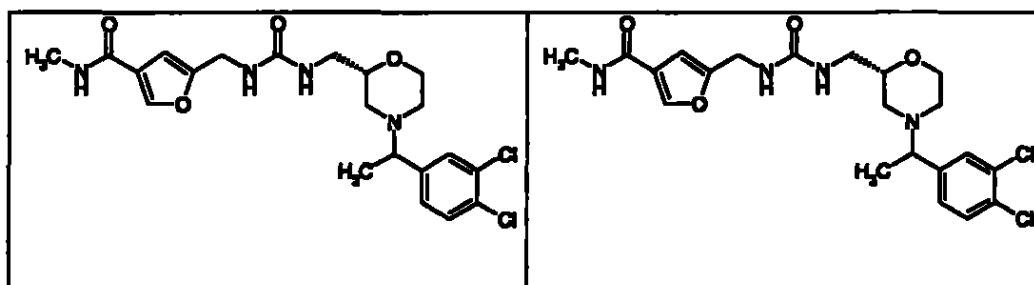
Preparado de un modo similar al Ejemplo 16 pero usando la Descripción 47 y 4-nitro-fenil éster del ácido ((2S)-4-[1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-morfolin-2-ilmetil)carbámico (preparado como se describe en el 20 documento WO 02/26723).

LC/MS Tr 2,16 min m/z 469 [MH⁺]

Ejemplo 118: Isómero I de metilamida del ácido 5-(3-((2S)-4-[1-(3,4-Dicloro-fenil)etil]morfolin-2-ilmetil)ureidometil)furan-3-carboxílico y

Ejemplo 119:

5 Isómero 2 de metilamida del ácido 5-(3-((2S)-4-[1-(3,4-Dicloro-fenil)etil]morfolin-2-ilmetil)ureidometil)furan-3-carboxílico



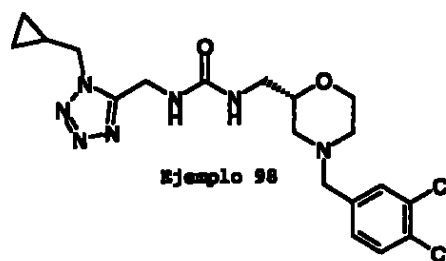
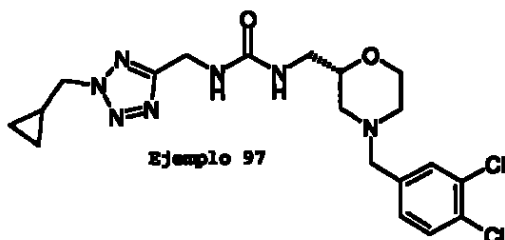
El Ejemplo 117 (0.154g) se separó sobre una columna 10 Diacel CHIRALPAK AD (0,46 cm x 25 cm) usando etanol al 15%/heptano a 1 ml/min⁻¹, longitud de onda 215 nm a temperatura ambiente. Los dos isómeros tuvieron unos tiempos de retención de 12,8 minutos y 15,0 minutos.

El Ejemplo 118 se obtuvo en forma de un sólido blanco 15 (0,032 g); LC/MS Tr 2,11 min m/z 469 [MH⁺]

El Ejemplo 119 se obtuvo en forma de un sólido blanco (0,047 g); LC/MS Tr 2,11 min m/z 469 [MH⁺]

Ejemplo 97: 1-(2-Ciclopropilmetil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-3-((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-ilmetil)-urea y

20 Ejemplo 98: 1-(1-Ciclopropilmetil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-

3-1(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-ilmetil-urea

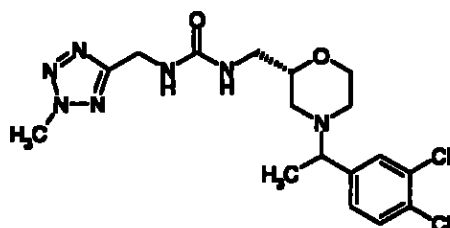
A una solución agitada del Ejemplo 31 (0,063 g) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se le añadió carbonato 5 potásico (0,050 g) seguido de (bromometil)ciclopropano (0,0166 ml) y yoduro sódico (0,026 g). La mezcla se agitó a 22°C durante 18 horas y después a 80°C durante 18 horas, antes de enfriarse y de aplicarse a un cartucho de intercambio iónico SCX de 5 g (acondicionado previamente con metanol). El cartucho se eluyó con metanol seguido de una solución de amoníaco 0,880 al 10% en etanol. La primera fracción de amoníaco se evaporó al vacío y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida Biotage™ sobre gel de sílice, eluyendo con una solución de 100:8:1 de diclorometano/etanol/amoníaco 0,880. Las fracciones del primer producto eluido se combinaron y el disolvente se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (Ejemplo 97) (0,0261 g) en forma de un cristal incoloro.

LC/MS : Tr = 2,32 min, m/z 454 [MH⁺]

Las fracciones del segundo producto eluido se combinaron y el disolvente se evaporó al vacío para dar el 5 compuesto del título (0,016 g) en forma de un cristal incoloro.

LC/MS : Tr = 2,30 min, m/z 454 [MH⁺]

Ejemplo 91: 1-((2S)-4-[1-(3,4-Diclorofenil)etil]morfolin-2-ilmetil)-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilmetil)urea

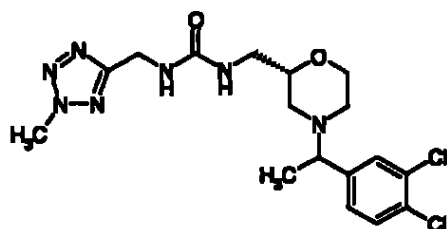


10

Se preparó de una forma similar al Ejemplo 16 pero usando C-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-metilamina y el Isómero I de ((2S)-4-[1-(3,4-diclorofenil)etil]morfolin-2-il)metilcarbamato de 4-nitrofenilo (preparado como se 15 describe en el documento WO 02/26723).

LC/MS Tr 2,22 min m/z 428 [MH⁺]

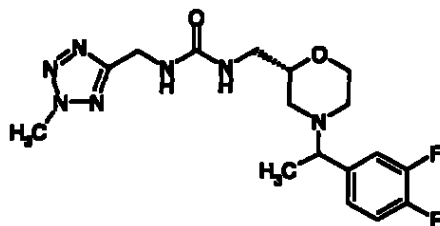
Ejemplo 93: 1-((2S)-4-[1-(3,4-Diclorofenil)etil]morfolin-2-ilmetil)-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilmetil)urea



Se preparó de un modo similar al Ejemplo 16 pero usando C-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-metilamina y el Isómero II de {(2S)-4-[1-(3,4-diclorofenil)etil]morfolin-5 2-il}metilcarbamato de 4-nitrofenilo (preparado como se describe en el documento WO 02/26723).

LC/MS Tr 2,21 min m/z 428 [MH⁺]

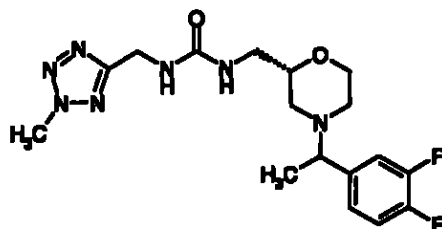
Ejemplo 92: 1-((2S)-4-[1-(3,4-Difluorofenil)etil]morfolin-2-ilmetil)-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilmetil)urea



Se preparó de un modo similar al Ejemplo 16 pero usando C-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-metilamina y la Descripción 51.

15 LC/MS Tr 1,94 min m/z 396 [MH⁺]

Ejemplo 94: 1-((2S)-4-(1-(3,4-Difluorofenil)etil)morfolin-2-ilmetil)-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilmetil)urea

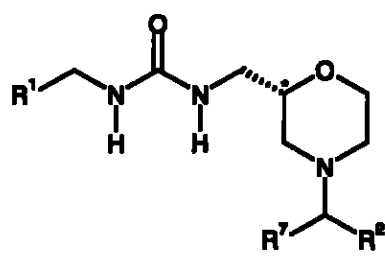


5 Se preparó de un modo similar al Ejemplo 16 pero usando C-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-metilamina y la Descripción 52.

LC/MS Tr 1.91 min m/z 396 [MH⁺]

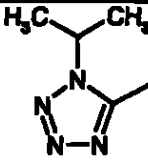
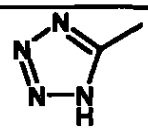
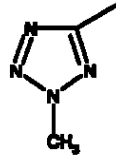
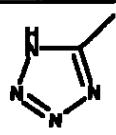
Los ejemplos adicionales descritos en las siguientes 10 Tablas se prepararon de acuerdo o por analogía con los procedimientos descritos anteriormente en este documento.

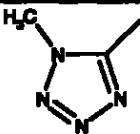
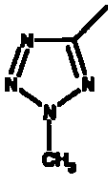
Tabla 1

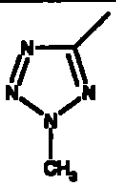
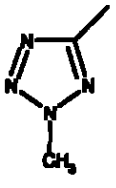
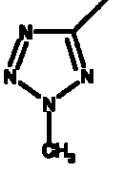


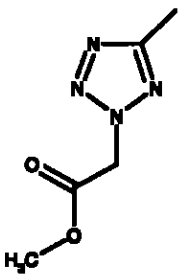
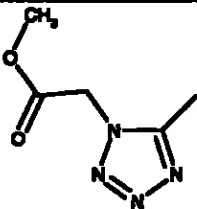
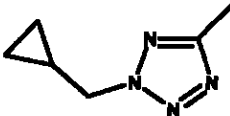
Ej. No.	Proc. Sintético	R ¹	R ²	R ³	Estereoquím. en posición (*)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
1	C		3,4-di-ClPh	H	S	442,352	442

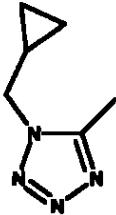
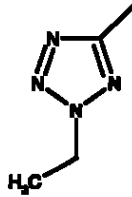
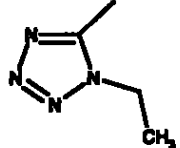
~~181~~

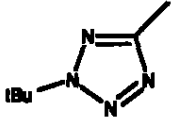
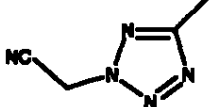
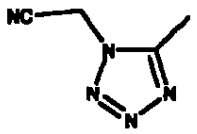
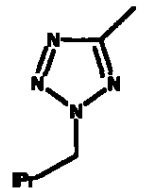
Ej. No.	Proc. Sintético	R ¹	R ²	R ³	H Estereoquím. en posición (*)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
30	C		3,4-di- ClPh	H	S	442,352	442
31	A		3,4-di- ClPh	H	S	400,27	400
51	A		3- Cl, 4- FPh	H	S	397,84	398
88	A		3,4-di- ClPh	H	RS	400,27	400

Ej. No.	Proc. Sintético	R ¹	R ²	R ³	Estereoquím. en posición (*)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
89	A		3,4- di- ClPh	H	RS	414,30	414
90	A		3,4- di- FPh	H	S	381,39	382
91	A		3,4- di- ClPh	Me (R o S)	S	428,33	428

Ej. No.	Proc. sintético	R ¹	R ²	R ³	Esterеоquím. en posición (*)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
92	A		3,4-di-FPh	Me (R o S)	S	395,42	396
93	A		3,4-di-ClPh	Me (S o R)	S	428,33	428
94	A		3,4-di-FPh	Me (S o R)	S	395,42	396

Ej. No.	Proc. Sintético	R ¹	R ²	R ³	Esteroequim. en posición (*)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
95	A+C		3,4-di-ClPh	H	S	472,33	472
96	A+C		3,4-di-ClPh	H	S	472,33	472
97	A+C		3,4-di-ClPh	H	S	454,36	454

Ej. No.	Proc. Sintético	R ¹	R ²	R ³	Etereoquím. en posición (*)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+R] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
98	A+C		3,4-di-ClPh	H	S	454,36	454
99	A+C		3,4-di-ClPh	H	S	428,33	428
100	A+C		3,4-di-ClPh	H	S	428,33	428

Ej. No.	Proc. Sintético	R ¹	R ²	R ³	Esterеоquím. en posición (*)	Peso Mol. Caloulado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
101	A+G		3,4-di-ClPh	H	S	456,38	456
104	A+C		3,4-di-ClPh	H	S	439,31	439
105	A+C		3,4-di-ClPh	H	S	439,31	439
106	A+C		3,4-di-ClPh	H	S	456,38	456

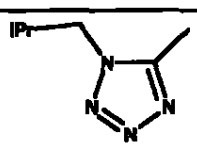
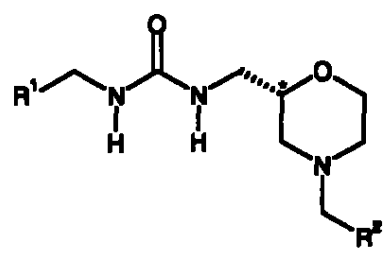
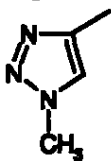
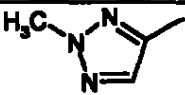
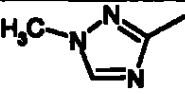
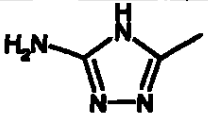
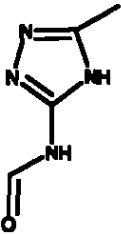
Ej. No.	Proc. Sintético	R ¹	R ²	R ³	Esterеоquím. en posición (*)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
107	A+C		3,4-di-ClPh	H	S	456,38	456

Tabla 2



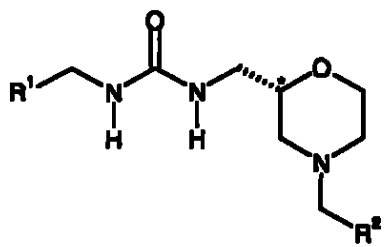
Ej. No.	Proced. Sintét.	R^1	R^2	Estereoquím. en posición (*)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) $[M+H]^+$ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
2*	A		3,4-di-ClPh	S	399,28	399

Ej. No.	Proced. Sintét.	R ¹	R ²	Estereoquím. en posición (*)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
3*	A		3,4-di-ClPh	S	413,31	413
4	A		3,4-di-ClPh	S	413,31	413
5	A		3,4-di-ClPh	S	413,31	413
32	A		3,4-di-ClPh	S	414,30	414

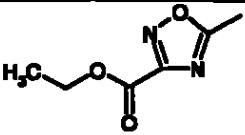
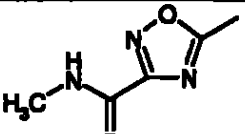
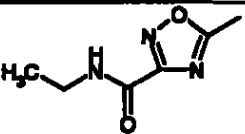
Ej. No.	Proced. Sintét.	R ¹	R ²	Estereoquím. en posición (*)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
			ClPh			
136	A+M		3,4-diClPh	S	442,31	442

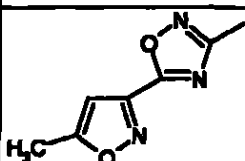
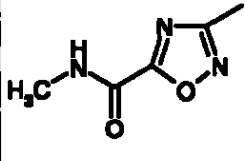
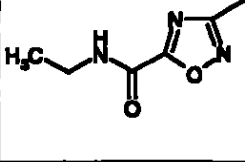
194

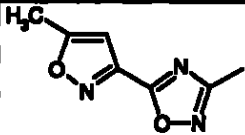
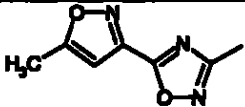
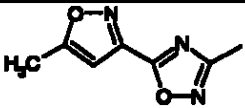
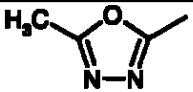
Tabla 3

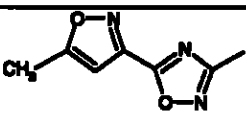
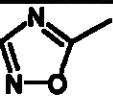
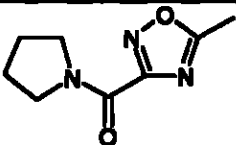
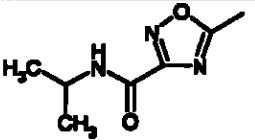


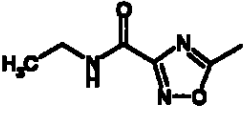
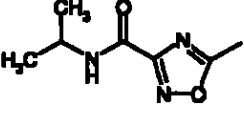
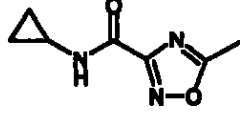
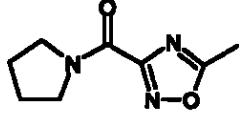
Ej. No.	Proced. Sintét.	R¹	R²	Estereoquím. en posición (*)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H]⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
6	A		3,4-di-ClPh	S	414,30	414

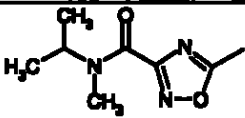
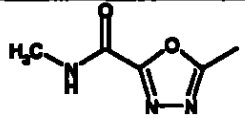
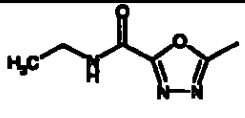
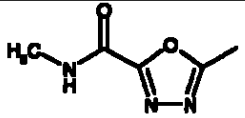
Ej. No.	Proced. Sintét.	R ¹	R ²	Estereoquím. en posición (*)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
7	A		3,4-di-ClPh	S	472,33	472
8	B		3,4-di-ClPh	S	457,32	457
9	B		3,4-di-ClPh	S	471,35	471

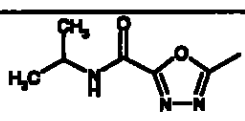
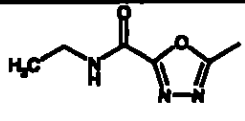
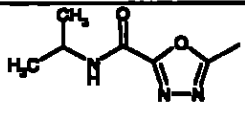
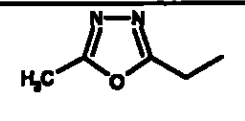
Ej. No.	Proced. Sintét.	R ¹	R ¹	Estereoquím. en posición (*)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
10	A		3,4-di-ClPh	S	481,34	481
11	A		3,4-di-ClPh	S	457,32	457
12	A		3,4-di-ClPh	S	471,35	471

Ej. No.	Proced. Sintét.	R ¹	R ²	Estereoquím. en posición (*)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
13	A		3,4-di-FPh	S	448,43	449
14	A		3-ClPh	S	446,90	447
15	A		4-FPh	S	430,44	431
16	A		3,4-di-ClPh	S	414,30	414

Ej. No.	Proced. Sintét.	R ¹	R ²	Estereoquím. en posición (*)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
21	A		3-Cl- 4-FPh	S	464,89	465
22	A		3,4-di- ClPh	S	400,27	400
23	B		3,4-di- ClPh	S	497,39	497
24	B		3,4-di- ClPh	S	485,37	485

Ej. No.	Proced. Sintét.	R ¹	R ²	Estereoquím. en posición (*)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
25	B		3,4-di-FPh	S	438,44	439
26	B		3,4-di-FPh	S	452,47	453
27	B		3,4-di-FPh	S	450,45	451
28	B		3,4-di-FPh	S	464,48	465

Ej. No.	Proced. Sintét.	R ¹	R ²	Estereoquím. en posición (*)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
29*	B		3,4-di-FPh	S	466,49	467
35	A		3,4-di-ClPh	S	457,32	457
36	A		3,4-di-ClPh	S	471,35	471
37	A		3,4-di-FPh	S	424,41	425

Ej. No.	Proced. Sintét.	R ¹	R ²	Estereoquím. en posición (*)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
38*	A		3,4-di-ClPh	S	485,37	485
39*	A		3,4-di-FPh	S	438,43	439
40*	A		3,4-di-FPh	S	452,46	453
137	A		3,4-diClPh	S	428,32	428

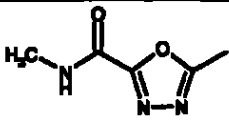
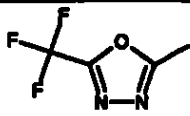
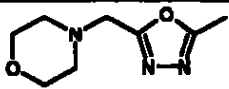
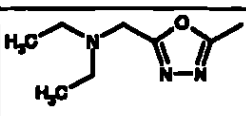
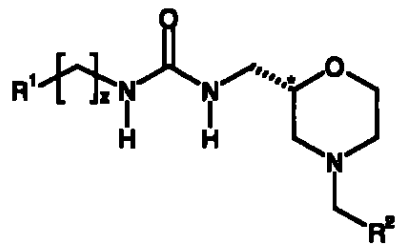
Ej. No.	Proced. Sintét.	R ¹	R ²	Estereoquím. en posición (*)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
138	A+B		3,4- diClPh	S	457,32	457
139	A+H		3,4- diClPh	S	468,27	468
140	A+I		3,4- diClPh	S	499,40	499
141	A+I		3,4- diClPh	S	485,42	485
142	A+I		3,4- diClPh	S	457,36	457

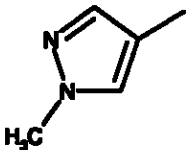
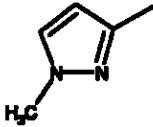
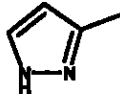
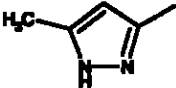


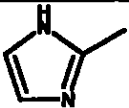
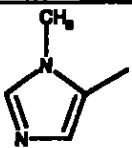
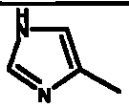
Tabla 4



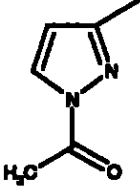
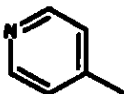
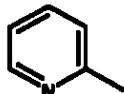
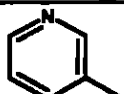
Ej. No.	Proced. Sintét.	R ¹	z	R ²	Estereoquím. (*) en posición	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
17	A		1	3,4-di-ClPh	S	410,31	410

~~201~~

Ej. No.	Proced. Sintét.	R ¹	n	R ¹	Estereoquím. (*) en posición	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
34	A		1	3,4-di-ClPh	S	412,32	412
46	A		1	3,4-di-ClPh	S	412,32	412
47	A		1	3,4-di-ClPh	S	398,30	398
48	A		1	3,4-di-ClPh	S	412,32	412

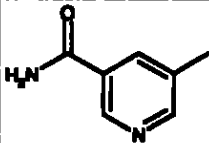
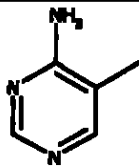
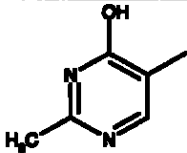
Ej. No.	Proced. Sintét.	R ¹	n	R ²	Estereoquím. (*) en posición	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
				ClPh			
143	A		1	3,4- diClPh	RS	398,30	398
144	A		1	3,4- diClPh	RS	412,32	412
145	A		2	3,4- diClPh	S	412,32	412

200

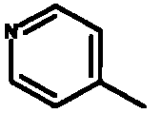
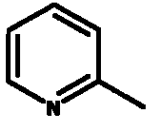
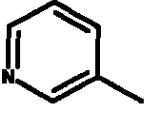
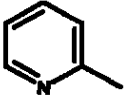
Ej. No.	Proced. Sintét.	R ¹	z	R ²	Estereoquím. (*) en posición	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
146	A+E		1	3,4-diClPh	S	440,33	440
147	A		2	3,4-diClPh	S	423,35	423
148	A		2	3,4-diClPh	S	423,35	423
149	A		2	3,4-diClPh	S	423,35	423

CE4

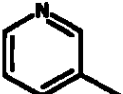
20

Ej. No.	Proced. Sintét.	R ¹	n	R ²	Estereoquím. (*) en posición	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
150	A		1	3,4- diClPh	S	452,34	452
151	A		1	3,4- diClPh	RS	425,32	425
152	A		1	3,4- diClPh	RS	440,33	440

25

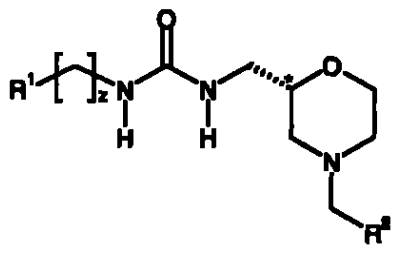
Ej. No.	Proced. Sintét.	R ¹	n	R ²	Estereoquím. (*) en posición	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
189	A (a temp. elevada)		0	3,4-diClPh	RS	395,29	395
190	A (a temp. elevada)		0	3,4-diClPh	RS	395,29	395
191	A		0	3,4-diClPh	RS	395,29	395
192	F		2	3,4-diClPh	RS	423,35	423

203

Ej. No.	Proced. Sintét.	R ¹	n	R ¹	Estereoquím. (*) en posición	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
193	F		2	3,4- diClPh	RS	423,35	423

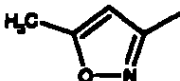
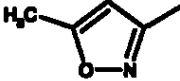
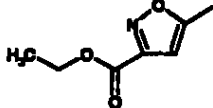
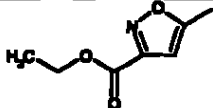
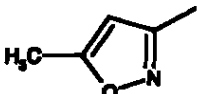
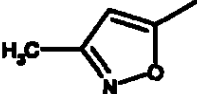
207

Tabla 5

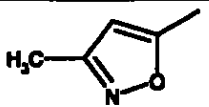
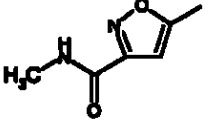
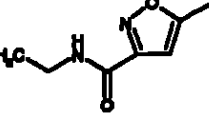
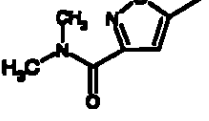
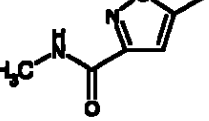


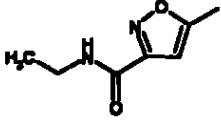
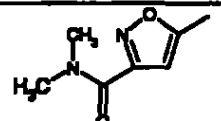
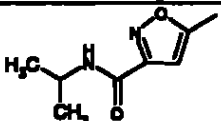
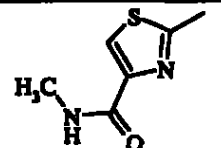
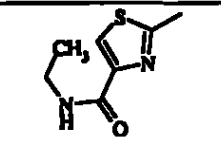
Ej. No.	Proc. Sintético	R ¹	z	R ¹	Estereoquím. en posición (*)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
18	A		1	3,4-di-ClPh	S	413,31	413
19	A		1	3,4-di-FPh	S	380,40	381

205

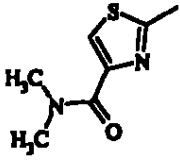
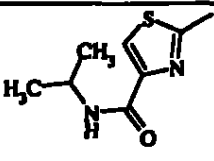
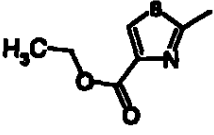
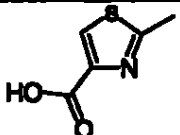
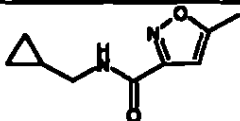
Ej. No.	Proc. Sintético	R ¹	n	R ¹	Esterеоquím. en posición (*)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
20	A		1	3,4-di- ClPh	S	413,31	413
33	A		1	3,4-di- FPh	S	380,40	381
49	A		1	3,4-di- FPh	S	438,44	439
50	A		1	3,4-di- ClPh	S	471,34	471
52	A		1	3-Cl,4- FPh	S	396,85	397
53	A		1	3-Cl,4- FPh	S	396,85	397

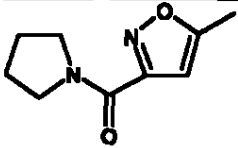
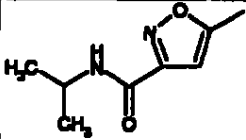
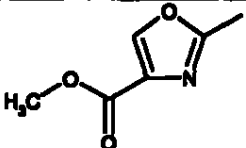
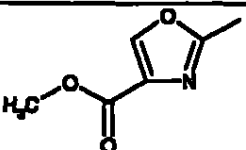
204

Ej. No.	Proc. Sintético	R ¹	n	R ²	Estereoquím. en posición (*)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
54	A		1	2-chloro-tiofen-5-il	S	384,89	385
61	A+B		1	3,4-di-ClPh	S	456,33	456
62	A+B		1	3,4-di-ClPh	S	470,36	470
63	A+B		1	3,4-di-ClPh	S	470,36	470
64	A+B		1	3,4-di-FPh	S	423,42	424

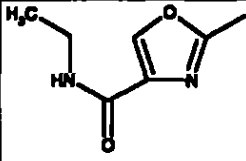
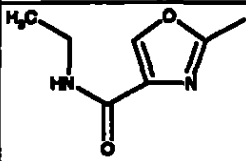
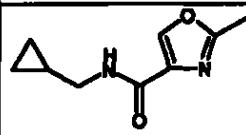
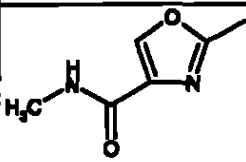
Ej. No.	Proc. Sintético	R ¹	n	R ²	Esterеоquím. en posición (*)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
65	A+B		1	3,4-di-FPh	S	437,45	438
66	A+B		1	3,4-di-FPh	S	437,45	438
67	A+B		1	3,4-di-FPh	S	451,48	452
68	A+D		1	3,4-di-FPh	S	439,48	440
69	A+D		1	3,4-di-FPh	S	453,51	454

208

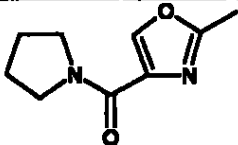
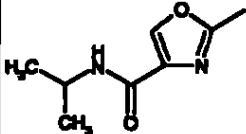
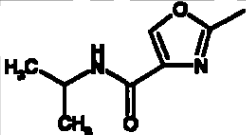
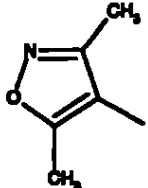
Ej. No.	Proc. Sintético	R ¹	n	R ¹	Esterеоquím. en posición (*)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
70	A+D		1	3,4-di-FPh	S	453,51	454
71	A+D		1	3,4-di-FPh	S	467,54	468
72	A		1	3,4-di-FPh	S	454,50	455
73	A+D		1	3,4-di-FPh	S	426,44	427
153	A+B		1	3,4-diClPh	S	496,40	496

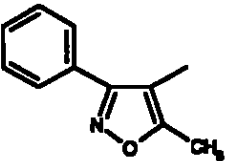
Ej. No.	Proc. Sintético	R ¹	n	R ²	Esterеоquím. en posición (*)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
154	A+B		1	3,4-dichlPh	S	496,40	496
155	A+B		1	3,4-dichlPh	S	484,39	484
156	A		1	3,4-dichlPh	S	424,41	425
157	A		1	3,4-dichlPh	S	457,32	457

210

Ej. No.	Proc. Sintético	R ¹	n	R ²	Esterеоquím. en posición (*)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
158	A+B		1	3,4-diFPh	S	437,45	438
159	A+B		1	3,4-diClPh	S	470,36	470
160	A+B		1	3,4-diFPh	S	463,49	464
161	A+B		1	3,4-diClPh	S	456,33	457

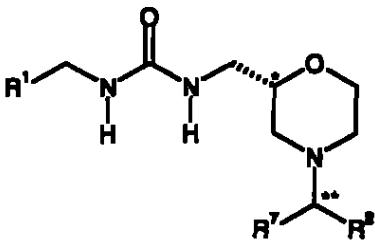
214

Ej. No.	Proc. Sintético	R ¹	n	R ²	R ³	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
162	A+B		1	3,4-diFPh	S	463,49	464
163	A+B		1	3,4-diFPh	S	451,48	452
164	A+B		1	3,4-diClPh	S	484,39	484
187	N		0	3,4-diClPh	RS	413,31	413

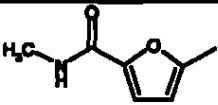
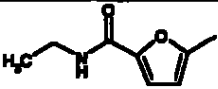
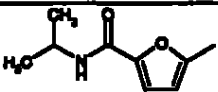
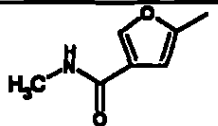
Ej. No.	Proc. Sintético	R ¹	n	R ¹	Estereoquím. en posición (*)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
188	A		1	3,4- diClPh	RS	489,41	489

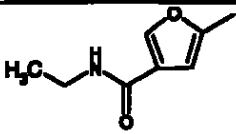
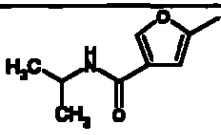
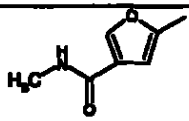
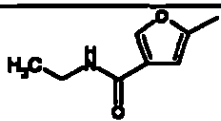
246

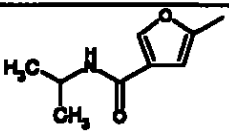
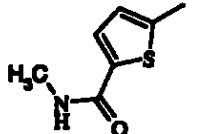
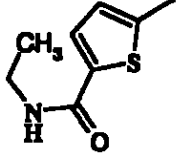
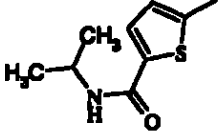
Tabla 6



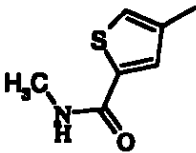
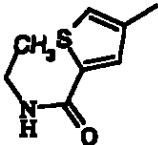
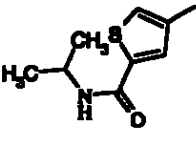
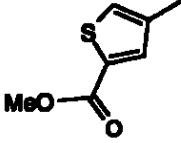
Ej. No.	Proced. Sintético	R ¹	R ²	R ³	Estercoquím. en posición (*)	Estercoquím. en posición (**)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
41**	D		3,4-di-ClPh	H	S	-	442,30	442
42	A		3,4-di-ClPh	H	S	-	470,36	470

Ej. No.	Proced. Sintético	R ¹	R ²	R ³			Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
43	D		3,4-di-ClPh	H	S	-	455,35	455
44	D		3,4-di-ClPh	H	S	-	469,37	469
45	D		3,4-di-ClPh	H	S	-	483,40	483
55	A+D		3,4-di-ClPh	H	S	-	455,35	455

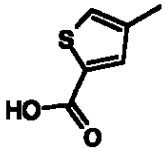
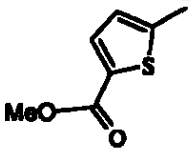
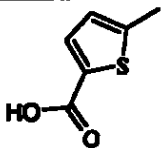
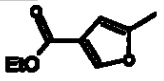
Ej. No.	Proced. Sintético	R ¹	R ²	R ³	H	S	H	S	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
56	A+D		3,4-di-	H	S	-			469,37	469
57	A+D		3,4-di-	H	S	-			483,40	483
58	A+D		3,4-di-	H	S	-			422,43	423
59	A+D		3,4-di-	H	S	-			436,46	437

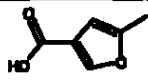
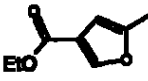
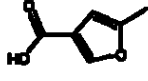
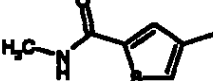
Ej. No.	Proced. Sintético	R ¹	R ²	R ³	Esterеоquím. en posición (*)	Esterеоquím. en posición (**)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
60	A+D		3,4-	H	S	-	450,49	451
74	A+D		3,4-	H	S	-	438,52	439
75	A+D		3,4-	H	S	-	452,52	453
76	A+D		3,4-	H	S	-	466,54	467

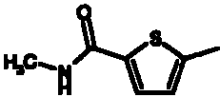
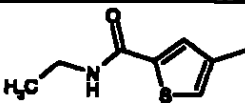
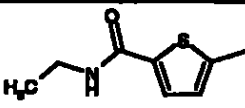
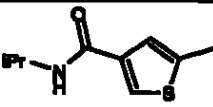
217

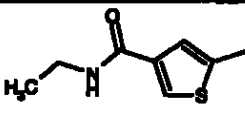
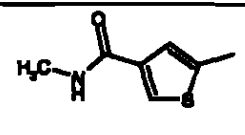
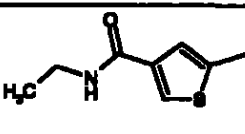
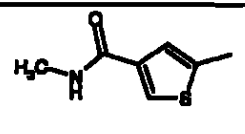
Ej. No.	Proced. Sintético	R ¹	R ²	R ³	Esterеоquím. en posición (*)		Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
77	A+D		3,4-di-FPh	H	S	-	438,52	439
78	A+D		3,4-di-FPh	H	S	-	452,52	453
79	A+D		3,4-di-FPh	H	S	-	466,54	467
80	A		3,4-di-FPh	H	S	-	439,48	440

22

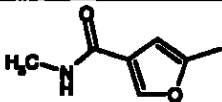
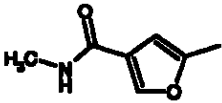
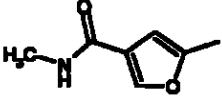
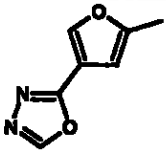
Ej. No.	Proced. Sintético	R ¹	R ²	R ³	Estercoquím. en posición (*)		Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
81	A+D		3,4-di-FPh	H	S	-	425,45	426
82	A		3,4-di-FPh	H	S	-	439,48	440
83	A+D		3,4-di-FPh	H	S	-	425,45	426
84	A		3,4-di-ClPh	H	S	-	470,35	470

Ej. No.	Proced. Sintético	R ¹	R ²	R ³	Esterеоquím. en posición (*)	Esterеоquím. en posición (**)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
85	A+D		3,4-di-ClPh	H	S	-	442,30	442
86	A		3,4-di-FPh	H	S	-	437,44	438
87	A+D		3,4-di-FPh	H	S	-	409,39	410
108	A+D		3,4-di-ClPh	H	S	-	471,41	471

Ej. No.	Proced. Sintético	R ¹	R ²	R ³	Esterеоquím. en posición (*)	Esterеоquím. en posición (**)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
109	A+D		3,4-di-ClPh	H	S	-	471,41	471
110	A+D		3,4-di-ClPh	H	S	-	485,44	485
111	A+D		3,4-di-ClPh	H	S	-	485,44	485
112	A+D		3,4-di-FPh	H	S	-	466,55	467

Ej. No.	Proced. Sintético	R ¹	R ²	R ³	Esterеоquím. en posición (*)		Esterеоquím. en posición (**)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
113	A+D		3,4-di-	H	S	-	-	452,53	453
114	A+D		3,4-di-	H	S	-	-	438,50	439
115	A+D		3,4-di-	H	S	-	-	485,44	485
116	A+D		3,4-di-	H	S	-	-	471,41	471

222

Ej. No.	Proced. sintético	R ¹	R ²	R ³	Esterеоquím. en posición (*)	Esterеоquím. en posición (**)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
117	A+D		3,4-	Me	S	RS	469,37	469
118	A+D		3,4-	Me	S	R o S	469,37	469
119	A+D		3,4-	Me	S	S o R	469,37	469
120	A+D+L		3,4-	H	S	-	466,33	466

286

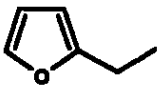
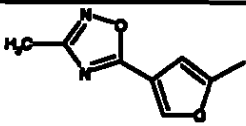
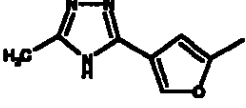
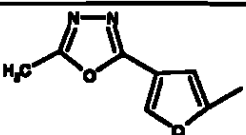
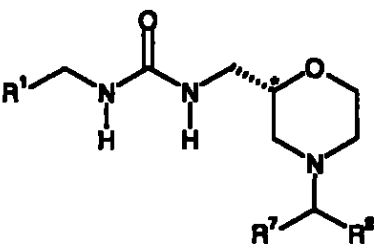
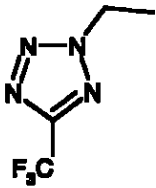
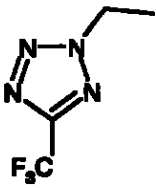
Ej. No.	Proced. Sintético	R ¹	R ²	R ³	Esterеоquím. en posición (*)	Esterеоquím. en posición (**)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
165	F		3,4-di-	H	RS	-	412,32	412
169	A+J		3,4-di-	H	S	-	480,35	480
170	A+D+K		3,4-di-	H	S	-	479,37	479
171	A+D+K		3,4-di-	H	S	-	480,35	480

Tabla 7



Ej. No.	Proced. Sintético	R ¹	R ⁷	R ⁸	H	S	Estereoquím. en	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
102	A		3,4-di-FPh	H	H	S		449,39	450
103	A		3,4-di-ClPh	H	H	S		482,30	482

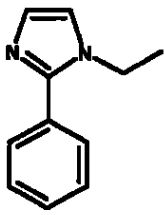
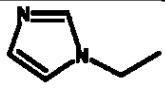
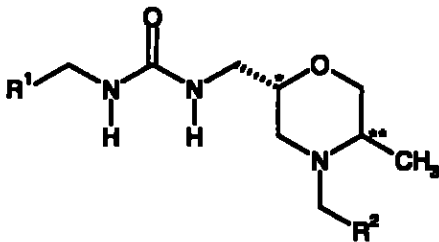
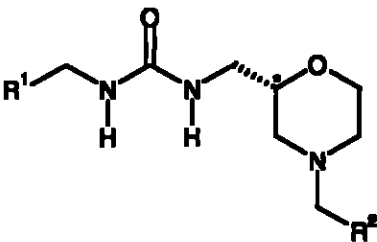
Ej. No.	Proced. sintético	R ¹	R ²	R ³	Estereocéntr. en	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
185	F		3,4- di- ClPh	H	RS	488,42	488
186	F		3,4- di- ClPh	H	RS	412,32	412

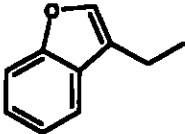
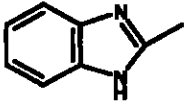
Tabla 8



Ex. No.	Proced. Sintético	R ¹	R ¹	Esterеоquím. en posición (*)	Esterеоquím. en posición (**)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
181	A		3,4-di-ClPh	R	R	469,37	469
182	A		3,4-di-ClPh	S	R	469,37	469

Tabla 9

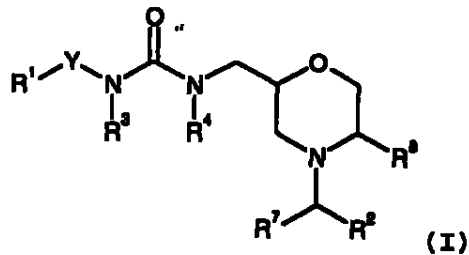


Ej. No.	Proced. Sintético	R ¹	R ²	Estereoquím. en posición (*)	Peso Mol. Calculado (como base libre)	Peso Mol. Observado (LC/MS) [M+H] ⁺ del isómero de menor masa a menos que se indique otra cosa
183	F		3,4-di-ClPh	RS	462,38	462
184	A		3,4-di-ClPh	RS	448,36	448

En las Tablas de Ejemplo 1 a 9, se indica que los Ejemplos 5 2, 3, 20, 29, 38, 39, 40, 138, 139 y 189 son sales formiato, y los Ejemplos 41 y 85 son sales trietilamina.

REIVINDICACIONES

5 1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

R^1 representa heteroarilo sustituido o no sustituido;

Y representa $-(CR_{na}R_{nb})_n-$;

10 R_{na} y R_{nb} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

n es un número entero de 0 a 5;

R^2 representa arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

15 Cada uno de R^3 y R^4 representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^7 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^8 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

y sales y solvatos de los mismos;

20

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos;

- N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-(piridin-3-ilmetil)urea;
- 5 *N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]urea;
- 5-(((([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino)carbonil]-amino)metil)nicotinamida;
- N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-(1*H*-
- 10 indol-5-ilmetil)urea;
- N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-(1*H*-indol-4-ilmetil)urea;
- N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]urea;
- 15 *N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-(tien-2-ilmetil)urea;
- N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-(2-tien-2-iletil)urea;
- N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-(5-
- 20 [(dimetilamino)metil]-2-furil)metil)urea;
- N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-[(3-metoxiisotiazol-5-il)metil]urea;
- N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]urea;

- N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-(1,3-tiazol-2-ilmetil)urea;
- N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]urea;
- 5 2-([([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)amino)carbonil)-amino)-metil)--4-metil-1,3-tiazolo-5-carboxilato de metilo;
- N*-{[5-amino-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il]metil}-*N'*-{[4-(3,4-diclorobencil)-morfolin-2-il]metil}urea;
- 10 *N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)urea;
- N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-{[5-[(dimetilamino)-metil]tien-2-il]metil}urea;
- N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-(2-furilmetil)urea;
- 15 *N*-{[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-[(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)metil]urea;
- N*-{[3-(4-chlorofenil)isoxazol-5-il]metil}-*N'*-{[(2*S*)-4-(3,4-diclorobencil)-morfolin-2-il]metil}urea;
- 20 *N*-{[(2*S*)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-[(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)metil]urea;
- N*-{[(2*S*)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]urea;
- N*-{[(2*S*)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-

(1,3-tiazol-2-ilmetil)-urea, y;

N-{[(2*S*)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-*N'*-{[3-(4-metoxifenil)-isoxazol-5-il]metil}urea.

5 2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es 3-formamido-1,2,4-triazol-5-ilo, 5-trifluorometil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-(*N,N*-dietilaminometil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-etilaminometil-
 10 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, furan-2-ilo, 4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)furan-2-ilo, 4-(3-metil-1,2,4-triazol-5-il)furan-2-ilo, 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)furan-2-ilo, imidazol-2-ilo, 1-metilimidazol-5-ilo, imidazol-4-ilo, 3-(ciclopropilmetilaminocarbonil)isoxazol-5-ilo, 3-
 15 (*N*-pirrolidinacarbonil)isoxazol-5-ilo, 4-metoxicarboniloxazol-2-ilo, 4-etilaminocarboniloxazol-2-ilo, 4-ciclopropilmetilaminocarboniloxazol-2-ilo, 4-metilaminocarboniloxazol-2-ilo, 4-(*N*-pirrolidinacarbonil)oxazol-2-ilo, 4-iso-
 20 propilaminocarboniloxazol-2-ilo, 1-metilcarbonilpirazol-3-ilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 5-aminocarbonilpiridin-3-ilo, 4-aminopirimidin-5-ilo, 4-hidroxi-2-metilpirimidin-5-ilo, 1-metiltetrazol-5-ilo, 2-metoxicarbonilmetiltetrazol-5-ilo, 1-

metoxycarbonilmetiltetrazol-5-ilo, 2-
 ciclopropilmetiltetrazol-5-ilo, 1-
 ciclopropilmetiltetrazol-5-ilo, 2-etiltetrazol-5-ilo, 1-
 etiltetrazol-5-ilo, 2-terc-butiltetrazol-5-ilo, 5-
 5 trifluorometiltetrazol-2-ilo, 2-cianometiltetrazol-5-ilo,
 1-cianometiltetrazol-5-ilo, 2-iso-butiltetrazol-5-ilo, 1-
 iso-butiltetrazol-5-ilo, 4-(iso-
 propilaminocarbonil)tiofen-2-ilo, 4-
 (metilaminocarbonil)tiofen-2-ilo, 4-
 10 (etilaminocarbonil)tiofen-2-ilo, 2-(iso-propil)tetrazol-5-
 ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-4-ilo, 2-
 metil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1,2,4-triazol-3-ilo, 5-
 metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-etoxycarbonil-1,2,4-
 oxadiazol-5-ilo, 3-metilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-5-
 15 ilo, 3-etilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-(5-
 metilisoaxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-
 metilaminocarbonil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 2-metil-1,3,4-
 oxadiazol-5-ilo, pirazin-2-ilo, 3-metilisoaxazol-5-ilo,
 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-
 20 (pirrolidina-N-carbonil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(iso-
 propilaminocarbonil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-
 (etilaminocarbonil)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-
 (ciclopropilaminocarbonil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-(iso-
 propil(metil)aminocarbonil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1-iso-

propiltetrazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo, 3-amino-1,2,4-
 triazol-5-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 1-metilpirazol-4-
 ilo, 2-metilaminocarbonil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-
 etilaminocarbonil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-(iso-
 5 propilaminocarbonil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-
 carboxifuran-5-ilo, 2-(etoxicarbonil)furan-5-ilo, 2-
 (metilaminocarbonil)furan-5-ilo, 2-
 (etilaminocarbonil)furan-5-ilo, 2-(iso-
 propilaminocarbonil)furan-5-ilo, 1-metilpirazol-3-ilo,
 10 pirazol-3-ilo, 3-metilpirazol-5-ilo, 3-
 (etoxicarbonil)isoxazol-5-ilo, 2-metiltetrazol-5-ilo, 3-
 (metilaminocarbonil)furan-5-ilo, 3-
 (etilaminocarbonil)furan-5-ilo, 3-(iso-
 propilaminocarbonil)furan-5-ilo, 3-
 15 (metilaminocarbonil)isoxazol-5-ilo, 3-
 (etilaminocarbonil)isoxazol-5-ilo, 3-
 (dimetilaminocarbonil)isoxazol-5-ilo, 3-(iso-
 propilaminocarbonil)isoxazol-5-ilo, 4-
 (metilaminocarbonil)tiazol-2-ilo, 4-
 20 (etilaminocarbonil)tiazol-2-ilo, 4-
 (dimetilaminocarbonil)tiazol-2-ilo, 4-(iso-
 propilaminocarbonil)tiazol-2-ilo, 4-(etoxicarbonil)tiazol-
 2-ilo, 4-carboxitiazol-2-ilo, 2-
 (metilaminocarbonil)tiofen-5-ilo, 2-

(etilaminocarbonil)tiofen-5-ilo, 2-(iso-
 propilaminocarbonil)tiofen-5-ilo, 2-
 (metilaminocarbonil)tiofen-4-ilo, 2-
 (etilaminocarbonil)tiofen-4-ilo, 2-(iso-
 5 propilaminocarbonil)tiofen-4-ilo, 2-
 (metoxycarbonil)tiofen-4-ilo, 2-carboxitiofen-4-ilo, 2-
 (metoxycarbonil)tiofen-5-ilo, 2-carboxitiofen-5-ilo, 3-
 (etoxycarbonil)furan-5-ilo, 3-carboxifuran-5-ilo,
 benzofuran-3-ilo, benzimidazol-2-ilo o 3-(1,3,4-oxadiazol-
 10 2-il)furan-5-ilo.

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la
 reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que tanto R_m
 como R_n son hidrógeno.

15

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera
 de las reivindicaciones precedentes, en el que n es 0, 1 ó
 2.

20 5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la
 reivindicación 4, en el que n es 1 ó 2.

6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una
 cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que

R' y R' son ambos hidrógeno.

7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que 5 R' es fenilo sustituido con cloro o fluoro, o R' es tiofenilo sustituido con cloro.

8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R' es 3-cloro-4-fluorofenilo, 10 3,4-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorotiofen-5-ilo o 4-fluorofenilo.

9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que 15 R' es hidrógeno o metilo.

10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R' es hidrógeno.

20 11. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R' es hidrógeno o metilo.

12. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la

reivindicación 11, en el que R¹ es hidrógeno.

13. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre los ejemplos.

5

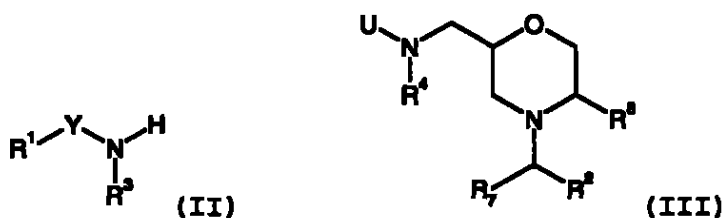
14. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 13, seleccionado entre los ejemplos 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 32, 33, 34, 35, 36, 10 38, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 93, 95, 97, 98, 99, 101, 104, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 120, 139, 141, 142, 146, 150, 153, 154, 15 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 169, 170, 171, 181 y 182.

15. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 13, seleccionado entre los ejemplos 1, 2, 20 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 18, 19, 21, 24, 36, 38, 43, 44, 45, 49, 50, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 66, 67, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 97, 99, 101, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 153, 154, 155, 157, 159, 160, 161, 163, 164, 169, 170, 171 y 182.

16. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 13, seleccionado entre los ejemplos 2, 10, 12, 16, 19, 21, 24, 38, 50, 55, 56, 57, 60, 61, 62, 63, 5 74, 75, 97, 108, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 153, 155, 159, 164, 169, 170, 171, y 182.

17. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 13, seleccionado entre los ejemplos 2, 12, 10 16, 19, 38, 50, 55, 56, 57, 60, 61, 74, 75, 97, 111, 113, 114, 115, 116, 159, 170, y 182.

18. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, 15 procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III);



en las que;

R^1 , Y , R^2 , R^4 , R^7 , R^8 y R^9 son como se han definido 20 anteriormente para la fórmula (I) y U es un grupo formador de urea;

238

y posteriormente, si se requiere, realizar una o más de las siguientes etapas opcionales:

- (i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
- 5 (ii) retirar cualquier grupo protector necesario;
- (iii) preparar una sal o solvato del compuesto así formado.

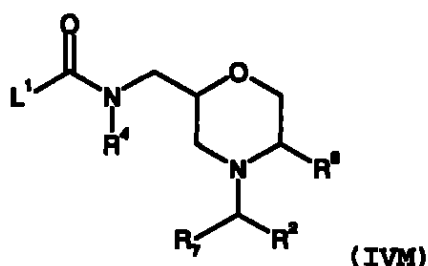
19. Un procedimiento para la preparación de un compuesto
10 de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 en la que R' representa hidrógeno, procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IV) en la que R' es hidrógeno, con un compuesto de fórmula R¹-Y-NCO en la que R¹ e Y son como se han definido anteriormente y,
15 posteriormente, si se requiere, realizar una o más de las siguientes etapas adicionales:

- (i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
- (ii) retirar cualquier grupo protector necesario;
- 20 (iii) preparar una sal o solvato del compuesto así formado.

20. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación,

242

comprendiendo dicho procedimiento la reacción de un compuesto de fórmula (IVM)



5

en la que R¹, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen en la presente memoria antes y L¹ es un grupo saliente unido a resina, por ejemplo, un grupo 4-tiofenoxi unido a una resina de poliestireno, típicamente unido a una resina de Merrifield, con un compuesto de fórmula (II) y, a continuación, si fuera necesario, llevar a cabo una o más de las siguientes etapas adicionales:

- (i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
- 15 (ii) retirar cualquier grupo protector necesario;
- (iii) preparar una sal o solvato del compuesto así formado.

21. Un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en la
20 reivindicación 1 o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo para uso como un agente terapéutico

activo.

22. Un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en la reivindicación 1 o una sal o solvato 5 fisiológicamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de afecciones inflamatorias, por ejemplo asma o rinitis.

23. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha 10 definido anteriormente en la reivindicación 1 o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones inflamatorias, por ejemplo asma o rinitis.

15 24. Un procedimiento para el tratamiento de un ser humano un animal que padecen o son susceptibles a una afección inflamatorias, por ejemplo asma o rinitis, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1 o una sal o 20 solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en la reivindicación 1 o una sal o solvato

fisiológicamente aceptable del mismo y opcionalmente uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables.

26. Un compuesto seleccionado de la lista compuesta por:

5 Éster terc-butílico del ácido [(2S)-4-(3-cloro-4-fluorobencil)morfolin-2-ilmetil]carbámico;

C-[(2S)-4-(3-Cloro-4-fluorobencil)morfolin-2-il]-metilamina;

4-Nitrofenil éster del ácido [(2S)-4-(3-cloro-4-fluorobencil)morfolin-2-ilmetil]carbámico;

1-(5-Clorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-3-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-ilmetil]urea;

4-Nitrofenil éster del ácido {(2S)-4-[1-(3,4-difluorofenil)etil]morfolin-2-ilmetil}carbámico;

15 Isómero I del 4-nitrofenil éster del ácido {(2S)-4-[1-(3,4-difluorofenil)etil]morfolin-2-ilmetil}carbámico;

Isómero II del 4-nitrofenil éster del ácido {(2S)-4-[1-(3,4-difluorofenil)etil]morfolin-2-ilmetil}carbámico;

Diclorhidrato de C-[(2S)-4-[1-(3,4-difluorofenil)etil]morfolin-2-il]metilamina;

Éster terc-butílico del ácido {(2S)-4-[1-(3,4-difluorofenil)-etil]-morfolin-2-ilmetil}carbámico;

Éster terc-butílico del ácido N'-(5-{3-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-ilmetil]ureidometil}furan-3-

carbonil)hidrazinacarboxílico;

Clorhidrato de 1-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-ilmetil]-3-(4-hidrazinocarbonil-furan-2-ilmetil)urea y;

1-[4-(N"-Formil-hidrazinocarbonil)furan-2-ilmetil]-3-

5 [(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-ilmetil]urea.

27. Un compuesto seleccionada de la lista compuesta por:

Clorhidrato de 2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)etilamina;

Clorhidrato de metilamida del ácido 5-aminometil-

10 [1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico;

Éster metílico del ácido 2-aminometiloxazol-4-carboxílico;

Metilamida del ácido 5-[(2,2,2-trifluoroacetilamino)metil]furan-3-carboxílico;

Metilamida del ácido 5-aminometil-furan-3-carboxílico;

15 Éster terc-butílico del ácido [3-(N"-acetil-hidrazino)-3-oxo-propil]carbámico;

Éster terc-butílico del ácido [2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)etil]carbámico;

Metilamida del ácido 5-aminometiltiofeno-3-carboxílico;

20 Metilamida del ácido 5-[(2,2,2-trifluoroacetilamino)metil]tiofeno-3-carboxílico, y;

Éster terc-butílico del ácido (5-metilcarbamoil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)carbámico.

p. GLAXO GROUP LIMITED

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

243 247

**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] 35
- ◆ Descripción de la invención [x]
- ◆ 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@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE.
Apoderado(a)
GLAXO GROUP LIMITED

Oficio N° 00090

ASUNTO:

Radicación N°	04-94989
Solicitud internacional	PCT/EP03/03335
Fecha inicio fase nacional	28/10/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).
- El solicitante debe presentar un nuevo título, que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente (Regla 4.3 PCT, Art. 27, 27 Decisión 486, Circular Única 5.2.9).

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

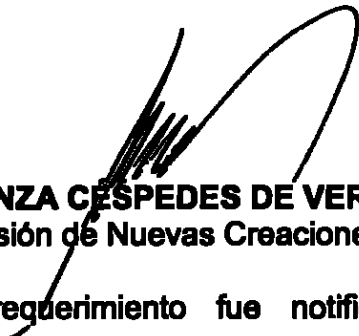
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

281
245



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

_____ 24 de mayo de 2024

202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia