



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-129060

54. TITULO

DERIVADOS DE PIPERIDINA NOVEDOSOS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

COD 211/46 // A61K31/445
A61P37/02

71. SOLICITANTE

PFIZER PRODUCTS INC

DOMICILIO

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340
EUA

74. APODERADO

CARLOS R. OLARTE

22. BOGOTA, D.C.,

23 DE DICIEMBRE DE 2001

95
(SS)

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

②

S LICITANTE
(71)**Nombre:** PFIZER PRODUCTS INC**Dirección:** Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.**Nacionalidad o Domicilio:** ESTADOUNIDENSE**Lugar de Constitución:** Delaware, Estados
Unidos de América.**Teléfono:** _____ **Fax:** _____**E-mail:** _____**IDENTIFICACIÓN****C.C.** ☐ **NIT** ☐**C.E.** ☐ **Otro** ☐**Cual** _____**Número** _____**REPRESENTANTE**
APODERADO**Nombre:** CARLOS R. OLARTE**Dirección:** Wold Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10**Teléfono:** 601-7700 **Fax:** 601-7799**E-mail:** office@olarteraisbeck.com**IDENTIFICACIÓN****C.C.** ☒ **NIT** ☐**C.E.** ☐ **Otro** ☐**Cual** _____**Número** 79782747Bta
TP 74.295**INVENTOR (ES)**
(72)**Nombre:** LAURA COOK BLUMBERG, MATTHEW FRANK BROWN, MATTHEW
MERRILL HAYWARD, CHRISTOPHER STANLEY POSS.**Dirección:** Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos
de América.**Nacionalidad o Domicilio:** ESTADOUNIDENSE

③

PCT (86)**Solicitud Internacional No.**

PCT/IB2003/002876

Fecha Julio 7, 2003**Publicación Internacional No.**

WO 2004/009550

Fecha Enero 29, 2004

④

Título (54) DERIVADOS DE PIPERIDINA NOVEDOSOS._____

_____**Clasificación Internacional (51)** C07D 211/46

// A6K31/445 // A61P37/02

Prioridad**SI****NO****(33) País de Origen**

US

(32) Fecha

Julio 18, 2002

(31) Número de Solicitud

60/397,108

⑤

Comprobante de pago No. 96,713**Fecha**

Diciembre 15, 2004

0

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☒

Documento de cesión del Inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:

2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 96,713
FECHA : DICIEMBRE 15 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04129060 00000000 Folios: 127
Fecha (MM): 2004-12-28 10:44:17
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

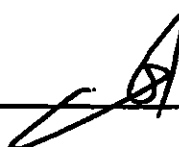
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	33693622	14/12/2004	13,951,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	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. _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

PFIZER PRODUCTS INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio
de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth
Greenwood certifica que J. Trevor Lumb ejercía funciones de Vicepresidente de la
Compañía Pfizer Products Inc., con sede en Groton, Connecticut, Estados Unidos.

Firma del notario

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham
en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

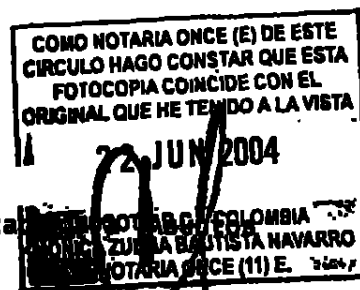
CERTIFICADO

5. En Londres 8. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210435
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe
presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia
confrontación. Bogotá 25 de julio-2003.

Archivo para
Marlén Neira C.
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Interpreté Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 638-6200
FAX +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad, País: New York, USA

Poder

El suscrito,

Pfizer Products Inc.

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

NOTARIA ONCE (E) DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA CONFORMA CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

22 JUN 2004

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
MONICA ZULIA BAUTISTA NAVARRO
NOTARIA ONCE (11) E.



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*

of legal age and domiciled in
NEW YORK, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President of Pfizer Products Inc.

3. That Pfizer Products Inc., having its principal place of business located in Groton, Connecticut, U.S.A. is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

J. Trevor Lumb

mayor de edad y domiciliado

New York

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

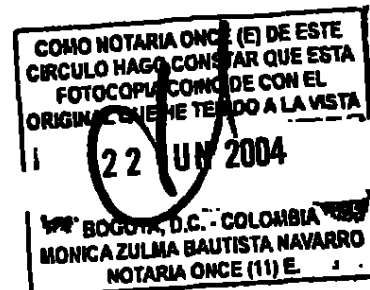
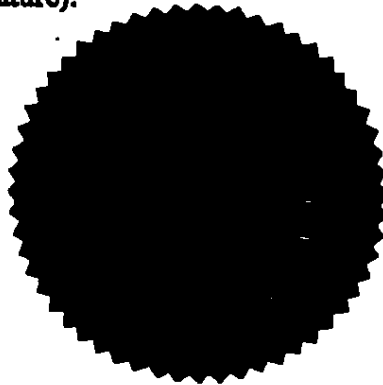
5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Escondido In Surrey

This *14* Day Of *July* 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HONNE ENGALL AND FREEMAN



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 K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/Londres
6. the/le 17 July 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/ous No **G210435**

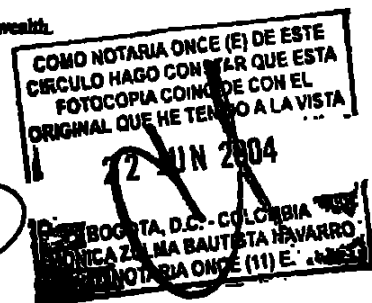
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: R. Bowden



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.



CESION

Por contraprestación onerosa recibida por nosotros de **PFIZER PRODUCTS INC**, sociedad organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, cuya dirección completa de correo es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y cedemos a la mencionada **PFIZER PRODUCTS INC**, todo nuestro derecho, título e interés en nuestro invento para una nueva y útil mejora en "DERIVADOS DE PIPERIDINA NOVEDOSOS", en cuanto respecta a la República de Colombia, tan ampliamente como se describe plenamente en la especificación, y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia que expida dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual firmamos este documento de nuestro puño y letra.

(Fdo.) Laura Cook BLUMBERG 17 de noviembre de 2004, Groton, Connecticut, Estados Unidos de América.

(Fdo.) Matthew Frank BROWN 17 de noviembre de 2004, Groton, Connecticut, Estados Unidos de América.

8
(Fdo.) Matthew Merrill HAYWARD 17 de noviembre de 2004,
Groton, Connecticut, Estados Unidos de América.

(Fdo.) Christopher Stanley POSS 17 de noviembre de 2004,
Groton, Connecticut, Estados Unidos de América.

9

El suscrito KENNETH GREENWOOD, Notario Público de Town de Egham en Surrey, debidamente autorizado bajo juramento por el presente certifico que las firmas del documento precedente son auténticas.

EN FE DE LO CUAL firmo y de mi puño y letra y estampo mi Sello oficial en Town of Egham el 13 de Diciembre de 2004.

(Fdo) Kenneth Greenwood, Notario Público con cargo vitalicio.

(Sello Oficial)

APOSTILLA

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

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

El presente documento público

2. Fue firmado por: K. Greenwood

3. Que actuó en su calidad de Notario Público

4. Lleva el sello del mencionado Notario Público

Se certifico

5. En Londres

6. El 14 de diciembre de 2004

7. Por parte del Principal Secretario de Estado de su
Majestad para Asuntos Extranjeros y de la
Mancomunidad.

8. Bajo el Número G581065

9. Lleva el Sello de la Oficina de Asuntos Extranjeros y
de la Mancomunidad de Londres.

10. Firmado por D. Mackenzie,
en nombre del Secretario de Estado

Es traducción fiel y completa.

HORNE ENGALL & FREEMAN

Solicitors • Commissioners for Oaths • Notaries Public

Kenneth Greenwood - Notary Public

Nicholas D. Jamison - Notary Public

47A HIGH STREET
EGHAM • SURREY
TW20 9ES

Telephone - 01784 432282

Conveyancer
Francis Botha

FAX No. 01784-431984 DX 53100 Egham

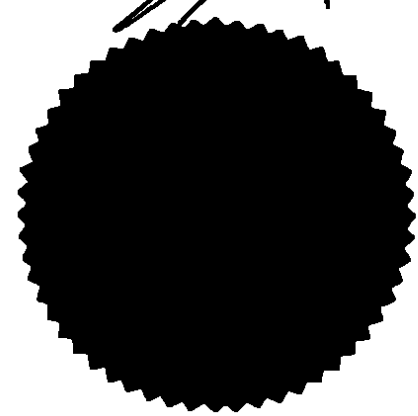
Our Ref	Your Ref	Date
---------	----------	------

**I, KENNETH GREENWOOD, Notary Public of the Town of Egham in Surrey,
duly admitted and sworn, practising in the said Town,**

DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

**THAT the signatures set and subscribed at the foot of the hereunto annexed
document are genuine.**

**IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal
of Office in the Town of Egham aforesaid, this 17th day of Dec. Two
Thousand and Four**



**NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION IS PERMANENT**

3821

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 Kenneth Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Atesté

5. at London/à Londres

6. the/le 14 December 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G581065**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: D Mackenzie



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

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.

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **NOVEL PIPERIDINE DERIVATIVES** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Laura Cook Blumberg 17 November 2004 /
Groton, Connecticut, USA - Laura Cook BLUMBERG

Matthew Frank Brown 17 November 2004 /
Groton, Connecticut, USA - Matthew Frank BROWN

Matthew Merrill Hayward 17 November 2004 /
Groton, Connecticut, USA - Matthew Merrill HAYWARD

Christopher Stanley Poss 17 November 2004 /
Groton, Connecticut, USA - Christopher Stanley POSS

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 January 2004 (29.01.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/009550 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 211/46.
A61K 31/445

Road, Groton, CT 06340 (US). POSS, Christopher, Stanley [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(21) International Application Number:
PCT/IB2003/002876

(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; Pfizer Inc., 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(22) International Filing Date: 7 July 2003 (07.07.2003)

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, 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.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/397,108 18 July 2002 (18.07.2002) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(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).

(72) Inventors; and

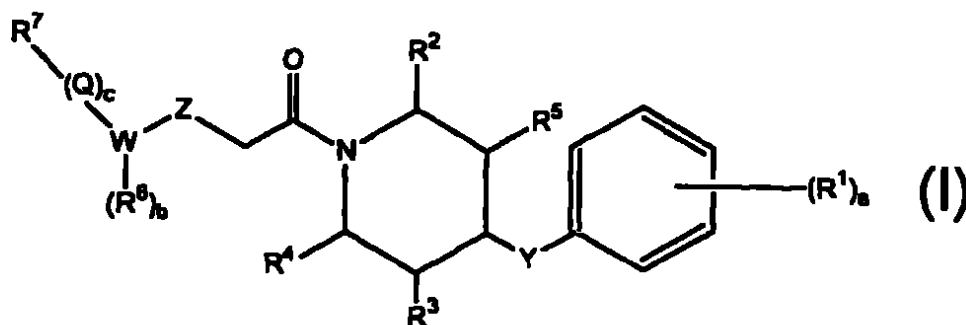
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): BLUMBERG, Laura, Cook [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). BROWN, Matthew, Frank [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). HAYWARD, Matthew, Merrill [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point

Published:

— with international search report

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

(54) Title: PIPERIDINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS SELECTIVE INHIBITORS OF MIP-1 α BINDING TO ITS RECEPTOR CCR1



(57) Abstract: A compound of the formula (I) wherein a, b, c R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, Q, W, Y, and Z are defined as above, useful as potent and selective inhibitors of MIP-1 α (CCL3) binding to its receptor CCR1 found on inflammatory and immunomodulatory cells (preferably leukocytes and lymphocytes).

WO 2004/009550 A1

PIPERIDINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS SELECTIVE INHIBITORS OF MIP-1ALPHA
BINDING TO ITS RECEPTOR CCR1

NOVEL PIPERIDINE DERIVATIVES

This application claims the benefit of priority of United States provisional Patent Application Serial No. 60/397,108 filed July 18, 2002, which is incorporated herein in its entirety for all purposes.

Background of the Invention

The present invention relates to novel piperidine derivatives, methods of use and pharmaceutical compositions containing them.

The compounds of the invention are potent and selective inhibitors of MIP-1 α (CCL3) binding to its receptor CCR1 found on inflammatory and immunomodulatory cells (preferably leukocytes and lymphocytes). The CCR1 receptor is also sometimes referred to as the CC-CKR1 receptor. These compounds also inhibit MIP-1 α (and the related chemokines shown to interact with CCR1 (e.g., RANTES (CCL5), MCP-2 (CCL8), MCP-3 (CCL7), HCC-1 (CCL14) and HCC-2 (CCL15))) induced chemotaxis of THP-1 cells and human leukocytes and are potentially useful for the treatment or prevention of autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, Takayasu arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, thyroiditis and vasculitis); fibrosis (e.g. pulmonary fibrosis (i.e. idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial pulmonary fibrosis), fibrosis associated with end-stage renal disease, fibrosis caused by radiation, tubulointerstitial fibrosis, subepithelial fibrosis, scleroderma (progressive systemic sclerosis), hepatic fibrosis (including that caused by alcoholic or viral hepatitis), primary and secondary biliary cirrhosis); allergic conditions (such as asthma, contact dermatitis and atopic dermatitis); acute and chronic lung inflammation (such as chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, immune complex alveolitis); atherosclerosis; vascular inflammation resulting from tissue transplant or during restenosis (including, but not limited to restenosis following angioplasty and/or stent insertion); other acute and chronic inflammatory conditions (such as synovial inflammation caused by arthroscopy, hyperuremia, or trauma, osteoarthritis, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, nasal polyosis, enteritis, Behcet's disease, preeclampsia, oral lichen planus, Guillian-Barre syndrome); acute and/or chronic transplant rejection (including xeno-transplantation); HIV infectivity (co-receptor usage); granulomatous diseases (including sarcoidosis,

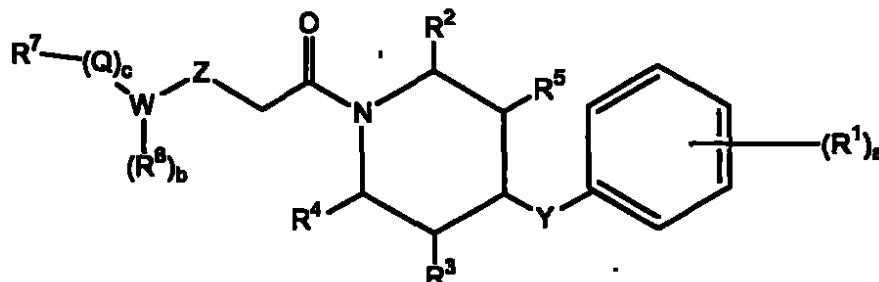
leprosy and tuberculosis); conditions associated with leptin production (such as obesity, cachexia, anorexia, type II diabetes, hyperlipidemia and hypergonadism); Alzheimer's disease; and sequelae associated with certain cancers such as multiple myeloma. Compounds of this invention are also potentially useful for the treatment or prevention of cancer metastasis, including but not limited to breast cancer. Compounds of this invention may also inhibit the production of metalloproteinases and cytokines at inflammatory sites (including but not limited to MMP9, TNF, IL-1, and IL-6) either directly or indirectly (as a consequence of decreasing cell infiltration) thus providing benefit for diseases or conditions linked to these cytokines (such as joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, hepatic failure, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, septic shock, congestive heart failure, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith). Compounds of this invention may also prevent tissue damage caused by inflammation induced by infectious agents (such as viral induced encephalomyelitis or demyelination, viral inflammation of the lung or liver (e.g. caused by Influenza or hepatitis), gastrointestinal inflammation (for example, resulting from *H. pylori* infection), inflammation resulting from: bacterial meningitis, HIV-1, HIV-2, HIV-3, cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (Herpes zoster and Herpes simplex) fungal meningitis, Lyme disease, malaria).

MIP-1 α and RANTES are soluble chemotactic peptides (chemokines) which are produced by inflammatory cells, in particular CD8⁺ lymphocytes, polymorphonuclear leukocytes (PMNs) and macrophages, J.Biol. Chem., 270 (30) 29671-29675 (1995). These chemokines act by inducing the migration and activation of key inflammatory and immunomodulatory cells. Elevated levels of chemokines have been found in the synovial fluid of rheumatoid arthritis patients, chronic and acute rejecting tissue from transplant patients and in the nasal secretions of allergic rhinitis patients following allergen exposure (Teran, et al., J. Immunol., 1806-1812 (1996), and Kuna et al., J. Allergy Clin. Immunol. 321 (1994)). Antibodies which interfere with the chemokine/receptor interaction by neutralizing MIP1 α or gene disruption have provided direct evidence for the role of MIP-1 α and RANTES in disease by limiting the recruitment of monocytes and CD8⁺ lymphocytes (Smith et al., J. Immunol., 153, 4704 (1994) and Cook et al., Science, 269, 1583 (1995)). Together this data demonstrates that CCR1 receptor antagonists would potentially be an

effective treatment of several immune based diseases. The compounds described within are potent and selective antagonists of the CCR1 receptor.

Summary of the Invention

The present invention relates to a compound of the formula



or pharmaceutically acceptable salts, tautomers, and pro-drugs thereof; wherein

a is 1, 2, 3, 4 or 5;

b is 0, 1, 2, 3, or 4;

c is 0 or 1;

Q is (C₁-C₆)alkyl;

W is (C₆-C₁₀)aryl or (C₂-C₆)heteroaryl;

Y is oxygen, or NR⁹ wherein R⁹ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;

Z is oxygen or NR⁹, where R⁹ is hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, or acetyl;

each R¹ is independently selected from the group consisting of: hydrogen,

halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C₁-C₆)alkyl, hydroxy or (C₁-C₆)alkylcarbonyloxy, (C₁-C₆)alkoxy;

R², R³, R⁴ and R⁵ are each independently hydrogen or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with 1 to 3 halo groups; with the provision that at least one of R², R³, R⁴ and R⁵ is (C₁-C₆)alkyl.

each R⁶ is independently selected from a list consisting of: hydrogen, halo, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with 1 to 3 halo groups; cyano, (C₁-C₆)alkoxy, aminocarbonyl, carboxy, (C₁-C₆)alkylcarbonyl, or (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted by 1 to 3 halo groups; and

R⁷ is selected from a list consisting of hydrogen, halo, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with 1 to 3 halo groups, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, amino(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, cyano, (C₁-C₆)alkoxy, aminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂aminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylaminocarbonyl, ureido, aminosulfonyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂aminosulfonyl,

- (C₁-C₈)alkylaminosulfonyl, [(C₁-C₈)alkyl]₂aminocarbonyl(C₁-C₈)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₈)alkylaminocarbonyl(C₁-C₈)alkylaminocarbonyl, aminocarbonyl(C₁-C₈)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₈)alkylsulfonylamino, hydroxy(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, ureido(C₁-C₈)alkylaminocarbonyl, [(C₁-C₈)alkyl]₂ureido(C₁-C₈)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₈)alkylureido(C₁-C₈)alkylaminocarbonyl, (C₂-C₉)heteroarylaminocarbonyl, carboxy, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)alkyl(C₂-C₉)heterocyclecarbonyl, (C₂-C₉)heterocyclecarbonyl, hydroxy(C₂-C₉)heterocyclecarbonyl, aminocarbonyl(C₂-C₉)heterocyclecarbonyl, carboxy(C₂-C₉)heterocyclecarbonyl, amino(C₂-C₉)heteroaryl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkylamino(C₂-C₉)heteroaryl(C₁-C₈)alkyl, [(C₁-C₈)alkyl]₂amino(C₂-C₉)heteroaryl(C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₉)heteroarylamino(C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₉)heteroarylaminocarbonyl(C₁-C₈)alkoxy, (C₁-C₈)alkylsulfonylamino(C₁-C₈)alkoxy, aminocarbonyl(C₁-C₈)alkoxy, carboxy(C₁-C₈)alkoxy, aminosulfonyl, (C₁-C₈)alkylcarbonylamino(C₁-C₈)alkoxy, hydroxy(C₁-C₈)alkylcarbonylamino(C₁-C₈)alkoxy, (C₁-C₈)alkoxycarbonylamino(C₁-C₈)alkoxy, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)alkylcarbonylamino(C₁-C₈)alkoxy, hydroxysulfonyl, hydroxy, hydroxy(C₁-C₈)alkylaminocarbonyl, carboxy(C₂-C₉)heterocycloxy or [carboxyl][amino](C₁-C₈)alkoxy, aminocarbonyl(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, (C₁-C₈)alkylaminocarbonyl(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂aminocarbonyl(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, amino(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, (C₁-C₈)alkylamino(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂amino(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, ureido(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, (C₁-C₈)alkylureido(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, [(C₁-C₈)alkyl]₂ureido(C₁-C₈)alkylcarbonylamino, amino(C₁-C₈)alkylsulfonylamino, amino(C₁-C₈)alkylcarbonylamino(C₁-C₈)alkoxy, (C₁-C₈)alkylamino(C₁-C₈)alkoxy, [(C₁-C₈)alkyl]₂amino(C₁-C₈)alkoxy, amino(C₁-C₈)alkylamino, (C₁-C₈)alkylcarbonylamino(C₁-C₈)alkylamino, ureido(C₁-C₈)alkylamino, hydroxy(C₁-C₈)alkylamino, (C₁-C₈)alkoxy(C₁-C₈)alkylamino, and (C₁-C₈)alkylsulfonylamino(C₁-C₈)alkylamino.

Preferred compounds of the formula I include those wherein R¹ is halo and a is 1 or 2.

Preferred compounds of the formula I include those wherein Y is oxygen.

Preferred compounds of the formula I include those wherein Z is oxygen.

Preferred compounds of the formula I include those wherein Z is NH.

Preferred compounds of the formula I include those wherein W is phenyl.

5 Preferred compounds of the formula I include those wherein W is pyridyl.

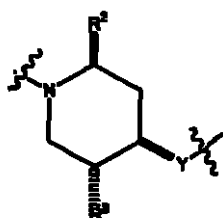
Preferred compounds of the formula I include those wherein b is 0, 1 or 2, and R⁶ is selected from a list consisting of halo, (C₁-C₆)alkyl, cyano, or (C₁-C₆)alkylcarbonyl.

Preferred compounds of the formula I include those wherein c is 0, and R⁷ is selected from a list consisting of aminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, aminocarbonyl(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, hydroxy(C₁-C₆)alkylcarbonylamino, aminocarbonylamino, carboxy(C₂-C₆)heterocycloalkoxy, amino(C₂-C₆)heteroaryl, (C₂-C₆)heteroarylamino, carboxy(C₂-C₆)heteroarylcarbonyl, ureido(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkoxy, aminocarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, or carboxy(C₁-C₆)alkoxy.

Preferred compounds of the formula I include those wherein c is 1, and R⁷ is selected from a list consisting of (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkoxy, (C₂-C₆)heteroarylamino(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkoxy, aminocarbonyl, or carboxy.

20 Preferred compounds of the formula I include those wherein R² and R³ are both methyl groups and R⁴ and R⁵ are both hydrogen.

Preferred compounds of the formula I include those wherein R² and R³ are trans and Y and R³ are trans; having relative stereochemistry as shown below.



25 Preferred compounds of the formula I include those wherein R¹ is halo; a is 1 or 2; Y is oxygen; Z is oxygen; R² and R³ are methyl; R⁴ and R⁵ are hydrogen; R² and R³ are trans; Y and R³ are trans; W is phenyl; b is 0, 1 or 2; R⁶ is selected from the group consisting of halo, (C₁-C₆)alkyl, cyano, or (C₁-C₆)alkylcarbonyl; c is 0; and R⁷ is selected from the group consisting of: aminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, aminocarbonyl(C₁-

30 (C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, aminocarbonyl(C₁-

C_8 alkylaminocarbonyl, (C_1-C_8) alkylaminocarbonyl, hydroxy(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, aminocarbonylamino, carboxy(C_2-C_8)heterocycloalkoxy, amino(C_2-C_8)heteroaryl, (C_2-C_8)heteroarylamino, carboxy(C_2-C_8)heteroarylcarbonyl, ureido(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, $[(C_1-C_8)alkyl]_2$ amino(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl,

 5 (C_1-C_8) alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkoxy, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkoxy, or carboxy(C_1-C_8)alkoxy.

Preferred compounds of the formula I include those wherein R^1 halo; a is 1 or 2; Y is oxygen; Z is oxygen or NH, R^2 and R^3 are methyl; R^4 and R^5 are hydrogen; R^2 and R^3 are trans; Y and R^3 are trans; W is pyridyl; b is 0, 1 or 2; R^6 is selected from

 10 the group consisting of halo, (C_1-C_8) alkyl, cyano, or (C_1-C_8) alkylcarbonyl; c is 0; and R^7 is selected from the group consisting of: aminocarbonyl, (C_1-C_8) alkylsulfonylamino, (C_1-C_8) alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_8) alkylaminocarbonyl, hydroxy(C_1-C_8)alkylcarbonylamino, aminocarbonylamino, carboxy(C_2-C_8)heterocycloalkoxy, amino(C_2-C_8)heteroaryl, (C_2-C_8)heteroarylamino,

 15 carboxy(C_2-C_8)heteroarylcarbonyl, ureido(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, $[(C_1-C_8)alkyl]_2$ amino(C_1-C_8)alkylaminocarbonyl, (C_1-C_8) alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkoxy, aminocarbonyl(C_1-C_8)alkoxy, or carboxy(C_1-C_8)alkoxy.

Preferred compounds of the formula I include those wherein R^1 is halo; a is 1 or 2; Y is oxygen; Z is oxygen; R^2 and R^3 are methyl; R^4 and R^5 are hydrogen; R^2 and R^3 are trans; Y and R^3 are trans; W is phenyl; b is 0, 1 or 2; R^6 is selected from

 20 the group consisting of: halo, (C_1-C_8) alkyl, cyano, or (C_1-C_8) alkylcarbonyl; c is 1; and R^7 is selected from the group consisting of: (C_1-C_8) alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkoxy, (C_2-C_8) heteroarylamino(C_1-C_8)alkoxy, (C_1-C_8) alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkoxy, aminocarbonyl, aminosulfonyl, or

 25 carboxy.

Preferred compounds of the formula I include those wherein R^1 halo; a is 1 or 2; Y is oxygen; Z is oxygen or NH, R^2 and R^3 are methyl; R^4 and R^5 are hydrogen; R^2 and R^3 are trans; Y and R^3 are trans; W is pyridyl; b is 0, 1 or 2; R^6 is selected from the

 group consisting of: halo, (C_1-C_8) alkyl, cyano, or (C_1-C_8) alkylcarbonyl; c is 1; and R^7 is

 30 selected from the group consisting of: (C_1-C_8) alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkoxy, (C_2-C_8) heteroarylamino(C_1-C_8)alkoxy, (C_1-C_8) alkylsulfonylamino(C_1-C_8)alkoxy, aminocarbonyl, aminosulfonyl or carboxy.

The most preferred compounds of the formula I are those selected from the group consisting of:

- 2-(4-Chloro-phenoxy)-1-(4-phenoxy-piperidin-1-yl)-ethanone;
 2-(4-Chloro-phenoxy)-1-[4-(4-fluoro-phenoxy)-piperidin-1-yl]-ethanone;
 5-Chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzamide;
 (5-Chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-
 5 urea; 5-Chloro-2-[(2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-2,5-dimethyl-piperidin-
 1-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzamide;
 (2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-5-Chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-2,5-dimethyl-
 piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-acetic acid;
 N-[(5-Chloro-2-[(2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-2,5-dimethyl-
 10 piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy)-phenyl)-acetyl]-methanesulfonamide;
 2-(5-Chloro-2-{2-[(2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-4-(4-fluoro-phenoxy)-2,5-dimethyl-
 piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-acetamide;
 (5-Chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-
 acetic acid;
 15 N-[(5-Chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-
 acetyl]-methanesulfonamide; and
 5-Chloro-2-{2-[(2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-4-(4-fluoro-phenoxy)-2,5-dimethyl-
 piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzamide.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition for
 20 treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases
 (such as rheumatoid arthritis, Takayasu arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing
 spondylitis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease,
 Crohn's disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica,
 uveitis, thyroiditis and vasculitis); fibrosis (e.g. pulmonary fibrosis (i.e. idiopathic
 25 pulmonary fibrosis, interstitial pulmonary fibrosis), fibrosis associated with end-stage
 renal disease, fibrosis caused by radiation, tubulointerstitial fibrosis, subepithelial
 fibrosis, scleroderma (progressive systemic sclerosis), hepatic fibrosis (including that
 caused by alcoholic or viral hepatitis), primary and secondary biliary cirrhosis);
 allergic conditions (such as asthma, contact dermatitis and atopic dermatitis); acute
 30 and chronic lung inflammation (such as chronic bronchitis, chronic obstructive
 pulmonary disease, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress
 Syndrome of infancy, Immune complex alveolitis); atherosclerosis; vascular
 inflammation resulting from tissue transplant or during restenosis (including, but not
 limited to restenosis following angioplasty and/or stent insertion); other acute and

chronic inflammatory conditions (such as synovial inflammation caused by arthroscopy, hyperuremia, or trauma, osteoarthritis, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, nasal polyosis, enteritis, Behcet's disease, preeclampsia, oral lichen planus, Guillain-Barre syndrome); acute and/or chronic transplant rejection (including xeno-transplantation); HIV infectivity (co-receptor usage); granulomatous diseases (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis); conditions associated with leptin production (such as obesity, cachexia, anorexia, type II diabetes, hyperlipidemia and hypergonadism); Alzheimer's disease; and sequelae associated with certain cancers such as multiple myeloma. This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating or preventing cancer metastasis, including but not limited to breast cancer. This invention also relates to a pharmaceutical composition for preventing production of metalloproteinases and cytokines at inflammatory sites (including but not limited to MMP9, TNF, IL-1, and IL-6) either directly or indirectly (as a consequence of decreasing cell infiltration) thus providing benefit for diseases or conditions linked to these cytokines (such as joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, hepatic failure, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, septic shock, congestive heart failure, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith). This invention also relates to a pharmaceutical composition for preventing tissue damage caused by inflammation induced by infectious agents (such as viral induced encephalomyelitis or demyelination, viral inflammation of the lung or liver (e.g. caused by influenza or hepatitis), gastrointestinal inflammation (for example, resulting from H. pylori infection), inflammation resulting from: bacterial meningitis, HIV-1, HIV-2, HIV-3, cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (Herpes zoster and Herpes simplex) fungal meningitis, Lyme disease, malaria).

The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition that can be treated or prevented by inhibiting chemokine binding to the receptor CCR1 in a mammal, preferably a human, comprising an amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, effective in treating or preventing such disorder or condition and a pharmaceutically acceptable carrier. Examples of such disorders and conditions are those enumerated in the preceding paragraph.

The present invention also relates to a method for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases (such as rheumatoid

arthritis, Takayasu arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, thyroiditis and vasculitis); fibrosis (e.g. pulmonary fibrosis (i.e. idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial pulmonary fibrosis), fibrosis associated with end-stage renal disease, fibrosis caused by radiation, tubulointerstitial fibrosis, subepithelial fibrosis, scleroderma (progressive systemic sclerosis), hepatic fibrosis (including that caused by alcoholic or viral hepatitis), primary and secondary biliary cirrhosis); allergic conditions (such as asthma, contact dermatitis and atopic dermatitis); acute and chronic lung inflammation (such as chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, immune complex alveolitis); atherosclerosis; vascular inflammation resulting from tissue transplant or during restenosis (including, but not limited to restenosis following angioplasty and/or stent insertion); other acute and chronic inflammatory conditions (such as synovial inflammation caused by arthroscopy, hyperuremia, or trauma, osteoarthritis, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, nasal polyposis, enteritis, Behcet's disease, preeclampsia, oral lichen planus, Guillain-Barre syndrome); acute and/or chronic transplant rejection (including xeno-transplantation); HIV infectivity (co-receptor usage); granulomatous diseases (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis); conditions associated with leptin production (such as obesity, cachexia, anorexia, type II diabetes, hyperlipidemia and hypergonadism); Alzheimer's disease; and sequelae associated with certain cancers such as multiple myeloma. The present invention also relates to a method for treating or preventing cancer metastasis, including but not limited to breast cancer. The present invention also relates to a method for preventing the production of metalloproteinases and cytokines at inflammatory sites (including but not limited to MMP9, TNF, IL-1, and IL-6) either directly or indirectly (as a consequence of decreasing cell infiltration) thus providing benefit for diseases or conditions linked to these cytokines (such as joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, hepatic failure, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, septic shock, congestive heart failure, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith).

The present invention also relates to a method for preventing tissue damage caused by inflammation induced by infectious agents (such as viral induced encephalomyelitis or demyelination, viral inflammation of the lung or liver (e.g. caused

by influenza or hepatitis), gastrointestinal inflammation (for example, resulting from H. pylori infection), inflammation resulting from: bacterial meningitis, HIV-1, HIV-2, HIV-3, cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (Herpes zoster and Herpes simplex) fungal meningitis, Lyme disease, malaria).

5 The present invention also relates to a method for treating or preventing a disorder or condition that can be treated or prevented by antagonizing the CCR1 receptor in a mammal, preferably a human, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating or preventing
10 such disorder or condition.

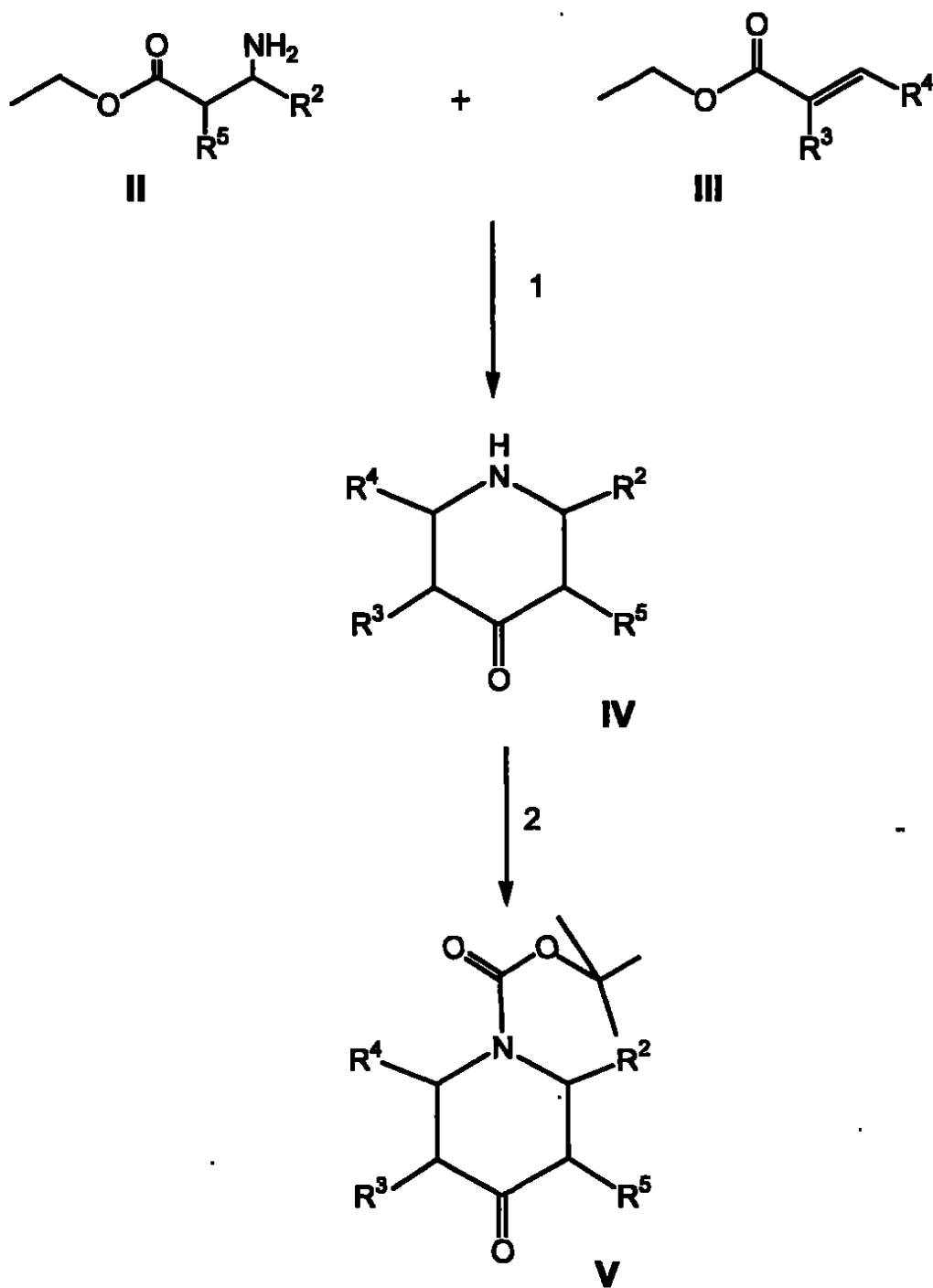
 The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, Takayasu arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease,
15 Crohn's disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, thyroiditis and vasculitis); fibrosis (e.g. pulmonary fibrosis (i.e. idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial pulmonary fibrosis), fibrosis associated with end-stage renal disease, fibrosis caused by radiation, tubulointerstitial fibrosis, subepithelial fibrosis, scleroderma (progressive systemic sclerosis), hepatic fibrosis (including that
20 caused by alcoholic or viral hepatitis), primary and secondary biliary cirrhosis); allergic conditions (such as asthma, contact dermatitis and atopic dermatitis); acute and chronic lung inflammation (such as chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of Infancy, immune complex alveolitis); atherosclerosis; vascular
25 inflammation resulting from tissue transplant or during restenosis (including, but not limited to restenosis following angioplasty and/or stent insertion); other acute and chronic inflammatory conditions (such as synovial inflammation caused by arthroscopy, hyperuremia, or trauma, osteoarthritis, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, nasal polyosis, enteritis, Behcet's disease, preeclampsia, oral lichen planus, Guillain-Barre syndrome); acute and/or chronic transplant rejection
30 (including xeno-transplantation); HIV infectivity (co-receptor usage); granulomatous diseases (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis); conditions associated with leptin production (such as obesity, cachexia, anorexia, type II diabetes, hyperlipidemia and hypergonadism); Alzheimer's disease; and sequelae associated

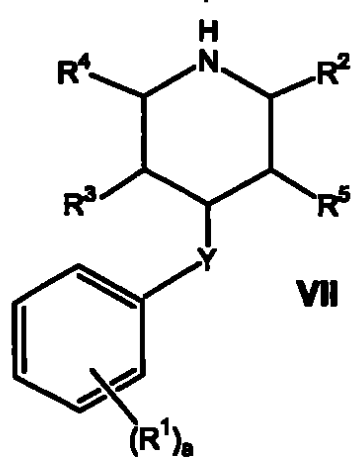
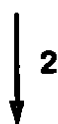
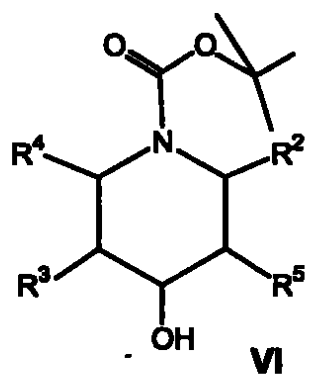
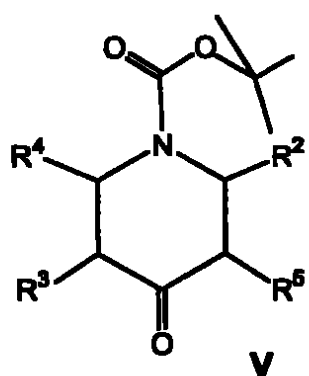
with certain cancers such as multiple myeloma. Pharmaceutical compositions of this invention are also potentially useful for the treatment or prevention of cancer metastasis, including but not limited to breast cancer. Pharmaceutical compositions of this invention may also inhibit the production of metalloproteinases and cytokines at inflammatory sites (including but not limited to MMP9, TNF, IL-1, and IL-6) either directly or indirectly (as a consequence of decreasing cell infiltration) thus providing benefit for diseases or conditions linked to these cytokines (such as joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, hepatic failure, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, septic shock, congestive heart failure, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith). Pharmaceutical compositions of this invention may also prevent tissue damage caused by inflammation induced by infectious agents (such as viral induced encephalomyelitis or demyelination, viral inflammation of the lung or liver (e.g. caused by influenza or hepatitis), gastrointestinal inflammation (for example, resulting from H. pylori infection), inflammation resulting from: bacterial meningitis, HIV-1, HIV-2, HIV-3, cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (Herpes zoster and Herpes simplex) fungal meningitis, Lyme disease, malaria) in a mammal, preferably a human, comprising a CCR1 receptor antagonizing effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

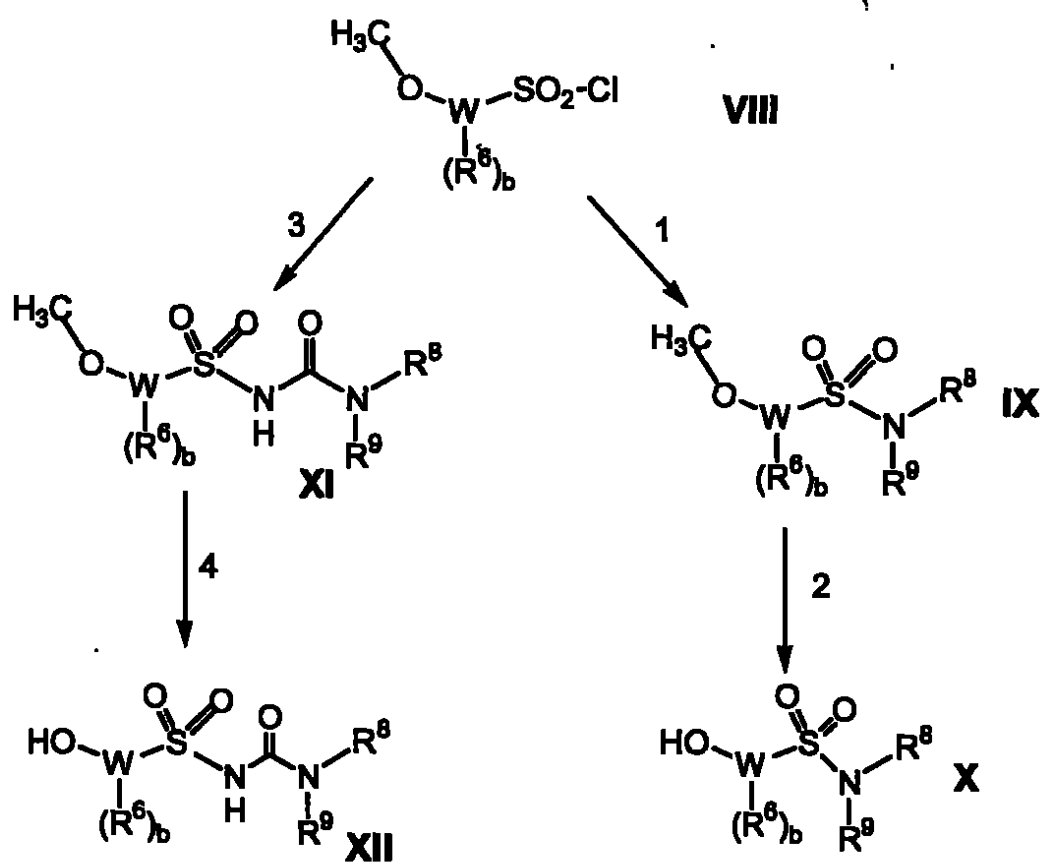
The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition that can be treated or prevented by antagonizing the CCR1 receptor in a mammal, preferably a human, comprising a CCR1 receptor antagonizing effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

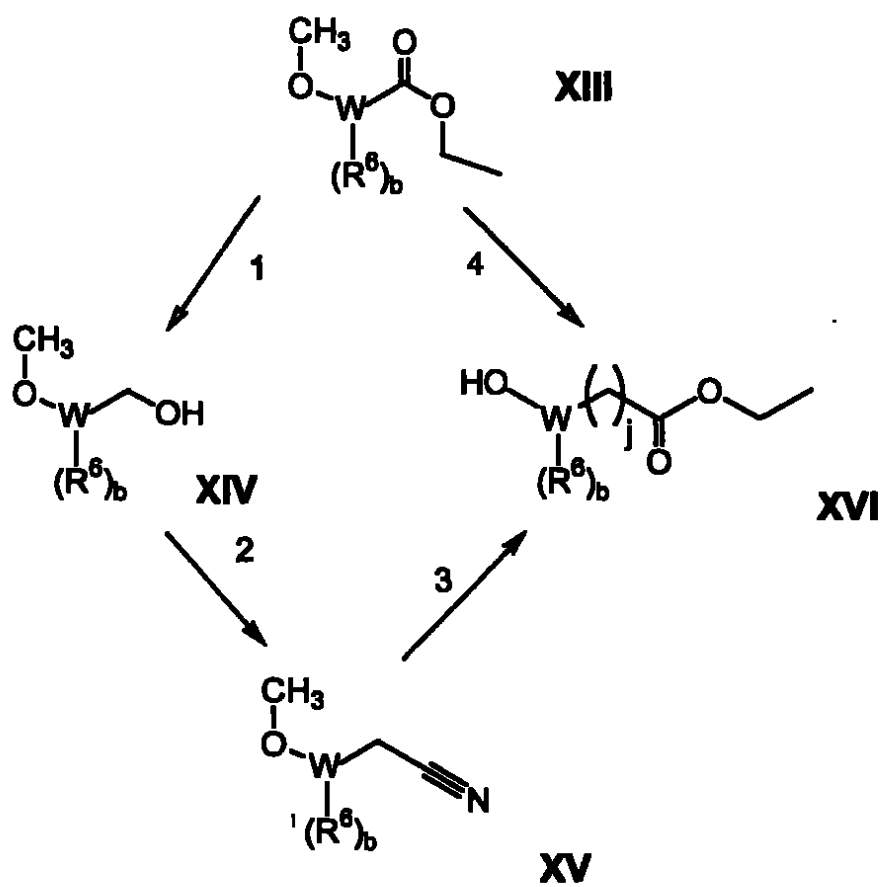
The present invention also relates to a method for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, Takayasu arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, thyroiditis and vasculitis); fibrosis (e.g. pulmonary fibrosis (i.e. idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial pulmonary fibrosis), fibrosis associated with end-stage renal disease, fibrosis caused by radiation, tubulointerstitial fibrosis, subepithelial fibrosis, scleroderma (progressive systemic sclerosis), hepatic fibrosis (including that

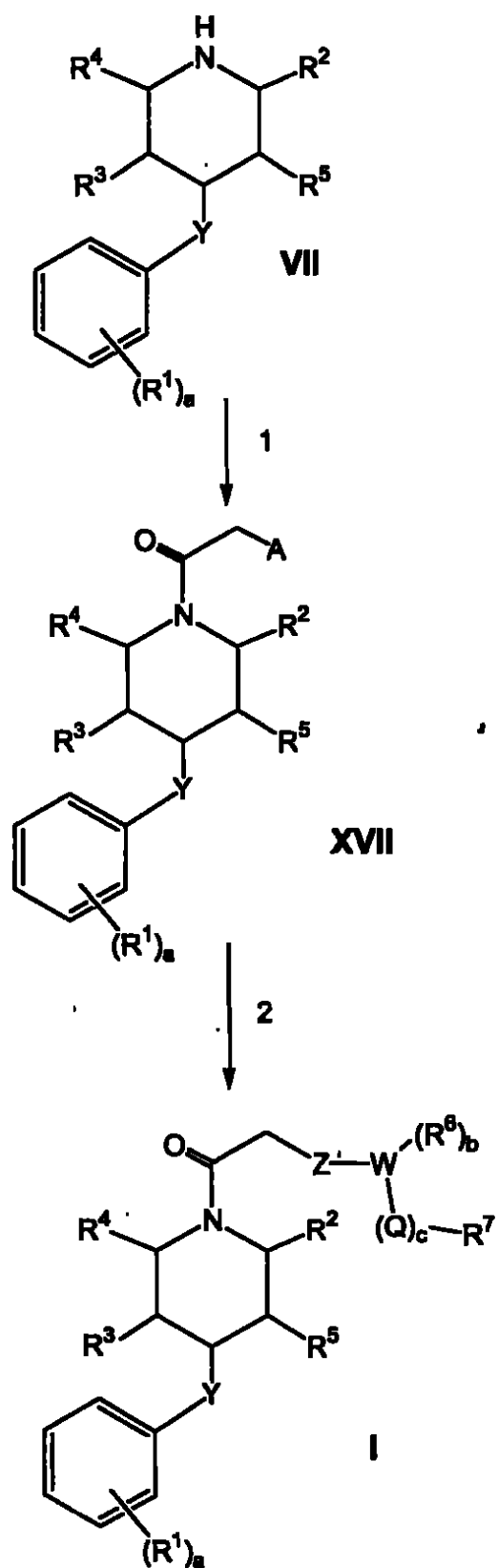
caused by alcoholic or viral hepatitis), primary and secondary biliary cirrhosis); allergic conditions (such as asthma, contact dermatitis and atopic dermatitis); acute and chronic lung inflammation (such as chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of Infancy, immune complex alveolitis); atherosclerosis; vascular inflammation resulting from tissue transplant or during restenosis (including, but not limited to restenosis following angioplasty and/or stent insertion); other acute and chronic inflammatory conditions (such as synovial inflammation caused by arthroscopy, hyperuremia, or trauma, osteoarthritis, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, nasal polyosis, enteritis, Behcet's disease, preeclampsia, oral lichen planus, Guillian-Barre syndrome); acute and/or chronic transplant rejection (including xeno-transplantation); HIV Infectivity (co-receptor usage); granulomatous diseases (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis); conditions associated with leptin production (such as obesity, cachexia, anorexia, type II diabetes, hyperlipidemia and hypergonadism); Alzheimer's disease; sequelae associated with certain cancers such as multiple myeloma; cancer metastasis, including but not limited to breast cancer; the production of metalloproteinases and cytokines at inflammatory sites (including but not limited to MMP9, TNF, IL-1, and IL-6) either directly or indirectly (as a consequence of decreasing cell infiltration) thus providing benefit for diseases or conditions linked to these cytokines (such as joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, hepatic failure, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, septic shock, congestive heart failure, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith); tissue damage caused by inflammation induced by infectious agents (such as viral induced encephalomyelitis or demyelination, viral inflammation of the lung or liver (e.g. caused by Influenza or hepatitis), gastrointestinal inflammation (for example, resulting from H. pylori infection), inflammation resulting from: bacterial meningitis, HIV-1, HIV-2, HIV-3, cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (Herpes zoster and Herpes simplex) fungal meningitis, lyme disease, malaria) in a mammal, preferably a human, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention a CCR1 receptor antagonizing effective amount of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

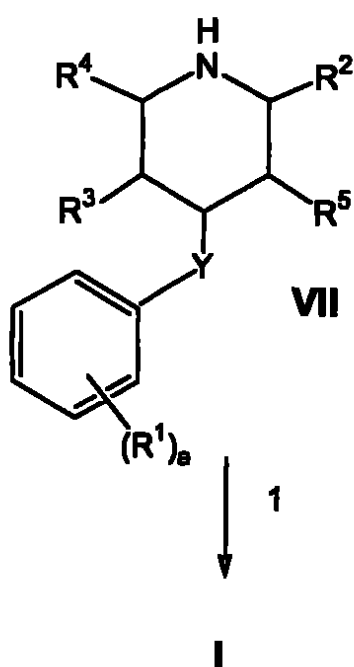
Detailed Description of the InventionPREPARATION A

PREPARATION B

PREPARATION C

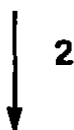
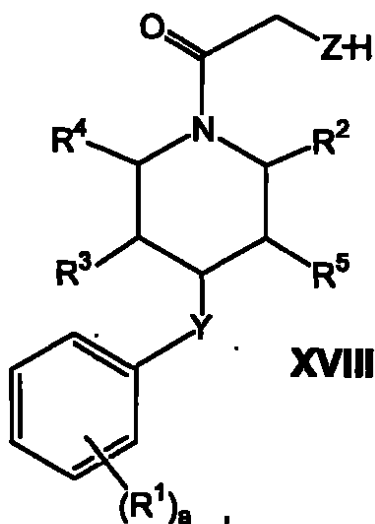
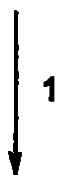
PREPARATION D

SCHEME 1

SCHEME 2

SCHEME 3

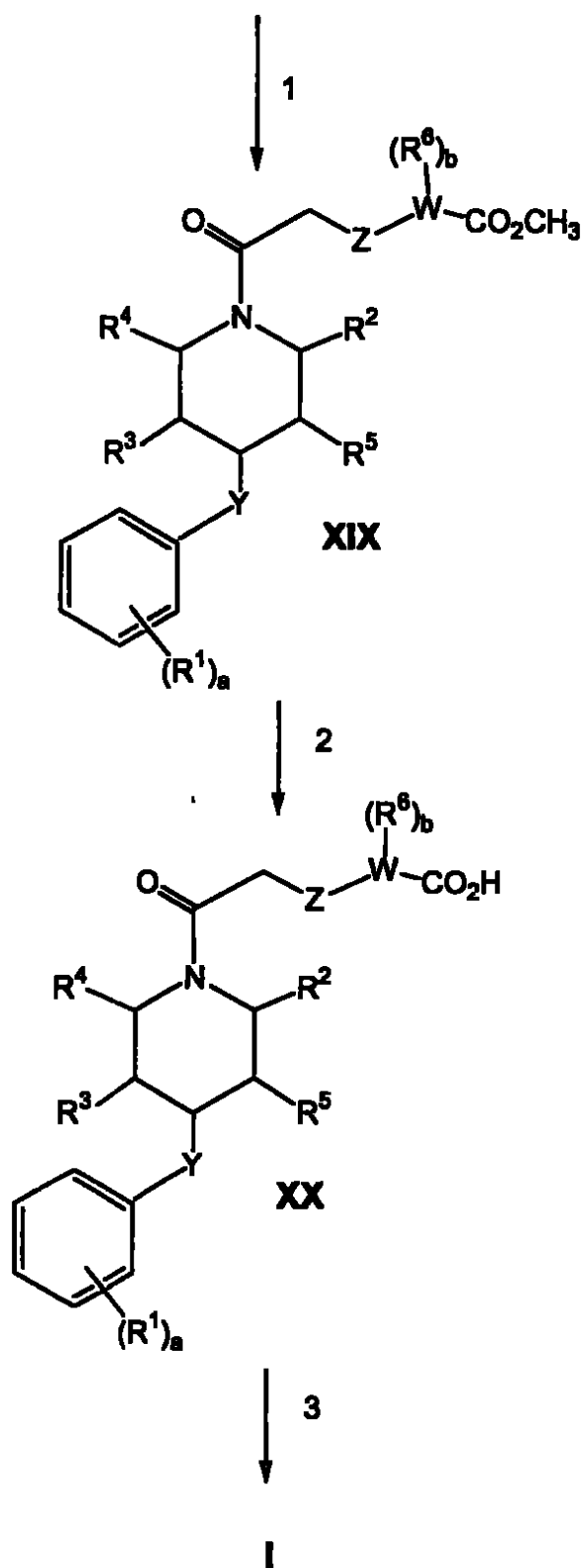
VII



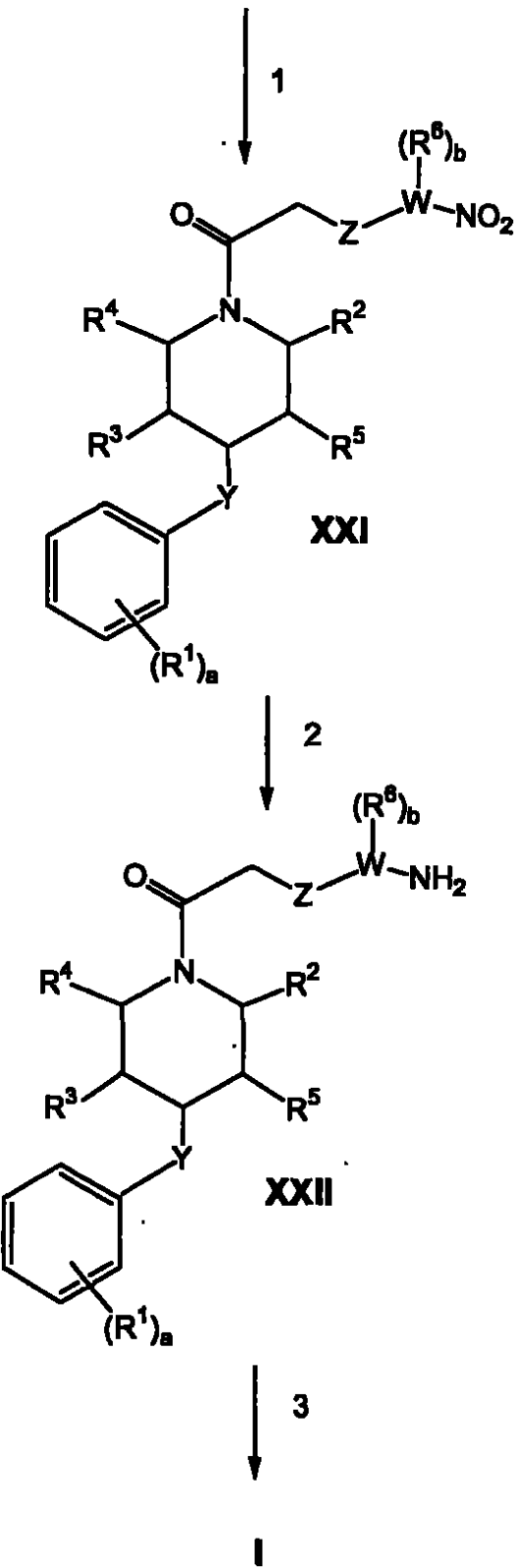
I

SCHEME 4

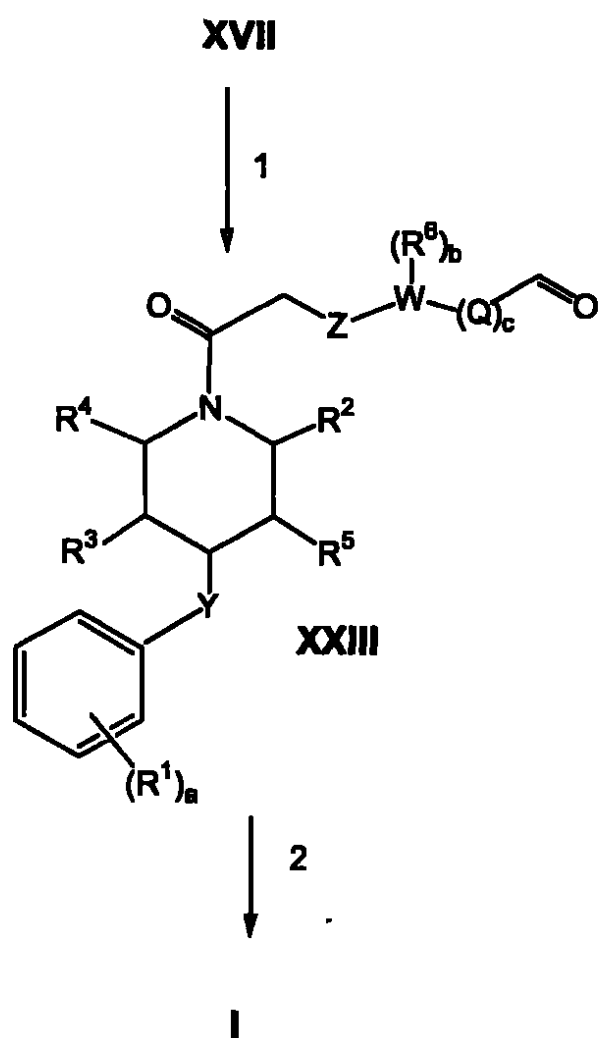
XVII



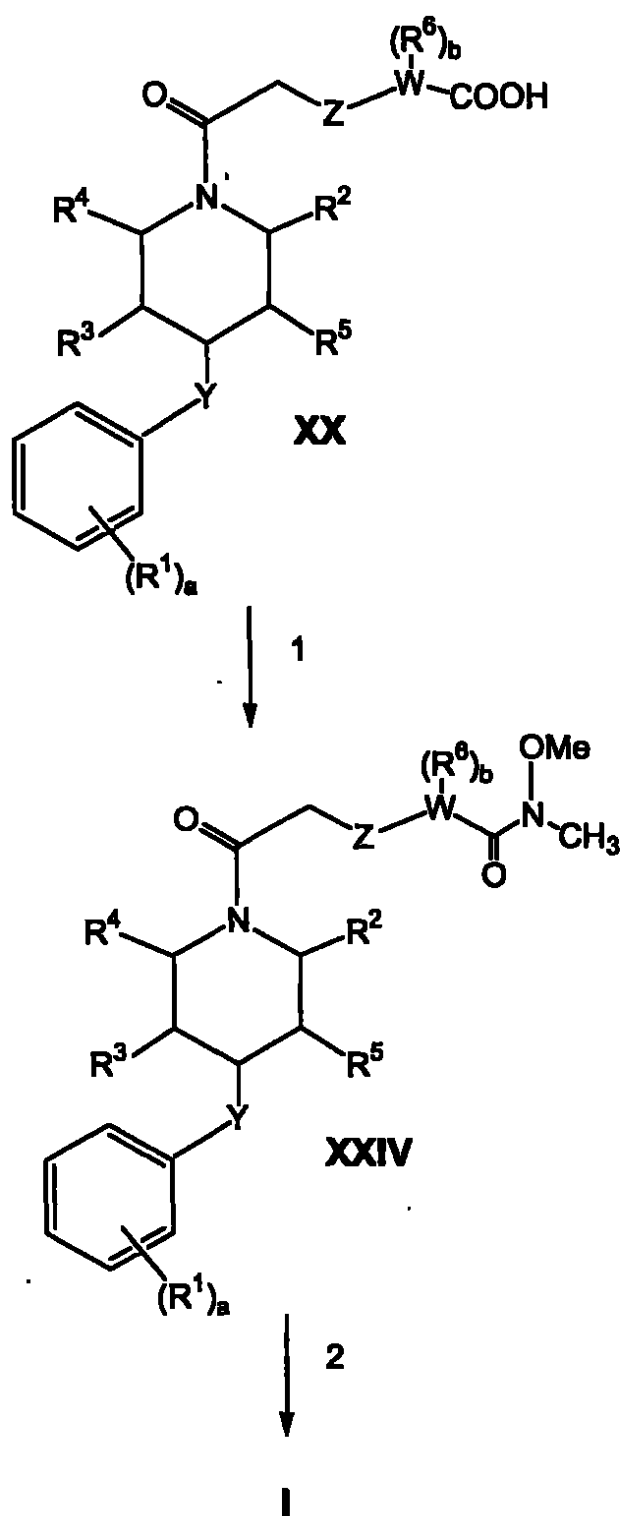
SCHEME 5
XVII



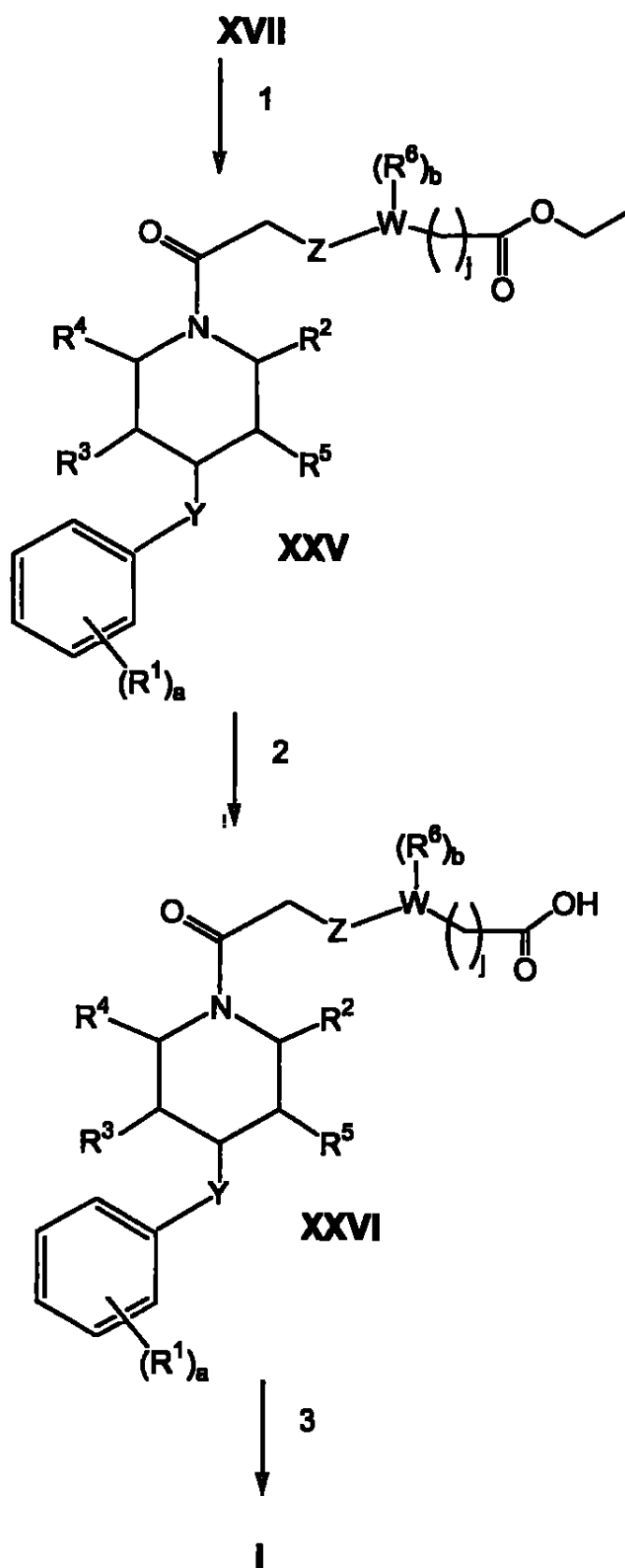
SCHEME 6



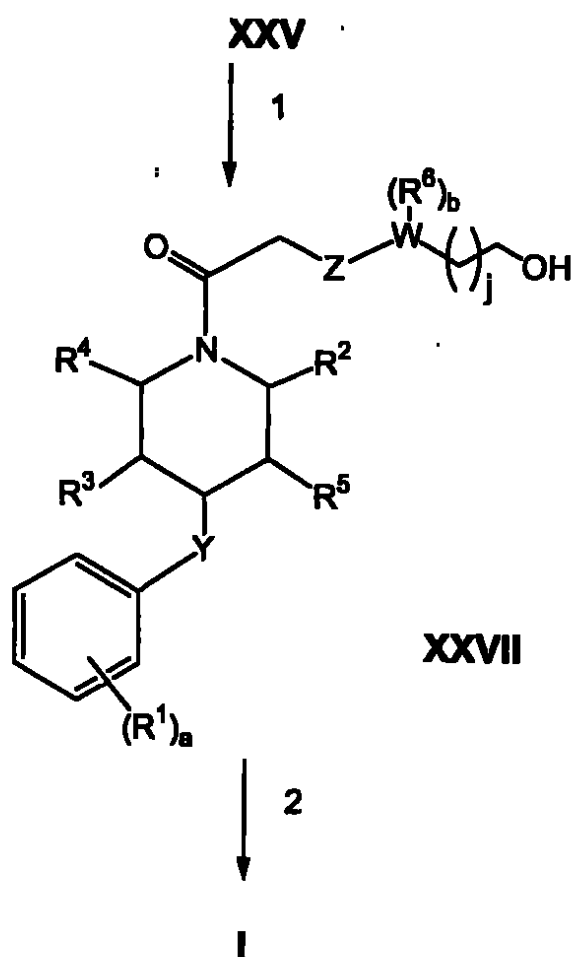
SCHEME 7



SCHEME 8



SCHEME 9

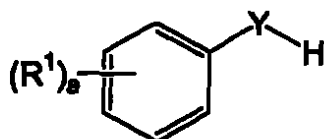


In reaction 1 of Preparation A, the compound of formula II is converted to the corresponding compound of formula IV by treating II with a compound of formula III in the presence of a base, such as sodium methoxide and heat.

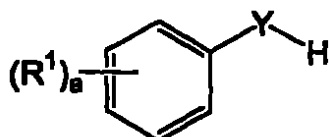
5 In reaction 2 of Preparation A, the compound of formula IV is converted to the corresponding compound of formula V by reacting with carbonic acid di-tert-butyl ester in the presence of a base, such as sodium hydroxide, at ambient temperature for a time period between 5 hours and 15 hours, preferably around 12 hours.

10 In reaction 1 of Preparation B the compound of formula V, which is either commercially available or has been prepared according to Preparations A, is converted to the corresponding compound of formula VI by reacting with a reducing agent, such as L-selectride, in an aprotic solvent, such as tetrahydrofuran, to give a diastereomeric mixture of alcohols, which are separated at this stage by silica gel chromatography.

15 In reaction 2 of Preparation B the desired alcohol is then converted to the corresponding compound of formula VII by treating the alcohol VI with triphenyl phosphine and diethyl azodicarboxylate in the presence of a nucleophile of the formula:



20 where in Y is oxygen and a is 1, 2, 3, 4 or 5. Finally, the resulting BOC protecting group on the aryether is removed with trifluoro acetic acid in an aprotic solvent, such as methylene chloride, to give the corresponding compound of formula VII. In the case that Y is NH, a compound of formula V is treated with a compound of the formula:



25 wherein Y is NH and a is 1, 2, 3, 4, or 5, in the presence of a reducing agent, such as sodium cyanoborohydride, in the presence of a polar aprotic solvent, such as dichloroethane. Deprotection with trifluoroacetic acid give the corresponding compound of formula VII.

In reaction 1 of the Preparation C, the compound of formula VIII is converted to the corresponding compound of formula IX by reacting VIII with an appropriate amine of the formula, HNR^8R^9 , wherein R^8 and R^9 are each independently selected from a group, including but not limited to, hydrogen, a nitrogen containing ($\text{C}_2\text{-C}_9$)heterocycloalkyl or ($\text{C}_2\text{-C}_9$)heteroaryl group, or an optionally substituted ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, or R^8 and R^9 are taken together with the nitrogen to which they are attached to form ($\text{C}_2\text{-C}_9$)heterocycloalkyl or ($\text{C}_2\text{-C}_9$)heteroaryl group. In the presence of a polar aprotic solvent, such as methylene chloride. The reaction mixture is stirred, at ambient temperature, for a time period between about 1 hour to about 24 hours, preferably about 12 hours.

In reaction 2 of Preparation C, the compound of formula IX is converted to the corresponding compound of formula X by reacting IX with thiophenol in the presence of a base, such as sodium hydride, and a polar aprotic solvent, such as dimethylformamide. The reaction is heated to reflux for a time period between about 1 hour to about 10 hours, preferably about 4 hours.

In reaction 3 of Preparation C, the compound of formula VIII is converted to the corresponding compound of formula XI by reacting VIII with sodium cyanate in the presence of pyridine and a polar aprotic solvent, such as acetonitrile. The reaction is stirred, at ambient temperature, for a time period between about 2 hours to about 18 hours, preferably about 10 hours. An appropriate amine of the formula HNR^8R^9 , wherein R^8 and R^9 are each independently selected from a group, including but not limited to, hydrogen, a nitrogen containing ($\text{C}_2\text{-C}_9$)heterocycloalkyl or ($\text{C}_2\text{-C}_9$)heteroaryl group, or an optionally substituted ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, or R^8 and R^9 are taken together with the nitrogen to which they are attached to form ($\text{C}_2\text{-C}_9$)heterocycloalkyl or ($\text{C}_2\text{-C}_9$)heteroaryl group, is then added and the reaction mixture so formed is stirred, at ambient temperature, for a time period between about 2 hours to about 24 hours, preferably about 8 hours.

In reaction 4 of Preparation C, the compound of formula XI is converted to the corresponding compound of formula XII according to the procedure described above.

In reaction 2 of Preparation C.

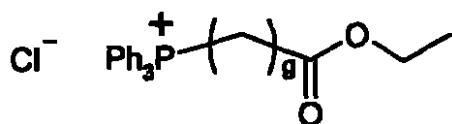
In reaction 1 of Preparation D the compound of formula XIII is converted to the corresponding compound of the formula XIV by treating with a reducing agent, such as lithium aluminum hydride, in an aprotic solvent, such as tetrahydrofuran. The

reaction mixture is heated to reflux for a time period between 1 hour and 6 hours, preferably about 2 hours.

In reaction 2 of Preparation D the compound of formula XIV is converted to the corresponding compound of the formula XV by first treating with an activating agent such as sulfonyl chloride, in the presence of an aprotic solvent, such as chloroform. The reaction is heated to reflux, for a time period between about 1 hour to about 10 hours, preferably about 3 hours. The resulting alkyl chloride is then treated with a cyanide source, such as potassium cyanide, in the presence of an aprotic solvent, such as acetonitrile. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for a time period between about 1 hour to about 10 hours, preferably about 3 hours.

In reaction 3 of Preparation D the compound of formula XV is converted to the compound of formula XVI, wherein j is 1, by first treating XV with base, such as potassium hydroxide in water. The reaction mixture is heated to reflux for a time period between about 1 hour to about 10 hours, preferably about 6 hours. The resulting carboxylic acid is treated with acid, such as 47% aqueous hydrogen bromide to produce the deprotected phenol. The reaction mixture is heated to reflux for a time period between about 10 hours to about 30 hours, preferably about 24 hours. The deprotected phenol is finally converted to the corresponding compound of formula XVI, wherein j is 1, by refluxing in ethanol in the presence of an acid, such as sulfuric acid, for a time period between about 8 hours to about 16 hours, preferably about 12 hours.

In reaction 4 of Preparation D the compound of formula XIII is converted to the corresponding compound of formula XVI, wherein j is 2 or 3, by first treating the ester with a reducing agent, such as diisobutylaluminum hydride, in the presence of an aprotic solvent, such as toluene. The resulting aldehyde is treated with a phosphonium ylide derived from the phosphonium salt of the formula



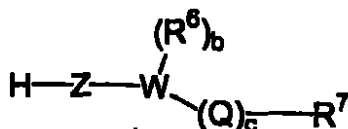
wherein g is 1 or 2, in the presence of an aprotic solvent, such as tetrahydrofuran. The reaction is refluxed for a time period between about 4 hours to about 16 hours, preferably about 10 hours. The resulting olefin is then reduced by shaking under a positive pressure of hydrogen in the presence of a catalyst, such as 20% palladium hydroxide on carbon, in the presence of a protic solvent such as ethanol. The

29
20

methyl ether is deprotected according to the procedure described for reaction 3 of Preparation D.

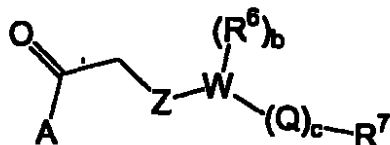
In reaction 1 of Scheme 1, the compound of formula VII is converted to the corresponding compound of formula XVII by reacting VII with a compound of the formula, $A-(C=O)-(CH_2)_c-A$, wherein A is chloro or bromo, in the presence of a base, such as triethylamine, and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride. The reaction is stirred at a temperature between about -10°C to about 10°C , for a time period between about 15 minutes to about 90 minutes, preferably about 30 minutes.

In reaction 2 of Scheme 1, the compound of formula XVII is converted to the corresponding compound of formula I by reacting XVII with a compound of the formula



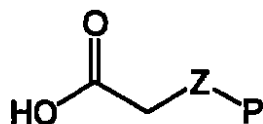
wherein Z is oxygen, which is either commercially available or is prepared according to Preparations D and E, in the presence of potassium carbonate, potassium iodide and an aprotic solvent, such as butanone. The reaction is heated to reflux for a time period between about 4 hours to about 8 hours, preferably about 6 hours.

In reaction 1 of Scheme 2, the compound of formula VII is converted to the corresponding compound of formula I by reacting VII with a compound of the formula



wherein A is chloro or bromo, in the presence of a base, such as triethylamine, and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride. The reaction is stirred at a temperature between about -10°C to about 10°C , for a time period between about 15 minutes to about 90 minutes, preferably about 30 minutes.

In reaction 1 of Scheme 3, the compound of formula VII is converted to the corresponding compound of formula XVIII by reacting VII with an carboxylic acid of the formula:



wherein Z-P is $O-(C=O)-CH_3$ or $-NH-(C=O)-O-tBu$, in the presence 4-dimethylaminopyridine, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimine and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride. In the case when Z-P is $O-(C=O)-CH_3$, then the resulting acetate is treated with base such as lithium hydroxide in a protic solvent such as a mixture of tetrahydrofuran, water and methanol, to give a compound of the formula XVIII. In the case when Z is $-NH-(C=O)-O-tBu$, the resulting amide is treated with an acid, such as trifluoroacetic acid, in an aprotic solvent, such as dichloromethane to give the compound of the formula XVIII.

In reaction 2 of Scheme 3, the compound of formula XVIII wherein Z is oxygen, or NH, is converted to the corresponding compound of formula I where W is a (C_2-C_6) heteroaryl group, by reacting with a compound of formula Hal-W, wherein Hal is a chloro or bromo and W is an appropriately functionalized heteroaryl group, in the presence of a base, such as sodium hydride, in an aprotic solvent, such as tetrahydrofuran.

In reaction 1 of Scheme 4, the compound of formula XVII is converted to the corresponding compound of formula XIX according to the procedure described above in reaction 2 of Scheme 1.

In reaction 2 of Scheme 4, the compound of formula XIX is converted to the corresponding compound of formula XX by reacting XIX with lithium hydroxide monohydrate in the presence of methanol, tetrahydrofuran and water. The reaction mixture is stirred overnight at ambient temperature.

In reaction 3 of Scheme 4, the compound of formula XX is converted to the corresponding amide or acylsulfonamide of formula I, by reacting XX with an appropriate amine or sulfonamide in the presence of 4-dimethylaminopyridine, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimine and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride. The resulting reaction mixture is stirred overnight at ambient temperature.

In reaction 1 of Scheme 5, the compound of formula XVII is converted to the corresponding compound of formula XXI according to the procedure described above in reaction 2 of Scheme 1.

In reaction 2 of Scheme 5, the compound of formula XXI is converted to the corresponding compound of formula XXII by hydrogenating XXI in the presence of a catalyst, such as platinum on carbon, and a polar protic solvent, such as ethanol. The reaction is carried out under a positive pressure of hydrogen gas between about

30 psi to about 40 psi, preferably about 35 psi, for a time period between about 15 minutes to about 1 hour, preferably 30 minutes.

In reaction 3 of Scheme 5, the compound of formula XXII is converted to the corresponding urea of formula I, by first reacting XXII with 4-nitrophenyl chloroformate in the presence of a base, such as pyridine, and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride, followed by reacting the intermediate so formed with an appropriate amine. The reaction mixture, so formed, is allowed to stir overnight at ambient temperature. To form the sulfonamides of formula I, the compound of formula XXII is reacted with an appropriate sulfonyl chloride in the presence of a base, such as triethylamine, and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride. The reaction is stirred overnight at ambient temperature. To prepare cyanoguanidines of the formula I, the compound of formula XXII is first treated with sodium hydride in an aprotic solvent, such as tetrahydrofuran, followed by reacting the intermediate so formed with dimethyl-N-cyanodithio iminocarbonate. The resulting reaction mixture is heated to reflux overnight. The N-cyano-S-methylisothiurea intermediate is then reacted with an appropriate amine in the presence of a polar protic solvent, such as methanol, to form the cyanoguanidine of formula I. For the preparation of amides of the formula I, the compound of formula XXII is reacted with an appropriate acid in the presence of N-methylmorpholine, O-benzotriazole-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate and a polar aprotic solvent, such as methylene chloride, to form the amide of formula I. For secondary amine formation the compound of formula XXII is reacted with an appropriate aldehyde in the presence of a reducing agent, such as sodium triacetoxyborohydride, in the presence of a polar solvent, such as methanol.

In reaction 1 of Scheme 6, the compound of formula XVII is converted to the corresponding compound of formula XXIII, according to the procedure described above in reaction 2 of Scheme 1.

In reaction 2 of Scheme 6, the compound of formula XXIII is converted to the corresponding compound of formula I by reacting XXIII with an appropriate amine in the presence of a 10:1 ratio solution of dichloroethane/acetic acid. The reaction mixture is stirred, at ambient temperature, for a time period between about 30 minutes to about 2 hours, preferably about 1 hour. A reducing agent, such as sodium cyanoborohydride is then added to the mixture and the reaction is allowed to stir overnight at ambient temperature. If the amine thus formed is secondary, the

compound of formula I may further be reacted according to the procedure described above in reaction 3 of Scheme 5, to provide ureas, sulfonamides, cyanoguanidines, or amides.

5 In reaction 1 of Scheme 7, the acid compound of formula XX is converted to the corresponding compound of formula XXIV by treating XX with thionyl chloride neat or in an aprotic solvent, at ambient temperature, for a time period between about 1 hour to about 24 hours, preferably 1 hour. The acid chloride so formed is dissolved in a polar aprotic solvent with a compound of the formula, $(\text{H}_3\text{CO})(\text{H}_3\text{C})\text{NH}\cdot\text{HCl}$, in the presence of an amine base, such as triethylamine. The reaction mixture is stirred, at
10 ambient temperature, for a time period between about 1 hour to about 48 hours, preferably about 12 hours.

In reaction 2 of Scheme 7, the amide compound of formula XXIV is converted to the corresponding compound of formula I by reacting XXIV with a $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ heteroaryl lithium reagent in the presence of a polar aprotic solvent at a temperature between
15 about -100°C to ambient temperature, preferably about -78°C . The resulting reaction mixture is stirred for a time period between about 1 hour to about 24 hours, preferably about 12 hours, at a temperature between about -78°C to about 50°C , preferably about 20°C .

In reaction 1 of Scheme 8, the compound of formula XVII is converted to the corresponding compound of formula XXV, wherein j is 1, 2, or 3, according to the
20 procedure described above in reaction 2 of Scheme 1.

In reaction 2 of Scheme 8, the compound of formula XXV, wherein j is 1, 2, or 3, is converted to the corresponding compound of formula XXVI, wherein j is 1, 2, or 3, according to the procedure described above in reaction 2 of Scheme 4.

25 In reaction 3 of Scheme 8 the compound of formula XXVI, wherein j is 1, 2, or 3, is converted to the corresponding amide or acylsulfonamide of the formula I, wherein j is 1, 2, or 3, by treating with an appropriate amine or sulfonamide according to the procedure described above in reaction 3 of Scheme 4. The compound of formula XXVI, wherein j is 1, 2, or 3, is converted to other compounds of formula I
30 according to the procedures described above for Scheme 7.

In reaction 1 of Scheme 9 the compound of formula XXV, wherein j is 0, 1, 2, or 3, is converted to the corresponding compound of formula XXVII wherein j is 0, 1, 2, or 3, by reacting with a reducing agent, such as sodium borohydride, in a protic solvent, such as tert-butyl alcohol.

In reaction 2 of Scheme 9 the compound of formula XXVII, wherein j is 0, 1, 2, or 3, is converted to the corresponding compound of formula I by first treating with thionyl chloride, in the presence of an aprotic solvent, such as chloroform. The reaction is heated to reflux, for a time period between about 1 hour to about 10 hours, preferably about 3 hours. The resulting alkyl chloride is then treated with sodium sulfite in a polar protic solvent, such as ethanol and water, and heated to a temperature between 90°C and 150°C, preferably around 110°C, for a time period between 10 and 20 hours, preferably 12 hours. To prepare sulfonamides or the formula I, the resulting sulfonate is treated with phosphorous pentachloride in an aprotic solvent, such as toluene, at a temperature between ambient and reflux, preferably at reflux for a time period between 1 hour and 8 hours, preferably 3 hours to give the corresponding sulfonyl chloride. The sulfonyl chloride is then reacted with an appropriate amine in a polar aprotic solvent, such as tetrahydrofuran, at ambient temperature for a time period between 3 hours and 24 hours, preferably 12 hours. The sulfonamide can be taken on further to acylsulfonamides of the formula I by treating with an acid chloride in the presence of base, such as triethylamine, in a aprotic solvent, such as dichloromethane, at ambient temperature.

Unless otherwise indicated, the pressure of each of the above reactions is not critical. Generally, the reactions are conducted at a pressure of about one to about three atmospheres, preferably at ambient pressure (about one atmosphere).

The compounds of the formula I that are basic in nature are capable of forming a wide variety of different salts with various inorganic and organic acids. Although such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to animals, it is often desirable in practice to initially isolate a compound of the formula I from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert the latter back to the free base compound by treatment with an alkaline reagent, and subsequently convert the free base to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. The acid addition salts of the basic compounds of this invention are readily prepared by treating the basic compound with a substantially equivalent amount of the chosen mineral or organic acid in an aqueous solvent medium or in a suitable organic solvent such as methanol or ethanol. Upon careful evaporation of the solvent, a solid salt is obtained.

The acids which are used to prepare the pharmaceutically acceptable acid addition salts of the base compounds of this invention are those which form non-toxic

acid addition salts, [e.g., salts containing pharmacologically acceptable anions, such as hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate or bisulfate, phosphate or acid phosphate, acetate, lactate, citrate or acid citrate, tartrate or bitartrate, succinate, maleate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate and pamoate
5 [e.g., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)] salts.

Those compounds of the formula I that are also acidic in nature, are capable of forming base salts with various pharmacologically acceptable cations. Examples of such salts include the alkali metal or alkaline-earth metal salts and particularly, the sodium and potassium salts. These salts are all prepared by conventional
10 techniques. The chemical bases which are used as reagents to prepare the pharmaceutically acceptable base salts of this invention are those which form non-toxic base salts with the herein described acidic compounds of formula I. These non-toxic base salts include those derived from such pharmacologically acceptable cations as sodium, potassium, calcium and magnesium, etc. These salts can easily
15 be prepared by treating the corresponding acidic compounds with an aqueous solution containing the desired pharmacologically acceptable cations, and then evaporating the resulting solution to dryness, preferably under reduced pressure. Alternatively, they may also be prepared by mixing lower alkanolic solutions of the acidic compounds and the desired alkali metal alkoxide together, and then
20 evaporating the resulting solution to dryness in the same manner as before. In either case, stoichiometric quantities of reagents are preferably employed in order to ensure completeness of reaction and maximum product yields.

The present invention also relates to compounds of formula I wherein any of the hydrogens may optionally be replaced by deuterium.

25 Unless otherwise indicated, the alkyl groups referred to herein may be linear or branched, and they may also be cyclic (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl) or bicyclic (e.g., norbornanyl, bicyclo [3.2.1]octane) or contain cyclic groups. They may also contain zero to two levels of unsaturation and may be optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group
30 consisting of but not limited to: halo-, HO-, NC-, H₂N-, HO-(C=O)-.

Unless otherwise indicated, halogen includes fluorine, chlorine, bromine, and iodine.

(C₂-C₈)Heterocyclyl- when used herein refers to, but is not limited to, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, thiopyranyl,

aziridinyl, oxiranyl, methylenedioxy, chromenyl, barbituryl, isoxazolidinyl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidinyl, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, piperidinyl, thiomorpholinyl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazinyl, morpholinyl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, tetrahydroazepinyl, piperazinyl and chromanyl. Said (C₂-C₉)heterocyclyl ring is attached through a carbon or a nitrogen atom.

(C₂-C₆)Heteroaryl when used herein refers to, but is not limited to, furyl, thienyl, thiazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, 1,3,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,5-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, cinnolinyl, pteridinyl, purinyl, 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindinyl, benzo[b]thiophenyl, 5, 6, 7, 8-tetrahydro-quinolin-3-yl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, thianaphthenyl, isothianaphthenyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, indolyl, indoliziny, indazolyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, quinoxaliny, quinazoliny and benzoxazinyl. and may be optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of, but not limited to: H-, HO-, halo-, (C1-C8)alkyl- optionally substituted with 1-3 fluorine atoms, (C1-C8)alkyl-O- wherein the alkyl group is optionally substituted with 1-3 fluorine atoms, HO-(C1-C8)alkyl-, NC-, H₂N-, H₂N-(C1-C8)alkyl-, HO-(C=O)-, (C1-C8)alkyl-(C=O)-, (C1-C8)alkyl-(C=O)-(C1-C8)alkyl-, H₂N-(C=O)-, H₂N-(C=O)-(C1-C8)alkyl-, H₂NSO₂-, (C1-C8)alkyl-SO₂-NH-.

Aryl when used herein refers to phenyl or naphthyl which may be optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of but not limited to: H-, HO-, halo-, (C1-C8)alkyl- optionally substituted with 1-3 fluorine atoms, (C1-C8)alkyl-O- wherein the alkyl group is optionally substituted with 1-3 fluorine atoms, HO-(C1-C8)alkyl-, NC-, H₂N-, H₂N-(C1-C8)alkyl-, HO-(C=O)-, (C1-C8)alkyl-(C=O)-, (C1-C8)alkyl-(C=O)-(C1-C8)alkyl-, H₂N-(C=O)-, H₂N-(C=O)-(C1-C8)alkyl-, H₂NSO₂-, (C1-C8)alkyl-SO₂-NH-;

This invention also encompasses pharmaceutical compositions containing and methods of treating or preventing comprising administering prodrugs of compounds of the formula I. Compounds of formula I having free amino, amido, hydroxy or carboxylic groups can be converted into prodrugs. Prodrugs include

compounds wherein an amino acid residue, or a polypeptide chain of two or more (e.g., two, three or four) amino acid residues which are covalently joined through peptide bonds to free amino, hydroxy or carboxylic acid groups of compounds of formula I. The amino acid residues include the 20 naturally occurring amino acids commonly designated by three letter symbols and also include, 4-hydroxyproline, hydroxylysine, demosine, isodemosine, 3-methylhistidine, norvalin, beta-alanine, gamma-aminobutyric acid, citrulline homocysteine, homoserine, ornithine and methionine sulfone. Prodrugs also include compounds wherein carbonates, carbamates, amides and alkyl esters which are covalently bonded to the above substituents of formula I through the carbonyl carbon prodrug sidechain. This invention also provides for introduction of hydrogen isotopes (i.e., deuterium, tritium) by replacing $^1\text{H}_2$ with $^2\text{H}_2$ or $^3\text{H}_2$ in the above procedure.

The compounds of this invention include all conformational isomers (e.g., cis and trans isomers. The compounds of the present invention have asymmetric centers and therefore exist in different enantiomeric and diastereomeric forms. This invention relates to the use of all optical isomers and stereoisomers of the compounds of the present invention, and mixtures thereof, and to all pharmaceutical compositions and methods of treatment that may employ or contain them. In this regard, the invention includes both the E and Z configurations. The compounds of formula I may also exist as tautomers. This invention relates to the use of all such tautomers and mixtures thereof.

Compounds of the formula I and their pharmaceutically acceptable salts (hereinafter also referred to, collectively, as "the active compounds") are potent inhibitors of MIP-1 α (CCL3) binding to its receptor CCR1 found on inflammatory and immunomodulatory cells (preferably leukocytes and lymphocytes). The CCR1 receptor is also sometimes referred to as the CC-CKR1 receptor. These compounds also inhibit MIP-1 α (and the related chemokines shown to interact with CCR1 (e.g., RANTES (CCL5), MCP-2 (CCL8), MCP-3 (CCL7), HCC-1 (CCL14) and HCC-2 (CCL15))) induced chemotaxis of THP-1 cells and human leukocytes and are potentially useful for the treatment and prevention of the following disorders and conditions: autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, Takayasu arthritis, psoriatic arthritis, juvenile arthritis, ankylosing spondylitis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, optic neuritis, psoriasis, neuroimmunologic disease (multiple sclerosis (MS) primary progressive MS,

secondary progressive MS, chronic progressive MS, progressive relapsing MS, relapsing remitting MS, worsening MS), polymyalgia rheumatica, uveitis, thyroiditis and vasculitis); fibrosis (such as pulmonary fibrosis (for example idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial pulmonary fibrosis), fibrosis associated with end-stage renal disease, fibrosis caused by radiation, tubulointerstitial fibrosis, subepithelial fibrosis, scleroderma (progressive systemic sclerosis), hepatic fibrosis (including that caused by alcoholic or viral hepatitis), primary and secondary biliary cirrhosis); allergic conditions (such as asthma, contact dermatitis and atopic dermatitis); acute and chronic inflammatory conditions including ocular inflammation, stenosis, lung inflammation (such as chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, Immune complex alveolitis), vascular inflammation resulting from tissue transplant or during restenosis (including, but not limited to, restenosis following angioplasty and/or stent insertion) and other acute and chronic inflammatory conditions (such as synovial inflammation caused by arthroscopy, hyperuremia, or trauma, osteoarthritis, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, nasal polyosis, enteritis, Behcet's disease, preeclampsia, oral lichen planus, Guillian-Barre syndrome); acute and chronic transplant rejection (including xeno-transplantation); HIV infectivity (co-receptor usage); granulomatous diseases (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis); Alzheimer's disease; chronic fatigue syndrome; pain; atherosclerosis; conditions associated with leptin production (such as obesity, cachexia, anorexia, type II diabetes, hyperlipidemia and hypergonadism); and sequelae associated with certain cancers such as multiple myeloma. This method of treatment may also have utility for the prevention of cancer metastasis, including but not limited to breast cancer.

This method of treatment may also inhibit the production of metalloproteinases and cytokines at inflammatory sites (including but not limited to MMP9, TNF, IL-1, and IL-6) either directly or indirectly (as a consequence of decreasing cell infiltration) thus providing benefit for diseases or conditions linked to these cytokines (such as joint tissue damage, hyperplasia, pannus' formation and bone resorption, hepatic failure, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, septic shock, congestive heart failure, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith). This method of treatment may also prevent tissue damage caused by inflammation induced by infectious agents (such as viral induced

encephalomyelitis or demyelination, viral inflammation of the lung or liver (e.g. caused by influenza or hepatitis), gastrointestinal inflammation (for example, resulting from H. pylori infection), Inflammation resulting from: bacterial meningitis, HIV-1, HIV-2, HIV-3, cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (Herpes zoster and Herpes simplex) fungal meningitis, Lyme disease, malaria).

The activity of the compounds of the invention can be assessed according to procedures known to those of ordinary skill in the art. Examples of recognized methods for determining CCR1 induced migration can be found in Coligan, J. E., Kruisbeek, A.M., Margulies, D.H., Shevach, E.M., Strober, W. editors: Current Protocols In Immunology, 6.12.1- 6.12.3. (John Wiley and Sons, NY, 1991). One specific example of how to determine the activity of a compound for inhibiting migration is described in detail below.

Chemotaxis Assay:

The ability of compounds to inhibit the chemotaxis to various chemokines can be evaluated using standard 48 or 96 well Boyden Chambers with a 5 micron polycarbonate filter. All reagents and cells can be prepared in standard RPMI (BioWhittaker Inc.) tissue culture medium supplemented with 1 mg/ml of bovine serum albumin. Briefly, MIP-1 α (Peprotech, Inc., P.O. Box 275, Rocky Hill NJ) or other test agonists, are placed into the lower chambers of the Boyden chamber. A polycarbonate filter is then applied and the upper chamber fastened. The amount of agonist chosen is that determined to give the maximal amount of chemotaxis in this system (e.g., 1 nM for MIP-1 α should be adequate).

THP-1 cells (ATCC TIB-202), primary human monocytes, or primary lymphocytes, isolated by standard techniques can then be added to the upper chambers in triplicate together with various concentrations of the test compound. Compound dilutions can be prepared using standard serological techniques and are mixed with cells prior to adding to the chamber.

After a suitable incubation period at 37 degrees centigrade (e.g. 3.5 hours for THP-1 cells, 90 minutes for primary monocytes), the chamber is removed, the cells in the upper chamber aspirated, the upper part of the filter wiped and the number of cells migrating can be determined according to the following method.

For THP-1 cells, the chamber (a 96 well variety manufactured by Neuroprobe) can be centrifuged to push cells off the lower chamber and the number

of cells can be quantitated against a standard curve by a color change of the dye fluorocein diacetate.

For primary human monocytes, or lymphocytes, the filter can be stained with Df Quik® dye (American Scientific Products) and the number of cells migrating can be determined microscopically.

The number of cells migrating in the presence of the compound are divided by the number of cells migrating in control wells (without the compound). The quotient is the % inhibition for the compound which can then be plotted using standard graphics techniques against the concentration of compound used. The 50% inhibition point is then determined using a line fit analysis for all concentrations tested. The line fit for all data points must have an coefficient of correlation (R squared) of > 90% to be considered a valid assay.

All of the compounds of the invention illustrated in the following examples had IC_{50} of less than $10\mu M$, in the Chemotaxis assay.

The compositions of the present invention may be formulated in a conventional manner using one or more pharmaceutically acceptable carriers. Thus, the active compounds of the invention may be formulated for oral, buccal, intranasal, parenteral (e.g., intravenous, intramuscular or subcutaneous) or rectal administration or in a form suitable for administration by inhalation or insufflation. The active compounds of the invention may also be formulated for sustained delivery.

For oral administration, the pharmaceutical compositions may take the form of, for example, tablets or capsules prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable excipients such as binding agents (e.g., pregelatinized maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose); fillers (e.g., lactose, microcrystalline cellulose or calcium phosphate); lubricants (e.g., magnesium stearate, talc or silica); disintegrants (e.g., potato starch or sodium starch glycolate); or wetting agents (e.g., sodium lauryl sulphate). The tablets may be coated by methods well known in the art. Liquid preparations for oral administration may take the form of, for example, solutions, syrups or suspensions, or they may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may be prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable additives such as suspending agents (e.g., sorbitol syrup, methyl cellulose or hydrogenated edible fats); emulsifying agents (e.g., lecithin or acacia);

non-aqueous vehicles (e.g., almond oil, oily esters or ethyl alcohol); and preservatives (e.g., methyl or propyl p-hydroxybenzoates or sorbic acid).

For buccal administration, the composition may take the form of tablets or lozenges formulated in conventional manner.

- 5 The active compounds of the invention may be formulated for parenteral administration by injection, including using conventional catheterization techniques or infusion. Formulations for injection may be presented in unit dosage form, e.g., in ampules or in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous
- 10 vehicles, and may contain formulating agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents. Alternatively, the active ingredient may be in powder form for reconstitution with a suitable vehicle, e.g., sterile pyrogen-free water, before use. The active compounds of the invention may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, e.g., containing conventional suppository
- 15 bases such as cocoa butter or other glycerides.

- For intranasal administration or administration by inhalation, the active compounds of the invention are conveniently delivered in the form of a solution or suspension from a pump spray container that is squeezed or pumped by the patient or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or a nebulizer, with
- 20 the use of a suitable propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurized container or nebulizer may contain a solution or suspension of the active compound. Capsules and cartridges (made, for
- 25 example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

- A proposed dose of the active compounds of the invention for oral, parenteral or buccal administration to the average adult human for the treatment of the
- 30 conditions referred to above (e.g., rheumatoid arthritis) is 0.1 to 1000 mg of the active ingredient per unit dose which could be administered, for example, 1 to 4 times per day.

Aerosol formulations for treatment of the conditions referred to above (e.g., rheumatoid arthritis) in the average adult human are preferably arranged so that each

metered dose or "puff" of aerosol contains 20 µg to 1000 µg of the compound of the invention. The overall daily dose with an aerosol will be within the range 0.1 mg to 1000 mg. Administration may be several times daily, for example 2, 3, 4 or 8 times, giving for example, 1, 2 or 3 doses each time.

5 The active agents can be formulated for sustained delivery according to methods well known to those of ordinary skill in the art. Examples of such formulations can be found in United States Patents 3,538,214, 4,060,598, 4,173,626, 3,119,742, and 3,492,397.

10 The compounds of the invention may also be utilized in combination therapy with other therapeutic agents such as those that inhibit immune cell activation and/or cytokine secretion or action (i.e. Cyclosporin A, ISAb247, Rapamycin, Everolimus, FK-506, Azathioprine, Mycophenolate mofetil, Mycophenolic acid, Dacizumab, Basiliximab, Muromonab, Horse anti-thymocyte globulin, Polyclonal rabbit antithymocyte globulin, Leflunomide, FK-778 (MNA-715), FTY-720, BMS-15 188667 (CTLA4-Ig), BMS-224818 (CTLA4-Ig), RG-1046 (CTLA4-Ig), Prednisone, Prednisolone, Methylprednisolone succinate, Cortisone, Hydrocortisone, Methotrexate, Sulfasalazine, Etanercept, Infliximab, Adalimumab (D2E7), CDP-571, CDP-870, Anakinra, Anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody (MRA)), NSAIDS (aspirin, acetaminophen, naproxen, ibuprofen, ketoprofen, diclofenac and 20 piroxicam), COX-2 Inhibitors (Celecoxib, Valdecoxib, Rofecoxib, Parecoxib, Etoricoxib, L-745337, COX-189, BMS-347070, S-2474, JTE-522, CS-502, P-54, DFP), Glatiramer acetate, Interferon beta 1-a, Interferon beta 1-b, Mitoxantrone, Pimecrolimus, or agents that inhibit cell recruitment mechanisms (eg inhibitors of Integrin upregulation or function) or alter leukocyte trafficking.

25

EXAMPLES

30 The following examples are put forth so as to provide those of ordinary skill in the art with a disclosure and description of how the compounds, compositions, and methods claimed herein are made and evaluated, and are intended to be purely exemplary of the invention and are not intended to limit the scope of what the inventors regard as their invention. Unless indicated otherwise, percent is percent by weight given the component and the total weight of the composition, temperature is in °C or is at ambient temperature, and pressure is at or near atmospheric. Commercial reagents were utilized without further purification.

Example 1**(+)-2-(5-Chloro-2-((2,4-cis)-(2,5-trans)-2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-2,5-dimethyl-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy)-phenyl)-acetamide****5 (5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-methanol**

To a solution of 5-chloro-2-methoxy-benzoic acid methyl ester (20 grams, 9.97 mmol) in THF (100 mL) at 0°C was added dropwise a solution of lithium aluminum hydride (210 mL, 210 mmol, 1M soln. in THF). The solution was then warmed to reflux for 2 hours. The reaction was cooled to 0°C and carefully
10 quenched by the addition of cold water. The mixture was filtered through celite and the filter cake was washed with diethyl ether. The filtrate was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate then dried over magnesium sulfate. Concentration in vacuo gave the title compound (17.24 grams).

15 (5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-acetonitrile

To a solution of (5-chloro-2-methoxy-phenyl)-methanol (17.1 grams, 99.06 mmol) in methylene chloride (100 mL) was added thionyl chloride (14.5 mL). The reaction was stirred at reflux for 3 hours, cooled to room temperature and concentrated in vacuo. The crude product was dissolved in methylene chloride and
20 washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate then dried over magnesium sulfate. Concentration in vacuo gave the benzyl chloride intermediate (18.43 grams). To a solution of the chloro compound in acetonitrile (100 mL) was added potassium cyanide (12.5 grams, 193 mmol) and 18-crown-6 (2.54 grams, 9.64 mmol). The reaction was stirred 12 hours at ambient temperature, diluted with ethyl
25 acetate and washed with aqueous sodium hydrogen carbonate. The organics were dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. The crude product was purified by passing it through a pad of silica gel, eluting with methylene chloride, thus giving the title compound (17.2 grams).

30 (5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-acetic acid

To a solution of (5-chloro-2-methoxy-phenyl)-acetonitrile (17.2 grams, 96.3 mmol) in ethanol (200 mL) and water (20 mL) was added potassium hydroxide (27 grams, 481 mmol). The reaction was heated to reflux for 12 hours, cooled and concentrated in vacuo. The remaining solution was made acidic with aqueous

hydrochloric acid (3 M) and extracted with diethyl ether. The organics were dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo to give the title compound (15.65 grams).

5 (5-Chloro-2-hydroxy-phenyl)-acetic acid ethyl ester

A solution of (5-chloro-2-methoxy-phenyl)-acetic acid (15.54 grams, 77.5 mmol) in 48% aqueous hydrogen bromide was heated to reflux for 20 hours. The solution was cooled, diluted with water and extracted with diethyl ether. The organics were dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. The crude product was purified by trituration in 2:1 methylene chloride:hexanes to give (5-chloro-2-hydroxy-phenyl)-acetic acid (12.78 grams). This was dissolved in a solution of ethanol saturated with hydrochloric acid and stirred 12 hours. The reaction was concentrated in vacuo, then the crude product was dissolved in diethyl ether and washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate. The organics were dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo to give the title compound (12.7 grams).

(trans)-2,5-Dimethyl-piperidin-4-one

To a solution of 3-amino-butyric acid ethyl ester (20 ml, 149 mmol) in 2-propanol (8 ml) was added 2-methyl-acrylic acid methyl ester (17 ml, 159 mmol) and ammonium chloride (500 mg, 9.3 mmol). The reaction was refluxed for 4 hours, cooled and concentrated in vacuo to give 3-(2-methoxycarbonyl-propylamino)-butyric acid ethyl ester. The 3-(2-methoxycarbonyl-propylamino)-butyric acid ethyl ester was dissolved in toluene (100 ml) and heated to reflux. To this was added a 25 % by weight solution of sodium methoxide in methanol (35 ml, 0.135 mmol) via drop funnel. The reaction was fitted with a condenser and methanol was azeotroped off at a vapor pressure of 100 to 110°C. After the methanol was azeotroped off, the reaction was heated at 110°C for one hour. The reaction was then cooled to ambient temperature, treated with concentrated hydrochloric acid (50 ml), and refluxed for 3 hours. The reaction was cooled to ambient temperature and neutralized with solid sodium hydrogen carbonate. The reaction was cooled to 0°C and saturated aqueous sodium hydroxide was then added until pH = 11 was achieved. After stirring for one hour, the reaction was extracted with chloroform (3 times). The organic layers were combined, dried over

magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by vacuum distillation to give the title compound (3.68 grams, 21% yield).

(2,5-trans)-2,5-Dimethyl-4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

5 To a solution of (*trans*)-2,5-dimethyl-piperidin-4-one (3.68 grams, 28.9 mmol) in tert-butyl alcohol (50 ml) and water (50 ml) was added sodium hydroxide (2.0 grams, 50 mmol) and di-tert-butyl-dicarbonate (7.0 grams, 32 mmol). The reaction was stirred at ambient temperature overnight. The reaction was diluted with water and extracted with diethyl ether (3 times). The organic layers were
10 combined, dried over magnesium sulfate and concentrated to give the title compound (4.33 grams, 60 % yield).

(2,4-trans)-(2,5-trans)-4-Hydroxy-2,5-dimethyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and (2,4-cis)-(2,5-trans)-4-Hydroxy-2,5-dimethyl-piperidine-1-carboxylic acid
15 tert-butyl ester

To a solution of (*trans*)-2,5-dimethyl-4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (2.08 grams, 9.15 mmol) in tetrahydrofuran (35 ml) at -78°C under nitrogen was added L-selectride (15 ml, 15 mmol) via addition funnel. The reaction was stirred at -78°C for 3 hours and then quenched with a phosphate buffer
20 (pH=7). The reaction was extracted with ethyl acetate (2 times). The organic layers were combined, washed with brine, then dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by chromatography on silica gel to give the title compounds: (2,4-trans)-(2,5-trans) (1.1grams, 52 % yield) and (2,4-cis)-(2,5-trans) (2.41 grams, *impure*).

25 (2,4-cis)-(2,5-trans)-4-(4-Fluoro-phenoxy)-2,5-dimethyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution (*2,4-cis*)-(2,5-*trans*)-4-hydroxy-2,5-dimethyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1.1 grams, 4.79 mmol) in tetrahydrofuran (25 ml)
30 was added triphenyl phosphine (1.91 grams, 7.28 mmol), 4-fluoro-phenol (865 mg, 7.7 mmol) and diethyl azidocarboxylate (1.2 ml, 7.6 mmol). The reaction was stirred overnight at ambient temperature. The reaction was then concentrated and purified by chromatography on silica gel giving the title compound (500 mg, 32 % yield).

(2,4-cis)-(2,5-trans)-2-Chloro-1-[4-(4-fluoro-phenoxy)-2,5-dimethyl-piperidin-1-yl]-ethanone

To a solution of (2,4-cis)-(2,5-trans)-4-(4-fluoro-phenoxy)-2,5-dimethyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (500 mg, 1.54 mmol) in dichloromethane (15 ml) was added trifluoroacetic acid (1.5 ml). The reaction was stirred at ambient temperature for 2 hours. The reaction was quenched with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and extracted with dichloromethane (2 times). The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The resulting residue was dissolved in methylene chloride (10 ml), and treated with triethylamine (325 μ L, 2.33 mmol) and chloroacetyl chloride (150 μ L, 1.96 mmol). The reaction was stirred at ambient temperature for 3 hours, concentrated in vacuo, and purified by chromatography on silica gel to give the title compound (301 mg, 65 % yield).

15

(2,4-cis)-(2,5-trans)-(5-Chloro-2-[2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-2,5-dimethyl-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-acetic acid ethyl ester

To a solution of (2,4-cis)-(2,5-trans)-2-chloro-1-[4-(4-fluoro-phenoxy)-2,5-dimethyl-piperidin-1-yl]-ethanone (150 mg, 0.50 mmol) in 2-butanone (1ml) was added (5-chloro-2-hydroxy-phenyl)-acetic acid ethyl ester (125 mg, 0.58 mmol), potassium carbonate (175 mg, 1.26 mmol) and potassium iodide (85 mg, 0.512 mmol). The reaction was heated at 60°C overnight. The reaction was cooled, diluted with water and extracted with ethyl acetate (2 times). The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Chromatography on silica gel gave the title compound (174 mg, 73 % yield).

25

(5-Chloro-2-[(2,4-cis)-(2,5-trans)-2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-2,5-dimethyl-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-acetic acid

To a solution of (2,4-cis)-(2,5-trans)-(5-chloro-2-[2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-2,5-dimethyl-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-acetic acid ethyl ester (170 mg, 0.355 mmol) in a solution of tetrahydrofuran (1 ml), methanol (1 ml) and water (0.5 ml) was added lithium hydroxide monohydrate (22 mg, 0.523 mmol). The reaction was stirred at ambient temperature for three hours. The reaction was diluted with ethyl acetate and washed with 0.2 M aqueous hydrochloric acid solution and brine. The

30

organic layer was separated, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The crude product was trituated in diethyl ether to give the title compound (163.3 mg, 100 % yield).

5 (2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-2-(5-Chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-2,5-dimethyl-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-acetamide

To a solution of (2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-(5-chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-2,5-dimethyl-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-acetic acid (50.6 mg, 0.112 mmol) in dichloromethane (1 ml) was added thionyl chloride (11 μ l, 0.15 mmol). The reaction
10 was stirred at ambient temperature for 2 hours. The reaction is cooled to 0°C and quenched with ammonium hydroxide (2 ml, 33%) and allowed to warm to ambient temperature over 3 hours. The reaction was diluted with water and extracted with dichloromethane (2 times). The organics were combined, dried over magnesium sulfate, filtered, concentrated in vacuo and trituated in diethyl ether to give the title
15 compound (48.2 mg, 95 % yield, LRMS M+H 449.2).

The title compounds for Example 2-4 were prepared by a method analogous to that described in Example 1.

20

Example	LRMS M+H	IUPAC name
2	450.2	(2,4- <i>cis</i>)-(2,5- <i>trans</i>)- (5-Chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-2,5-dimethyl-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-acetic acid
3	527.3	(2,4- <i>cis</i>)-(2,5- <i>trans</i>)- N-[(5-Chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-2,5-dimethyl-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-acetyl]-methanesulfonamide
4	435.0	5-Chloro-2-[(2,4- <i>cis</i>)-(2,5- <i>trans</i>)-2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-2,5-

		dimethyl-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy)-benzamide
--	--	--

Example 5**(5-Chloro-2-(2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy)-phenyl)-urea**

15

4-Hydroxy-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution of sodium hydroxide (12.6 grams, 31.5 mmol) in water (25 ml) was added tert-butyl alcohol (25 ml), piperidin-4-ol (2.04 grams, 20.17 mmol) and di-tert-butyl-dicarbonate (5.07 grams, 23.23 mmol). The reaction was stirred at ambient temperature overnight. The reaction was diluted with 0.2 M aqueous hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate (2 times). The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give the title compound (4.57 g, > 100%).

15 **4-(4-Fluoro-phenoxy)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester**

To a solution of 4-hydroxy-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (4 grams, 19.8 mmol) in tetrahydrofuran (80 ml) was added 4-fluoro phenol (2.62 grams, 23.3 mmol), triphenyl phosphine (6.25 grams, 23.3 mmol), and diethyl azidocarbonate (3.8 ml, 24.1 mmol). The reaction was stirred at ambient temperature overnight. The reaction was diluted with dichloromethane and washed with 0.2M aqueous sodium hydroxide. The organic layer was separated, dried over magnesium sulfate and concentrated to give a yellow oil. Chromatography on silica gel gave the title compound (4.08 grams, 70 % yield).

25 **4-(4-Fluoro-phenoxy)-piperidine**

To a solution of 4-(4-fluoro-phenoxy)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (2.04 grams, 6.91 mmol) in dichloromethane was added trifluoroacetic acid (3 ml). The reaction was stirred at ambient temperature for 2.5 hours. The reaction was concentrated, diluted with dichloromethane and washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate. The organic layer was separated, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to give the title compound (1.24 grams, 92 % yield).

2-Chloro-1-[4-(4-fluoro-phenoxy)-piperidin-1-yl]-ethanone

To a solution of 4-(4-fluoro-phenoxy)-piperidine (1.24 grams, 6.36 mmol) in dichloromethane was added triethyl amine (1.2 ml, 8.6 mmol) and chloroacetyl chloride (0.54 ml, 7.0 mmol). The reaction was stirred at ambient temperature for 30 minutes. The reaction was concentrated in vacuo and purified by silica gel chromatography to give the title compound (1.22 grams, 71 % yield).

2-(4-Chloro-2-nitro-phenoxy)-1-[4-(4-fluoro-phenoxy)-piperidin-1-yl]-ethanone

To a solution of 2-chloro-1-[4-(4-fluoro-phenoxy)-piperidin-1-yl]-ethanone (594 mg, 2.188 mmol) in 2-butanone (10 ml) was added 4-chloro-2-nitro-phenol (427 mg, 2.48 mmol), potassium carbonate (655 mg, 4.74 mmol) and potassium iodide (372 mg, 2.24 mmol). The reaction was refluxed overnight. The reaction was then cooled, concentrated in vacuo and purified by silica gel chromatography to give the title compound (699 mg, 78 % yield).

2-(2-Amino-4-chloro-phenoxy)-1-[4-(4-fluoro-phenoxy)-piperidin-1-yl]-ethanone

To a solution of 2-(4-chloro-2-nitro-phenoxy)-1-[4-(4-fluoro-phenoxy)-piperidin-1-yl]-ethanone (699 mg, 1.71 mmol) in ethanol (50 ml) was added platinum on carbon (65 mg, 5 % on carbon). The reaction was subject to 30 psi hydrogen gas overnight. The reaction mixture was filtered through a 0.54 μ m filter and concentrated in vacuo to give the title compound (611 mg, 94 % yield).

(5-Chloro-2-[2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-urea

To a solution of 2-(2-amino-4-chloro-phenoxy)-1-[4-(4-fluoro-phenoxy)-piperidin-1-yl]-ethanone (65 mg, 0.171 mmol) in dichloromethane (1 ml) was added triethylamine (60 μ l, 0.429 mmol) and phenylchloroformate (36 μ l, 0.286 mmol). The reaction was stirred at ambient temperature for 4 hours. The reaction was then concentrated in vacuo, and the resulting residue dissolved in methanol (4 ml) followed by bubbling in ammonia gas for 10 minutes. The reaction was capped and stirred overnight at ambient temperature. The reaction was then concentrated in vacuo and purified by silica gel chromatography to give the title compound (53.1 mg, 73%, LRMS M+H = 421.9).

The title compounds for Example 6-10 were prepared by a method analogous to that described in Example 5.

Example	R ³		LCMS M+H
6	H	2-(4-Chloro-phenoxy)-1-(4-phenoxy-piperidin-1-yl)-ethanone	346.1
7	F	2-(4-Chloro-phenoxy)-1-[4-(4-fluoro-phenoxy)-piperidin-1-yl]-ethanone	364.1
8	F	5-Chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzamide	406.8
9	F	N-[(5-Chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-acetyl]-methanesulfonamide	499.1

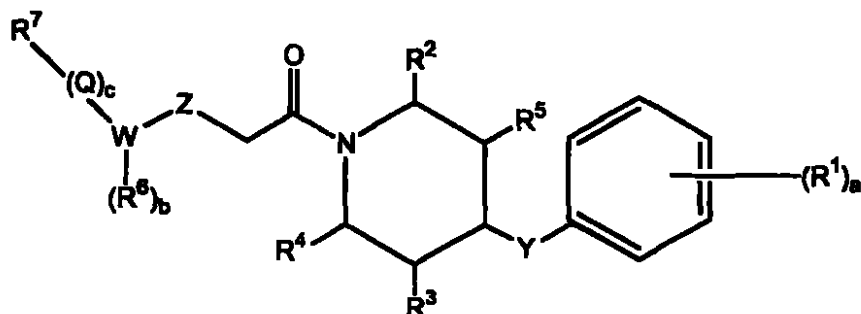
5 Throughout this application, various publications are referenced. The disclosures of these publications in their entireties are hereby incorporated by reference into this application for all purposes.

10 It will be apparent to those skilled in the art that various modifications and variations can be made in the present invention without departing from the scope or spirit of the invention. Other embodiments of the invention will be apparent to those skilled in the art from consideration of the specification and practice of the invention disclosed herein. It is intended that the specification and examples be considered as exemplary only, with a true scope and spirit of the invention being indicated by the following claims.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of the formula



or pharmaceutically acceptable salts, tautomers, and pro-drugs thereof; wherein

a is 1, 2, 3, 4 or 5;

b is 0, 1, 2, 3, or 4;

c is 0 or 1;

Q is (C₁-C₆)alkyl;

W is (C₆-C₁₀)aryl or (C₂-C₆)heteroaryl;

Y is oxygen, or NR⁸ wherein R⁸ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;

Z is oxygen or NR⁹, where R⁹ is hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, or acetyl;

each R¹ is independently selected from the group consisting of: hydrogen,

halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkylcarbonyloxy, and (C₁-C₆)alkoxy;

R², R³, R⁴ and R⁵ are each independently hydrogen or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with 1 to 3 halo groups;

each R⁸ is independently selected from a list consisting of: hydrogen, halo, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with 1 to 3 halo groups; cyano, (C₁-C₆)alkoxy, aminocarbonyl, carboxy, (C₁-C₆)alkylcarbonyl, or (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted by 1 to 3 halo groups; and

R⁷ is selected from a list consisting of hydrogen, halo, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with 1 to 3 halo groups, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, amino(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, cyano, (C₁-C₆)alkoxy, aminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂aminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylaminocarbonyl, ureido, aminosulfonyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂aminosulfonyl,

- (C₁-C₆)alkylaminosulfonyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂aminocarbonyl(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylaminocarbonyl(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, aminocarbonyl(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, hydroxy(C₁-C₆)alkylcarbonylamino, ureido(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂ureido(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylureido(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, (C₂-C₆)heteroarylaminocarbonyl, carboxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl(C₂-C₆)heterocyclecarbonyl, (C₂-C₆)heterocyclecarbonyl, hydroxy(C₂-C₆)heterocyclecarbonyl, aminocarbonyl(C₂-C₆)heterocyclecarbonyl, carboxy(C₂-C₆)heterocyclecarbonyl, amino(C₂-C₆)heteroaryl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₂-C₆)heteroaryl(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino(C₂-C₆)heteroaryl(C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)heteroarylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)heteroarylaminocarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkoxy, aminocarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, carboxy(C₁-C₆)alkoxy, aminosulfonyl, (C₁-C₆)alkylcarbonylaminosulfonyl, hydroxy(C₁-C₆)alkylcarbonylaminosulfonyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonylaminosulfonyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkylcarbonylaminosulfonyl, hydroxysulfonyl, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, carboxy(C₂-C₆)heterocycloxy or [carboxy][amino](C₁-C₆)alkoxy, aminocarbonyl(C₁-C₆)alkylcarbonylamino, (C₁-C₆)alkylaminocarbonyl(C₁-C₆)alkylcarbonylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂aminocarbonyl(C₁-C₆)alkylcarbonylamino, amino(C₁-C₆)alkylcarbonylamino, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkylcarbonylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino(C₁-C₆)alkylcarbonylamino, ureido(C₁-C₆)alkylcarbonylamino, (C₁-C₆)alkylureido(C₁-C₆)alkylcarbonylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂ureido(C₁-C₆)alkylcarbonylamino, amino(C₁-C₆)alkylsulfonylamino, amino(C₁-C₆)alkylcarbonylaminosulfonyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkylcarbonylaminosulfonyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino(C₁-C₆)alkylcarbonylaminosulfonyl, aminosulfonylamino, (C₁-C₆)alkylaminosulfonylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂aminosulfonylamino, (C₂-C₆)heterocycloxy, (C₂-C₆)heteroaryloxy, (C₂-C₆)heterocycleamino, (C₂-C₆)heteroarylamino, amino(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkoxy, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino(C₁-C₆)alkoxy, amino(C₁-C₆)alkylamino, (C₁-C₆)alkylcarbonylamino(C₁-C₆)alkylamino, ureido(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy(C₁-C₆)alkylamino, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkylamino, and (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkylamino;

with the proviso that at least one of R², R³, R⁴, and R⁵ is (C₁-C₆)alkyl.

2. A compound according to claim 1, wherein R^1 is halo; a is 1 or 2; Y is oxygen; Z is oxygen; W is phenyl; b is 0, 1 or 2 and R^6 is selected from a list consisting of halo, (C_1-C_6) alkyl, cyano, and (C_1-C_6) alkylcarbonyl.

5 3. A compound according to claim 1, wherein R^1 is halo; a is 1 or 2; Y is oxygen; Z is oxygen or NH; W is pyridyl; b is 0, 1 or 2 and R^6 is selected from a list consisting of halo, (C_1-C_6) alkyl, cyano, and (C_1-C_6) alkylcarbonyl.

10 4. A compound according to claim 1, wherein c is 0, and R^7 is selected from a list consisting of (C_1-C_6) alkylsulfonylamino, (C_1-C_6) alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, aminocarbonyl (C_1-C_6) alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6) alkylaminocarbonyl, hydroxy (C_1-C_6) alkylcarbonylamino, aminocarbonylamino, carboxy (C_2-C_6) heterocycloalkoxy, carboxy (C_2-C_6) heteroarylcarbonyl, ureido (C_1-C_6) alkylaminocarbonyl, [(C_1-C_6) alkyl] $_2$ amino (C_1-C_6) alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6) alkylsulfonylaminocarbonyl (C_1-C_6) alkoxy, aminocarbonyl (C_1-C_6) alkoxy, and carboxy (C_1-C_6) alkoxy.

15 5. A compound according to claim 1, wherein c is 1, and R^7 is selected from a list consisting of (C_1-C_6) alkylsulfonylaminocarbonyl (C_1-C_6) alkoxy, (C_2-C_6) heteroarylaminocarbonyl (C_1-C_6) alkoxy, and (C_1-C_6) alkylsulfonylaminocarbonyl.

20

6. A compound according to claim 1, wherein R^2 and R^3 are both methyl groups and R^4 and R^5 are both hydrogen.

25 7. A compound according to claim 2, wherein R^2 and R^3 are methyl; R^4 and R^5 are hydrogen; R^2 and R^3 are trans; Y and R^3 are trans; W is phenyl; c is 0; and R^7 is selected from the group consisting of: (C_1-C_6) alkylsulfonylamino, (C_1-C_6) alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, aminocarbonyl (C_1-C_6) alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6) alkylaminocarbonyl, hydroxy (C_1-C_6) alkylcarbonylamino, aminocarbonylamino, carboxy (C_2-C_6) heterocycloalkoxy, carboxy (C_2-C_6) heteroarylcarbonyl, ureido (C_1-C_6) alkylaminocarbonyl, [(C_1-C_6) alkyl] $_2$ amino (C_1-C_6) alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6) alkylsulfonylaminocarbonyl (C_1-C_6) alkoxy, aminocarbonyl (C_1-C_6) alkoxy, and carboxy (C_1-C_6) alkoxy.

30

8. A compound according to claim 3, wherein R^2 and R^3 are methyl; R^4 and R^5 are hydrogen; R^2 and R^3 are trans; Y and R^3 are trans; W is pyridyl; c is 0; and R^7 is selected from the group consisting of: (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, aminocarbonyl(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, hydroxy(C₁-C₆)alkylcarbonylamino, aminocarbonylamino, carboxy(C₂-C₆)heterocycloalkoxy, carboxy(C₂-C₆)heteroarylcarbonyl, ureido(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino(C₁-C₆)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkoxy, aminocarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, and carboxy(C₁-C₆)alkoxy.

10

9. A compound according to claim 2, wherein R^2 and R^3 are methyl; R^4 and R^5 are hydrogen; R^2 and R^3 are trans; Y and R^3 are trans; W is phenyl; c is 1; and R^7 is selected from the group consisting of: (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkoxy, (C₂-C₆)heteroarylaminocarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, and (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkoxy.

15

10. A compound according to claim 3, wherein R^2 and R^3 are methyl; R^4 and R^5 are hydrogen; R^2 and R^3 are trans; Y and R^3 are trans; W is pyridyl; c is 1; and R^7 is selected from the group consisting of: (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkoxy, (C₂-C₆)heteroarylaminocarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, and (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkoxy.

20

11. A compound according to claim 1, wherein said compound is selected from the group consisting of:

25

2-(4-Chloro-phenoxy)-1-(4-phenoxy-piperidin-1-yl)-ethanone;

2-(4-Chloro-phenoxy)-1-[4-(4-fluoro-phenoxy)-piperidin-1-yl]-ethanone;

5-Chloro-2-[2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzamide;

(5-Chloro-2-[2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-

urea;

30

5-Chloro-2-[(2,4-cis)-(2,5-trans)-2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-2,5-dimethyl-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy]-benzamide;

(2,4-cis)-(2,5-trans)-5-Chloro-2-[2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-2,5-dimethyl-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-acetic acid;

N-[(5-Chloro-2-[(2,4-cis)-(2,5-trans)-2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-2,5-dimethyl-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy]-phenyl)-acetyl]-methanesulfonamide;

2-(5-Chloro-2-{2-[(2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-4-(4-fluoro-phenoxy)-2,5-dimethyl-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-acetamide;

(5-Chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-acetic acid;

5 N-[(5-Chloro-2-{2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-phenyl)-acetyl]-methanesulfonamide; and

5-Chloro-2-{2-[(2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-4-(4-fluoro-phenoxy)-2,5-dimethyl-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzamide.

- 10 12. A pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, Takayasu arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, thyroiditis and vasculitis); fibrosis
- 15 (e.g. pulmonary fibrosis (i.e. idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial pulmonary fibrosis), fibrosis associated with end-stage renal disease, fibrosis caused by radiation, tubulointerstitial fibrosis, subepithelial fibrosis, scleroderma (progressive systemic sclerosis), hepatic fibrosis (including that caused by alcoholic or viral hepatitis), primary and secondary biliary cirrhosis); allergic conditions (such as
- 20 asthma, contact dermatitis and atopic dermatitis); acute and chronic lung inflammation (such as chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of Infancy, immune complex alveolitis); atherosclerosis; vascular inflammation resulting from tissue transplant or during restenosis (including, but not limited to restenosis following
- 25 angioplasty and/or stent insertion); other acute and chronic inflammatory conditions (such as synovial inflammation caused by arthroscopy, hyperuremia, or trauma, osteoarthritis, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, nasal polyosis, enteritis, Behcet's disease, preeclampsia, oral lichen planus, Guillian-Barre syndrome); acute and/or chronic transplant rejection (including xeno-transplantation);
- 30 HIV infectivity (co-receptor usage); granulomatous diseases (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis); conditions associated with leptin production (such as obesity, cachexia, anorexia, type II diabetes, hyperlipidemia and hypergonadism); Alzheimer's disease; sequelae associated with certain cancers such as multiple myeloma; cancer metastasis, including but not limited to breast cancer; the

production of metalloproteinases and cytokines at inflammatory sites (including but not limited to MMP9, TNF, IL-1, and IL-6) either directly or indirectly (as a consequence of decreasing cell infiltration) thus providing benefit for diseases or conditions linked to these cytokines (such as joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, hepatic failure, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, septic shock, congestive heart failure, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith); tissue damage caused by inflammation induced by infectious agents (such as viral induced encephalomyelitis or demyelination, viral inflammation of the lung or liver (e.g. caused by influenza or hepatitis), gastrointestinal inflammation (for example, resulting from H. pylori infection), inflammation resulting from: bacterial meningitis, HIV-1, HIV-2, HIV-3, cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (Herpes zoster and Herpes simplex) fungal meningitis, Lyme disease, malaria) in a mammal, comprising an amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating or preventing such disorder or condition and a pharmaceutically acceptable carrier.

13. A pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition that can be treated or prevented by inhibiting MIP-1 α and/or RANTES binding to the receptor CCR1 in a mammal, comprising an amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, effective in treating or preventing such disorder or condition and a pharmaceutically acceptable carrier.

14. A method for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, Takayasu arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, type I diabetes (recent onset), lupus, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, thyroiditis and vasculitis); fibrosis (e.g. pulmonary fibrosis (i.e. idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial pulmonary fibrosis), fibrosis associated with end-stage renal disease, fibrosis caused by radiation, tubulointerstitial fibrosis, subepithelial fibrosis, scleroderma (progressive systemic sclerosis), hepatic fibrosis (including that caused by alcoholic or viral hepatitis), primary and secondary biliary cirrhosis); allergic conditions (such as asthma, contact

dermatitis and atopic dermatitis); acute and chronic lung inflammation (such as chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, immune complex alveolitis); atherosclerosis; vascular inflammation resulting from tissue transplant or during restenosis (including, but not limited to restenosis following angioplasty and/or stent insertion); other acute and chronic inflammatory conditions (such as synovial inflammation caused by arthroscopy, hyperuremia, or trauma, osteoarthritis, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, nasal polyposis, enteritis, Behcet's disease, preeclampsia, oral lichen planus, Guillain-Barre syndrome); acute and/or chronic transplant rejection (including xeno-transplantation); HIV infectivity (co-receptor usage); granulomatous diseases (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis); conditions associated with leptin production (such as obesity, cachexia, anorexia, type II diabetes, hyperlipidemia and hypergonadism); Alzheimer's disease; sequelae associated with certain cancers such as multiple myeloma; cancer metastasis, including but not limited to breast cancer; the production of metalloproteinases and cytokines at inflammatory sites (including but not limited to MMP9, TNF, IL-1, and IL-6) either directly or indirectly (as a consequence of decreasing cell infiltration) thus providing benefit for diseases or conditions linked to these cytokines (such as joint tissue damage, hyperplasia, pannus formation and bone resorption, hepatic failure, Kawasaki syndrome, myocardial infarction, acute liver failure, septic shock, congestive heart failure, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith); tissue damage caused by inflammation induced by infectious agents (such as viral induced encephalomyelitis or demyelination, viral inflammation of the lung or liver (e.g. caused by influenza or hepatitis), gastrointestinal inflammation (for example, resulting from H. pylori infection), inflammation resulting from: bacterial meningitis, HIV-1, HIV-2, HIV-3, cytomegalovirus (CMV), adenoviruses, Herpes viruses (Herpes zoster and Herpes simplex) fungal meningitis, Lyme disease, malaria) in a mammal, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating or preventing such disorder or condition.

15. A method for treating or preventing a disorder or condition that can be treated or prevented by antagonizing the CCR1 receptor in a mammal, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a

compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating or preventing such disorder or condition.

DERIVADOS DE PIPERIDINA NOVEDOSOS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos con el n° de serie 60/397.108, presentada el 18 de julio de 2002, que se incorpora a la presente memoria en su totalidad para todo fin.

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a derivados de piperidina novedosos, procedimientos de uso y composiciones farmacéuticas que los contienen.

Los compuestos de la invención son inhibidores potentes y selectivos de la unión de MIP-1 α (CCL3) a su receptor CCR1 que se encuentra en las células inflamatorias e inmunomoduladoras (preferiblemente leucocitos y linfocitos). El receptor CCR1 se denomina también a veces receptor CC-CKR1. Estos compuestos inhiben también el quimiotactismo de las células THP-1 y leucocitos humanos inducida por MIP-1 α (y las quimiocinas relacionadas que se ha demostrado que interactúan con CCR1 (por ejemplo RANTES (CCL5), MCP-2 (CCL8), MCP-3 (CCL7), HCC-1 (CCL14) y HCC-2 (CCL15))) y son potencialmente útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades autoinmunitarias (tales como la artritis reumatoide, artritis de Takayasu, artritis soriásica, espondilitis anquilosante, diabetes tipo I (inicio reciente), lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Chrohn, neuritis óptica, soriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveitis, tiroiditis y vasculitis); fibrosis (por ejemplo fibrosis pulmonar (es decir fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar intersticial), fibrosis asociada a la nefropatía terminal, fibrosis provocada por radiación, fibrosis tubulointersticial, fibrosis subepitelial, escleroderma (esclerosis sistémica progresiva), fibrosis hepática (incluyendo la provocada por la hepatitis alcohólica o viral), cirrosis biliar primaria y secundaria); afecciones alérgicas (como asma, dermatitis de contacto y dermatitis atópica); inflamación pulmonar aguda y

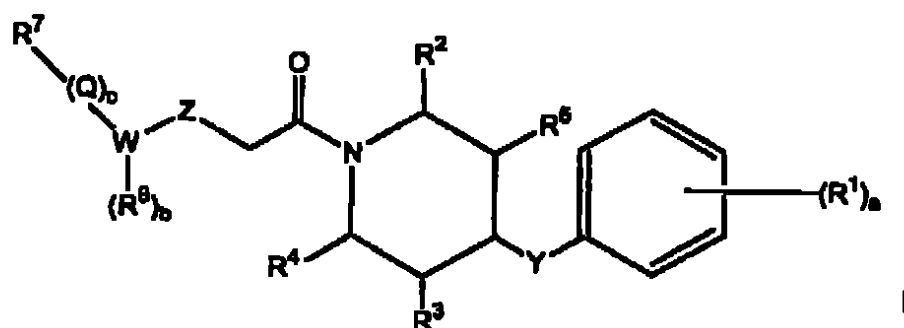
crónica (como bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome disneico agudo del adulto, síndrome disneico agudo del niño, alveolitis compleja inmunitaria); arteriosclerosis; inflamación vascular que resulta del trasplante de tejidos o durante la reestenosis (incluyendo, pero sin limitación la reestenosis tras angioplastia y/o inserción de resortes intravasculares); otras afecciones agudas y crónicas inflamatorias (como inflamación sinovial provocada por artroscopia, hiperuremia, o trauma, osteoartritis, lesión por reperusión de isquemia, glomerulonefritis, poliosis nasal, enteritis, enfermedad de Behcet, preeclampsia, liquen plano oral, síndrome de Guillian-Barré); rechazo agudo y/o crónico de trasplante (incluyendo el xenotrasplante); infectividad por VIH (uso de correceptores); enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis); afecciones asociadas a la producción de leptina (tales como obesidad, caquexia, anorexia, diabetes tipo II, hiperlipidemia e hipergonadismo); enfermedad de Alzheimer; y secuelas asociadas a ciertos cánceres tales como el mieloma múltiple. Los compuestos de esta invención son también potencialmente útiles para el tratamiento o prevención de la metástasis del cáncer, incluyendo pero sin limitación el cáncer de mama. Los compuestos de esta invención pueden inhibir también la producción de metaloproteinasas y citocinas en los sitios de inflamación (incluyendo pero sin limitación MMP9, TNF, IL-1, e IL-6) ya sea directa o indirectamente (como consecuencia de la disminución de la infiltración celular) proporcionando así beneficios en enfermedades o afecciones ligadas a estas citocinas (tales como daños en tejidos articulares, hiperplasia, formación de cataratas y resorción ósea, insuficiencia hepática, síndrome de Kawasaki, infarto de miocardio, insuficiencia renal aguda, shock séptico; insuficiencia cardíaca congestiva, enfisema pulmonar o disnea asociada al mismo). Los compuestos de esta invención pueden prevenir también los daños tisulares provocados por la inflamación inducida por agentes

infecciosos (como la encefalomiелitis o desmielinación inducidas por virus, inflamación vírica del pulmón o hígado (por ejemplo provocada por gripe o hepatitis), inflamación gastrointestinal (por ejemplo, la que resulta de la infección con *H. pylori*), inflamación que resulta de: meningitis bacteriana, VIH-1, VIH-2, VIH-3, citomegalovirus (CMV), adenovirus, virus Herpes (Herpes zoster y Herpes simplex), meningitis fúngica, enfermedad de lyme, malaria).

MIP-1 α y RANTES son péptidos quimiotácticos solubles (quimiocinas) producidas por las células inflamatorias, en particular los linfocitos CD8+, los leucocitos polimorfonucleares (PMN) y los macrófagos, J. Biol. Chem., 270 (30) 29671-29675 (1995). Estas quimiocinas actúan induciendo la migración y activación de células inflamatorias e inmunomoduladoras clave. Se han encontrado niveles elevados de quimiocinas en el fluido sinovial de pacientes con artritis reumatoide, rechazo crónico y agudo de tejidos en pacientes con transplante y en las secreciones nasales de pacientes de rinitis alérgica tras la exposición a alérgenos (Teran, y cols., J. Immunol., 1806-1812 (1996), y Kuna y cols., J. Allergy Clin. Immunol. 321 (1994)). Los anticuerpos que interfieren en la interacción quimiocina/receptor mediante neutralización de MIP1 α o alteración génica han proporcionado evidencia directa del papel de MIP-1 α y RANTES en la enfermedad al limitar el reclutamiento de monocitos y linfocitos CD8+ (Smith y cols., J. Immunol. 153, 4704 (1994) y Cook y cols, Science, 269, 1583 (1995)). Conjuntamente estos datos demuestran que los antagonistas del receptor CCR1 serían potencialmente un tratamiento efectivo de diversas enfermedades con base inmunitaria. Los compuestos descritos en la presente memoria son antagonistas potentes y selectivos del receptor CCR1.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula



o sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, y profármacos de los mismos;

en los que

a es 1, 2, 3, 4 ó 5;

b es 0, 1, 2, 3, ó 4;

c es 0 ó 1;

Q es alquilo C₁-C₆;

W es arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo C₂-C₉;

Y es oxígeno, o NR⁸ donde R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

Z es oxígeno o NR⁹, donde R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o acetilo;

cada R¹ se selecciona independientemente del grupo constituido por: hidrógeno, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₆, hidroxilo o alquil (C₁-C₆)carbonilo, alcoxi C₁-C₆;

R², R³, R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos halo; con la condición de que al menos uno de R², R³, R⁴ y R⁵ es alquilo C₁-C₆. Cada R⁶ se selecciona independientemente de una lista constituida por: hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos halo; ciano, alcoxi C₁-C₆, aminocarbonilo, carboxi, alquil (C₁-C₆)carbonilo, o alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos halo; y

R⁷ se selecciona de una lista constituida por, hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₆

opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos halo, [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, aminoalquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil (C₁-C₆)aminoalquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, ciano, alcoxi C₁-C₆, aminocarbonilo, alquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, [alquil (C₁-C₆)]₂aminocarbonilo, alquil (C₁-C₆)sulfonilamino, alquil (C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilo, ureido, aminosulfonilo, [alquil (C₁-C₆)]₂aminosulfonilo, alquil (C₁-C₆)aminosulfonilo, [alquil (C₁-C₆)]₂aminocarbonilalquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil (C₁-C₆)aminocarbonilalquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, aminocarbonilalquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil (C₁-C₆)sulfonilamino, hidroxialquil (C₁-C₆)carbonilamino, ureidoalquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, [alquil (C₁-C₆)]₂ureidoalquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil (C₁-C₆)ureidoalquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, heteroaril (C₂-C₉)aminocarbonilo, carboxi, alcoxi (C₁-C₆) alquil (C₁-C₆)heterociclo (C₂-C₉)carbonilo, heterociclo (C₂-C₉)carbonilo, hidroxiheterociclo (C₂-C₉)carbonilo, aminocarbonilheterociclo (C₂-C₉)carbonilo, carboxiheterociclo (C₂-C₉)carbonilo, amino(heteroaril C₂-C₉)alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)aminoheteroaril (C₂-C₉)alquilo C₁-C₆, [alquil (C₁-C₆)]₂aminoheteroaril (C₂-C₉)alquilo C₁-C₆, heteroaril (C₂-C₉)aminoalquilo C₁-C₆, heteroaril (C₂-C₉)aminocarbonilalcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilalcoxi (C₁-C₆), aminocarbonilalcoxi (C₁-C₆), carboxialcoxi C₁-C₆, aminosulfonilo, alquil (C₁-C₆)carbonilaminosulfonilo, hidroxialquil (C₁-C₆)carbonilaminosulfonilo, alcoxi (C₁-C₆)carbonilaminosulfonilo, alcoxi (C₁-C₆)alquil (C₁-C₆)carbonilaminosulfonilo, hidroxisulfonilo, hidroxí, hidroxialquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, carboxiheterocicloxi C₂-C₉ o [carboxi][amino]alcoxi C₁-C₆, aminocarbonilalquil (C₁-C₆)carbonilamino, alquil (C₁-C₆)aminocarbonilalquil (C₁-C₆)carbonilamino, [alquil (C₁-C₆)]₂aminocarbonilalquil (C₁-C₆)carbonilamino, aminoalquil (C₁-C₆)carbonilamino, alquil (C₁-C₆)aminoalquil (C₁-C₆)carbonilamino, (alquil C₁-C₆)₂amino(alquil C₁-C₆)carbonilamino, ureidoalquil (C₁-C₆)carbonilamino,

alquil (C₁-C₆)ureidoalquil (C₁-C₆)carbonilamino, [alquil C₁-C₆]₂ureidoalquil (C₁-C₆)carbonilamino, aminoalquil (C₁-C₆)sulfonilamino, aminoalquil (C₁-C₆)carbonilaminosulfonilo, alquil (C₁-C₆)aminoalquil (C₁-C₆)carbonilaminosulfonilo, [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquil (C₁-C₆)carbonilaminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquil (C₁-C₆)aminosulfonilamino, [alquil (C₁-C₆)]₂aminosulfonilamino, heterocicloxi C₂-C₉, heteroariloxi C₂-C₉, heterociclo (C₂-C₉)amino, heteroaril (C₂-C₉)amino, aminoalcoxi C₁-C₆, alquil (C₁-C₆)aminoalcoxi C₁-C₆, [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalcoxi C₁-C₆, aminoalquil (C₁-C₆)amino, alquil (C₁-C₆)carbonilaminoalquil (C₁-C₆)amino, ureidoalquil (C₁-C₆)amino, hidroxialquil (C₁-C₆)amino, alcoxi (C₁-C₆)alquil (C₁-C₆)amino, y alquil (C₁-C₆)sulfonilaminoalquil (C₁-C₆)amino.

Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen aquellos en los que R¹ es halo y a es 1 ó 2.

Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen aquellos en los que Y es oxígeno.

Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen aquellos en los que Z es oxígeno.

Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen aquellos en los que Z es NH.

Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen aquellos en los que W es fenilo.

Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen aquellos en los que W es piridilo.

Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen aquellos en los que b es 0, 1, ó 2, y R⁶ se selecciona de una lista constituida por halo, alquilo C₁-C₆, ciano, o alquil (C₁-C₆)carbonilo.

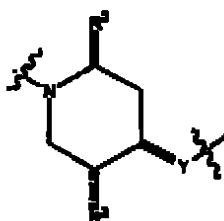
Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen aquellos en los que c es 0, y

R^7 se selecciona de una lista constituida por aminocarbonilo, alquil (C_1-C_6)sulfonilamino, alquil (C_1-C_6)aminocarbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquil (C_1-C_6)aminocarbonilo, alquil (C_1-C_6)aminocarbonilo, hidroxialquil (C_1-C_6)carbonilamino, aminocarbonilamino, carboxiheterociclo C_2-C_9 alcoxi, aminoheteroarilo C_2-C_9 , heteroaril (C_2-C_9)amino, carboxiheteroaril (C_2-C_9)carbonilo, ureidoalquil (C_1-C_6)aminocarbonilo, [alquil (C_1-C_6)]₂aminoalquil (C_1-C_6)aminocarbonilo, alquil (C_1-C_6)sulfonilaminocarbonilalcoxi C_1-C_6 , aminocarbonilalcoxi C_1-C_6 , o carboxialcoxi C_1-C_6 .

Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen aquellos en los que c es 1, y R^7 se selecciona de una lista constituida por alquil (C_1-C_6)sulfonilaminocarbonilalcoxi C_1-C_6 , heteroaril (C_2-C_9)aminocarbonilalcoxi C_1-C_6 , alquil (C_1-C_6)sulfonilaminocarbonilo, aminocarbonilo, o carboxi.

Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen aquellos en los que R^2 y R^3 son ambos grupos metilo y R^4 y R^5 son ambos hidrógeno.

Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen aquellos en los que R^2 y R^3 están en posición relativa trans e Y y R^3 están en posición relativa trans; con una estereoquímica relativa como se muestra a continuación.



Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen aquellos en los que R^1 es halo; a es 1 ó 2; Y es oxígeno; Z es oxígeno; R^2 y R^3 son metilo; R^4 y R^5 son hidrógeno; R^2 y R^3 están en posición relativa trans; Y y R^3 están en posición relativa trans; W es fenilo; b es 0, 1, ó 2; R^6 se selecciona del grupo constituido por: halo, alquilo C_1-C_6 ,

ciano, o alquil (C₁-C₆)carbonilo; c es 0; y R⁷ se selecciona del grupo constituido por: aminocarbonilo, alquil (C₁-C₆)sulfonilamino, alquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, aminocarbonilalquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, hidroxialquil (C₁-C₆)carbonilamino, aminocarbonilamino, carboxiheterociclo (C₂-C₉)alcoxi, aminoheteroarilo C₂-C₉, heteroaril (C₂-C₉)amino, carboxiheteroaril (C₂-C₉)carbonilo, ureidoalquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil (C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilalcoxi C₁-C₆, aminocarbonilalcoxi C₁-C₆, o carboxialcoxi C₁-C₆.

Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen aquellos en los que R¹ es halo; a es 1 ó 2; Y es oxígeno; Z es oxígeno o NH; R² y R³ son metilo; R⁴ y R⁵ son hidrógeno; R² y R³ están en posición relativa trans; Y y R³ están en posición relativa trans; W es piridilo; b es 0, 1, ó 2; R⁶ se selecciona del grupo constituido por: halo, alquilo C₁-C₆, ciano, o alquil (C₁-C₆)carbonilo; c es 0; y R⁷ se selecciona del grupo constituido por: aminocarbonilo, alquil (C₁-C₆)sulfonilamino, alquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, aminocarbonilalquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, hidroxialquil (C₁-C₆)carbonilamino, aminocarbonilamino, carboxiheterociclo (C₂-C₉)alcoxi, aminoheteroarilo C₂-C₉, heteroaril (C₂-C₉)amino, carboxiheteroaril (C₂-C₉)carbonilo, ureidoalquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil (C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilalcoxi C₁-C₆, aminocarbonilalcoxi C₁-C₆, o carboxialcoxi C₁-C₆.

Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen aquellos en los que R¹ es halo; a es 1 ó 2; Y es oxígeno; Z es oxígeno; R² y R³ son metilo; R⁴ y R⁵ son hidrógeno; R² y R³ están en posición relativa trans; Y y R³ están en posición relativa trans; W es fenilo; b es 0, 1, ó 2; R⁶ se selecciona del grupo constituido por: halo, alquilo C₁-C₆, ciano, o alquil (C₁-C₆)carbonilo; c es 1; y R⁷ se selecciona del grupo constituido por:

alquil (C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilalcoxi C₁-C₆, heteroaril (C₂-C₉)aminocarbonilalcoxi C₁-C₆, alquil (C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo o carboxi.

Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen aquellos en los que R¹ es halo; a es 1 ó 2; Z es oxígeno o NH; Y es oxígeno; R² y R³ son metilo; R⁴ y R⁵ son hidrógeno; R² y R³ están en posición relativa trans; Y y R³ están en posición relativa trans; W es piridilo; b es 0, 1, ó 2; R⁶ se selecciona del grupo constituido por: halo, alquilo C₁-C₆, ciano, o alquil (C₁-C₆)carbonilo; c es 1; y R⁷ se selecciona del grupo constituido por: alquil (C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilalcoxi C₁-C₆, (heteroaril C₂-C₉)aminocarbonilalcoxi C₁-C₆, alquil (C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo o carboxi.

Los compuestos más preferidos de la fórmula I incluyen aquellos seleccionados del grupo constituido por:

2-(4-Clorofenoxi)-1-(4-fenoxipiperidin-1-il)etanona;

2-(4-Clorofenoxi)-1-[4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]etanona;

5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-2-oxoetoxi} benzamida;

(5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-2-oxoetoxi} fenil)urea;

5-Cloro-2-((2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-2-[4-(4-fluorofenoxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il]-2-oxoetoxi} benzamida;

Ácido (2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluorofenoxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il]-2-oxoetoxi} fenil)acético;

N-[(5-Cloro-2-((2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-2-[4-(4-fluorofenoxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il]-2-oxoetoxi} fenil)acetil]metanosulfonamida;

2-(5-Cloro-2-((2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-4-(4-fluorofenoxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il)-2-oxoetoxi} fenil)acetamida;

Ácido (5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-2-oxoetoxi} fenil)acético;

N-[(5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-2-oxoetoxi}fenil)acetil]-metanosulfonamida; y

5-Cloro-2-{2-[(2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-4-(4-fluorofenoxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il]-2-oxoetoxi}benzamida.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionado de enfermedades autoinmunitarias (tales como la artritis reumatoide, artritis de Takayasu, artritis soriásica, espondilitis anquilosante, diabetes tipo I (inicio reciente), lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Chrohn, neuritis óptica, soriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveitis, tiroiditis y vasculitis); fibrosis (por ejemplo fibrosis pulmonar (es decir fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar intersticial), fibrosis asociada a la nefropatía terminal, fibrosis provocada por radiación, fibrosis tubulointersticial, fibrosis subepitelial, escleroderma (esclerosis sistémica progresiva), fibrosis hepática (incluyendo la provocada por la hepatitis alcohólica o viral), cirrosis biliar primaria y secundaria); afecciones alérgicas (como asma, dermatitis de contacto y dermatitis atópica); inflamación pulmonar aguda y crónica (como bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome disneico agudo del adulto, síndrome disneico agudo del niño, alveolitis compleja inmunitaria); aterosclerosis; inflamación vascular que resulta del trasplante de tejidos o durante la reestenosis (incluyendo, pero sin limitación la reestenosis tras angioplastia y/o inserción de resortes intravasculares); otras afecciones agudas y crónicas inflamatorias (como inflamación sinovial provocada por artroscopia, hiperuremia, o trauma, osteoartritis, lesión por reperfusión de isquemia, glomerulonefritis, poliosis nasal, enteritis, enfermedad de Behcet, preeclampsia, liquen plano oral, síndrome de Guillian-Barré); rechazo agudo y/o crónico de trasplante (incluyendo el xenotrasplante); infectividad por VIH (uso de

correceptores); enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis); afecciones asociadas a la producción de leptina (tales como obesidad, caquexia, anorexia, diabetes tipo II, hiperlipidemia e hipergonadismo); enfermedad de Alzheimer; y secuelas asociadas a ciertos cánceres tales como el mieloma múltiple. Esta invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar o prevenir la metástasis del cáncer, incluyendo pero sin limitación el cáncer de mama. Esta invención se refiere también a una composición farmacéutica para prevenir la producción de metaloproteinasas y citocinas en los sitios de inflamación (incluyendo pero sin limitación MMP9, TNF, IL-1, e IL-6) ya sea directa o indirectamente (como consecuencia de la disminución de la infiltración celular) proporcionando así beneficios en enfermedades o afecciones ligadas a estas citocinas (tales como daños en tejidos articulares, hiperplasia, formación de cataratas y resorción ósea, insuficiencia hepática, síndrome de Kawasaki, infarto de miocardio, insuficiencia renal aguda, shock séptico; insuficiencia cardíaca congestiva, enfisema pulmonar o disnea asociada al mismo). Esta invención se refiere también a una composición farmacéutica para prevenir daños tisulares provocados por la inflamación inducida por agentes infecciosos (como la encefalomielitis o desmielinación inducidas por virus, inflamación vírica del pulmón o hígado (por ejemplo provocada por gripe o hepatitis), inflamación gastrointestinal (por ejemplo, la que resulta de la infección con *H. pylori*), inflamación que resulta de: meningitis bacteriana, VIH-1, VIH-2, VIH-3, citomegalovirus (CMV), adenovirus, virus Herpes (Herpes zoster y Herpes simplex), meningitis fúngica, enfermedad de lyme, malaria).

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse mediante la inhibición de la unión de las quimiocinas al receptor CCR1 en un mamífero,

preferiblemente un humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, efectiva en el tratamiento o prevención de tal trastorno o afección y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de tales trastornos y afecciones son los enumerados en el párrafo precedente.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionado de enfermedades autoinmunitarias (tales como la artritis reumatoide, artritis de Takayasu, artritis soriásica, espondilitis anquilosante, diabetes tipo I (inicio reciente), lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Chrohn, neuritis óptica, soriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveitis, tiroiditis y vasculitis); fibrosis (por ejemplo fibrosis pulmonar (es decir fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar intersticial), fibrosis asociada a la nefropatía terminal, fibrosis provocada por radiación, fibrosis tubulointersticial, fibrosis subepitelial, escleroderma (esclerosis sistémica progresiva), fibrosis hepática (incluyendo la provocada por la hepatitis alcohólica o viral), cirrosis biliar primaria y secundaria); afecciones alérgicas (como asma, dermatitis de contacto y dermatitis atópica); inflamación pulmonar aguda y crónica (como bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome disneico agudo del adulto, síndrome disneico agudo del niño, alveolitis compleja inmunitaria); aterosclerosis; inflamación vascular que resulta del trasplante de tejidos o durante la reestenosis (incluyendo, pero sin limitación la reestenosis tras angioplastia y/o inserción de resortes intravasculares); otras afecciones agudas y crónicas inflamatorias (como inflamación sinovial provocada por artroscopia, hiperuremia, o trauma, osteoartritis, lesión por reperfusión de isquemia, glomerulonefritis, poliosis nasal, enteritis, enfermedad de Behcet, preeclampsia, liquen plano oral, síndrome de Guillian-Barré); rechazo agudo y/o crónico de trasplante (incluyendo el xenotrasplante); infectividad por VIH (uso de

correceptores); enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis); afecciones asociadas a la producción de leptina (tales como obesidad, caquexia, anorexia, diabetes tipo II, hiperlipidemia e hipergonadismo); enfermedad de Alzheimer; y secuelas asociadas a ciertos cánceres tales como el mieloma múltiple. La presente invención se refiere también a un procedimiento para tratar o prevenir la metástasis del cáncer, incluyendo pero sin limitación el cáncer de mama. La presente invención se refiere también a un procedimiento para prevenir la producción de metaloproteinasas y citocinas en los sitios de inflamación (incluyendo pero sin limitación MMP9, TNF, IL-1, e IL-6) ya sea directa o indirectamente (como consecuencia de la disminución de la infiltración celular) proporcionando así beneficios en enfermedades o afecciones ligadas a estas citocinas (tales como daños en tejidos articulares, hiperplasia, formación de cataratas y resorción ósea, insuficiencia hepática, síndrome de Kawasaki, infarto de miocardio, insuficiencia renal aguda, shock séptico; insuficiencia cardíaca congestiva, enfisema pulmonar o disnea asociada al mismo).

La presente invención se refiere también a un procedimiento para prevenir los daños tisulares provocados por la inflamación inducida por agentes infecciosos (como la encefalomiелitis o desmielinación inducidas por virus, inflamación vírica del pulmón o hígado (por ejemplo provocada por gripe o hepatitis), inflamación gastrointestinal (por ejemplo, la que resulta de la infección con *H. pylori*), inflamación que resulta de: meningitis bacteriana, VIH-1, VIH-2, VIH-3, citomegalovirus (CMV), adenovirus, virus Herpes (Herpes zoster y Herpes simplex), meningitis fúngica, enfermedad de lyme, malaria).

La presente invención se refiere también a un procedimiento para tratar o prevenir un trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse mediante antagonismo del receptor CCR1 en un mamífero, preferiblemente un humano, que comprende la

administración a un mamífero que necesite tal tratamiento o prevención de una cantidad de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es efectiva en el tratamiento o prevención de tal trastorno o afección.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionado de enfermedades autoinmunitarias (tales como la artritis reumatoide, artritis de Takayasu, artritis soriásica, espondilitis anquilosante, diabetes tipo I (inicio reciente), lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Chrohn, neuritis óptica, soriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveitis, tiroiditis y vasculitis); fibrosis (por ejemplo fibrosis pulmonar (es decir fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar intersticial), fibrosis asociada a la nefropatía terminal, fibrosis provocada por radiación, fibrosis tubulointersticial, fibrosis subepitelial, escleroderma (esclerosis sistémica progresiva), fibrosis hepática (incluyendo la provocada por la hepatitis alcohólica o viral), cirrosis biliar primaria y secundaria); afecciones alérgicas (como asma, dermatitis de contacto y dermatitis atópica); inflamación pulmonar aguda y crónica (como bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome disneico agudo del adulto, síndrome disneico agudo del niño, alveolitis compleja inmunitaria); aterosclerosis; inflamación vascular que resulta del trasplante de tejidos o durante la reestenosis (incluyendo, pero sin limitación la reestenosis tras angioplastia y/o inserción de resortes intravasculares); otras afecciones agudas y crónicas inflamatorias (como inflamación sinovial provocada por artroscopia, hiperuremia, o trauma, osteoartritis, lesiones por reperfusión de isquemia, glomerulonefritis, poliosis nasal, enteritis, enfermedad de Behcet, preeclampsia, liquen plano oral, síndrome de Guillian-Barré); rechazo agudo y/o crónico de trasplante (incluyendo el xenotrasplante); infectividad por VIH (uso de correceptores); enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y

tuberculosis); afecciones asociadas a la producción de leptina (tales como obesidad, caquexia, anorexia, diabetes tipo II, hiperlipidemia e hipergonadismo); enfermedad de Alzheimer; y secuelas asociadas a ciertos cánceres tales como el mieloma múltiple. Las composiciones farmacéuticas de esta invención son también potencialmente útiles para el tratamiento o prevención de la metástasis del cáncer, incluyendo pero sin limitación el cáncer de mama. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden inhibir también la producción de metaloproteinasas y citocinas en los sitios de inflamación (incluyendo pero sin limitación MMP9, TNF, IL-1, e IL-6) ya sea directa o indirectamente (como consecuencia de la disminución de la infiltración celular) proporcionando así beneficios en enfermedades o afecciones ligadas a estas citocinas (tales como daños en tejidos articulares, hiperplasia, formación de cataratas y resorción ósea, insuficiencia hepática, síndrome de Kawasaki, infarto de miocardio, insuficiencia renal aguda, shock séptico; insuficiencia cardíaca congestiva, enfisema pulmonar o disnea asociada al mismo). Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden prevenir también los daños tisulares provocados por la inflamación inducida por agentes infecciosos (como la encefalomiелitis o desmielinación inducidas por virus, inflamación vírica del pulmón o hígado (por ejemplo provocada por gripe o hepatitis), inflamación gastrointestinal (por ejemplo, la que resulta de la infección con *H. pylori*), inflamación que resulta de: meningitis bacteriana, VIH-1, VIH-2, VIH-3, citomegalovirus (CMV), adenovirus, virus Herpes (Herpes zoster y Herpes simplex), meningitis fúngica, enfermedad de Lyme, malaria) en un mamífero, preferiblemente un humano, que comprende una cantidad efectiva como antagonista del receptor CCR1 de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para

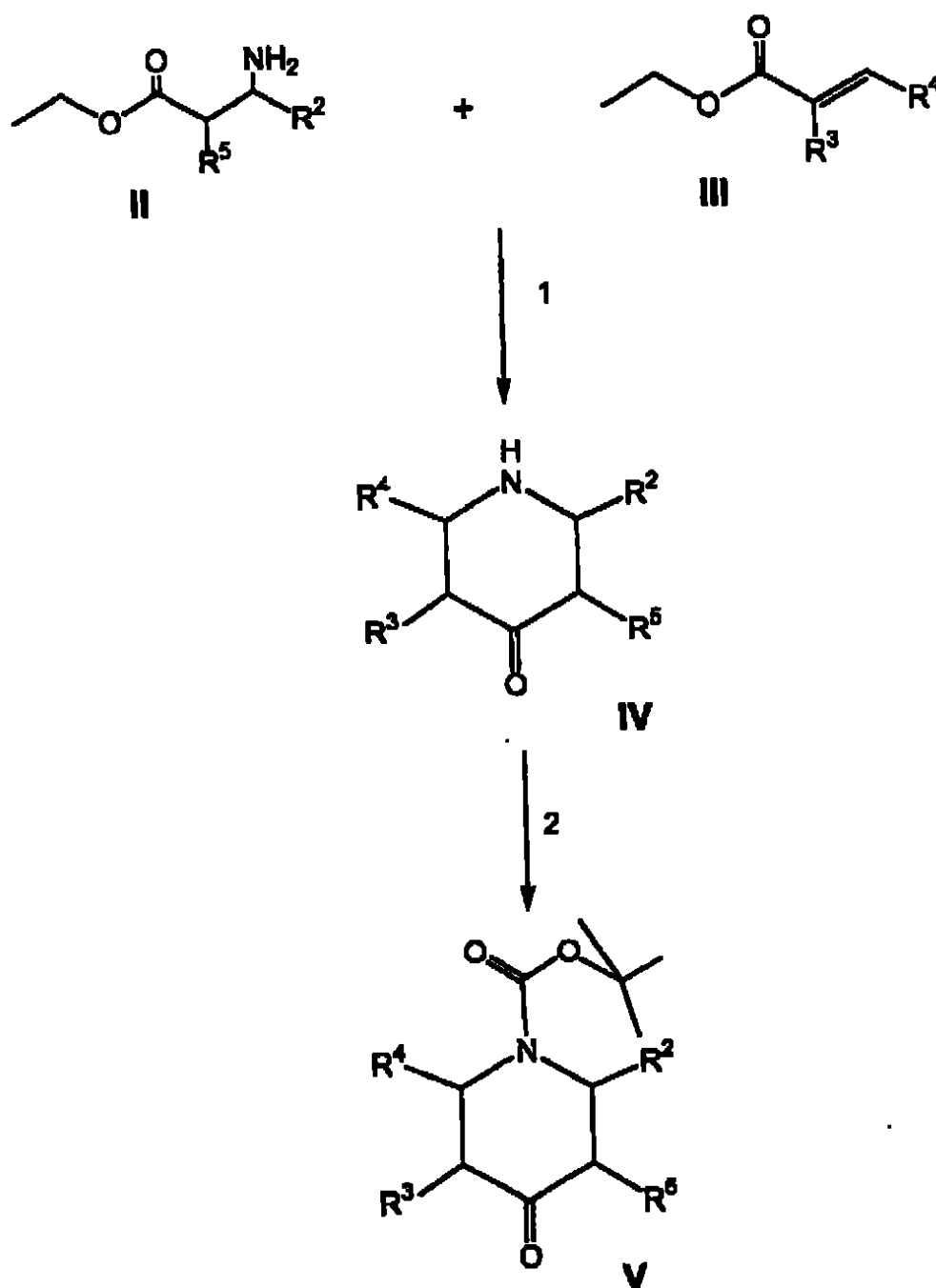
tratar o prevenir un trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse mediante antagonismo del receptor CCR1 en un mamífero, preferiblemente un humano, que comprende una cantidad efectiva como antagonista del receptor CCR1 de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

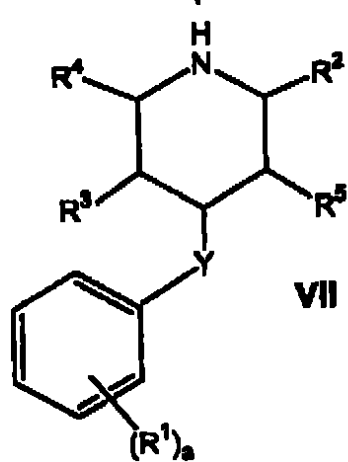
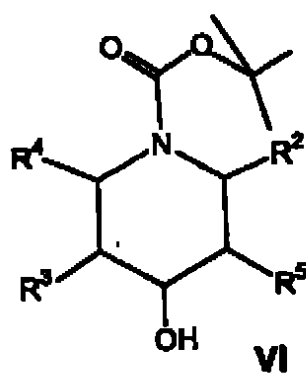
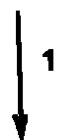
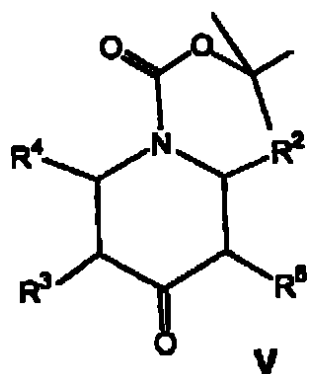
La presente invención se refiere también a un procedimiento para tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionado de enfermedades autoinmunitarias (tales como la artritis reumatoide, artritis de Takayasu, artritis soriásica, espondilitis anquilosante, diabetes tipo I (inicio reciente), lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Chrohn, neuritis óptica, soriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveitis, tiroiditis y vasculitis); fibrosis (por ejemplo fibrosis pulmonar (es decir fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar intersticial), fibrosis asociada a la nefropatía terminal, fibrosis provocada por radiación, fibrosis tubulointersticial, fibrosis subepitelial, escleroderma (esclerosis sistémica progresiva), fibrosis hepática (incluyendo la provocada por la hepatitis alcohólica o viral), cirrosis biliar primaria y secundaria); afecciones alérgicas (como asma, dermatitis de contacto y dermatitis atópica); inflamación pulmonar aguda y crónica (como bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome disneico agudo del adulto, síndrome disneico agudo del niño, alveolitis compleja inmunitaria); aterosclerosis; inflamación vascular que resulta del trasplante de tejidos o durante la reestenosis (incluyendo, pero sin limitación la reestenosis tras angioplastia y/o inserción de resortes intravasculares); otras afecciones agudas y crónicas inflamatorias (como inflamación sinovial provocada por artroscopia, hiperuremia, o trauma, osteoartritis, lesión por reperfusión de isquemia, glomerulonefritis, poliosis nasal, enteritis, enfermedad de Behcet, preeclampsia, liquen plano oral, síndrome de Guillian-Barré); rechazo agudo y/o

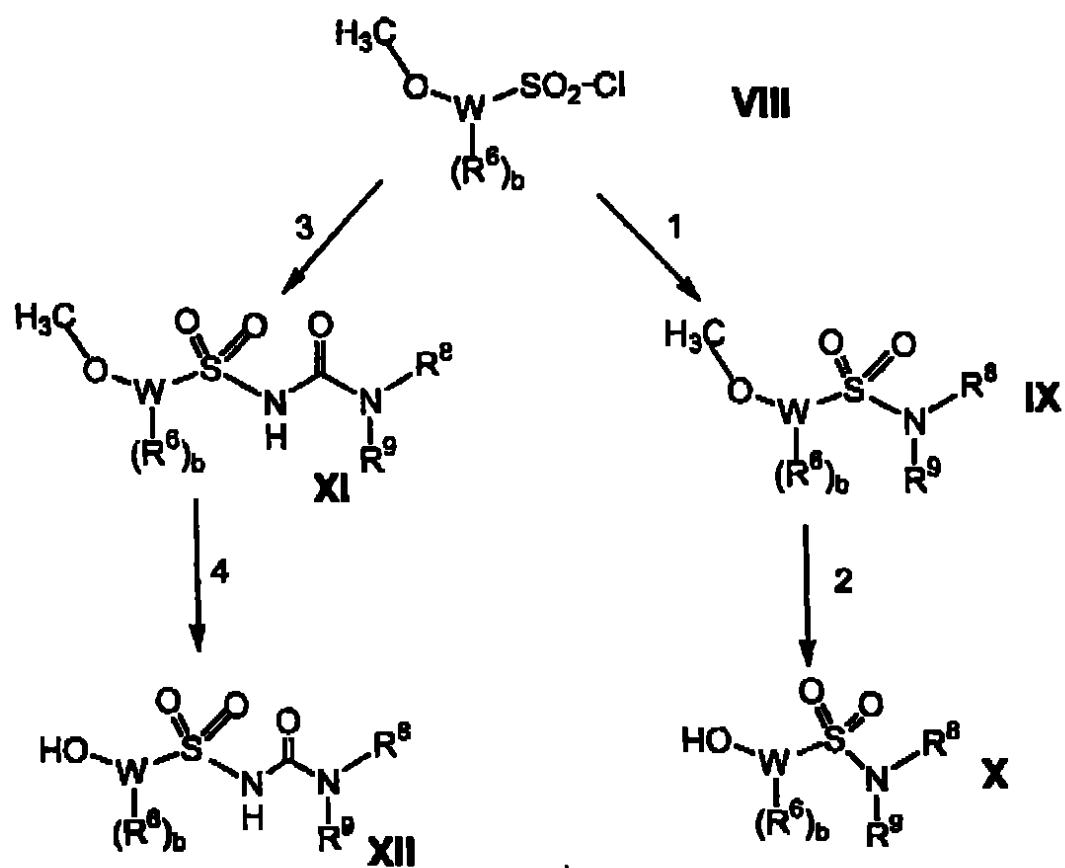
crónico de trasplante (incluyendo el xenotrasplante); infectividad por VIH (uso de correceptores); enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis); afecciones asociadas a la producción de leptina (tales como obesidad, caquexia, anorexia, diabetes tipo II, hiperlipidemia e hipergonadismo); enfermedad de Alzheimer; secuelas asociadas a ciertos cánceres tales como el mieloma múltiple; metástasis del cáncer, incluyendo pero sin limitación el cáncer de mama; la producción de metaloproteinasas y citocinas en los sitios de inflamación (incluyendo pero sin limitación MMP9, TNF, IL-1, e IL-6) ya sea directa o indirectamente (como consecuencia de la disminución de la infiltración celular) proporcionando así beneficios en enfermedades o afecciones ligadas a estas citocinas (tales como daños en tejidos articulares, hiperplasia, formación de cataratas y resorción ósea, insuficiencia hepática, síndrome de Kawasaki, infarto de miocardio, insuficiencia renal aguda, shock séptico; insuficiencia cardíaca congestiva, enfisema pulmonar o disnea asociada al mismo); daños tisulares provocados por la inflamación inducida por agentes infecciosos (como la encefalomielitis o desmielinación inducidas por virus, inflamación vírica del pulmón o hígado (por ejemplo provocada por gripe o hepatitis), inflamación gastrointestinal (por ejemplo, la que resulta de la infección con *H. pylori*), inflamación que resulta de: meningitis bacteriana, VIH-1, VIH-2, VIH-3, citomegalovirus (CMV), adenovirus, virus Herpes (Herpes zoster y Herpes simplex), meningitis fúngica, enfermedad de Lyme, malaria) en un mamífero, preferiblemente un humano, que comprende la administración a un mamífero que necesite tal tratamiento o prevención de una cantidad efectiva como antagonista del receptor CCR1 de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

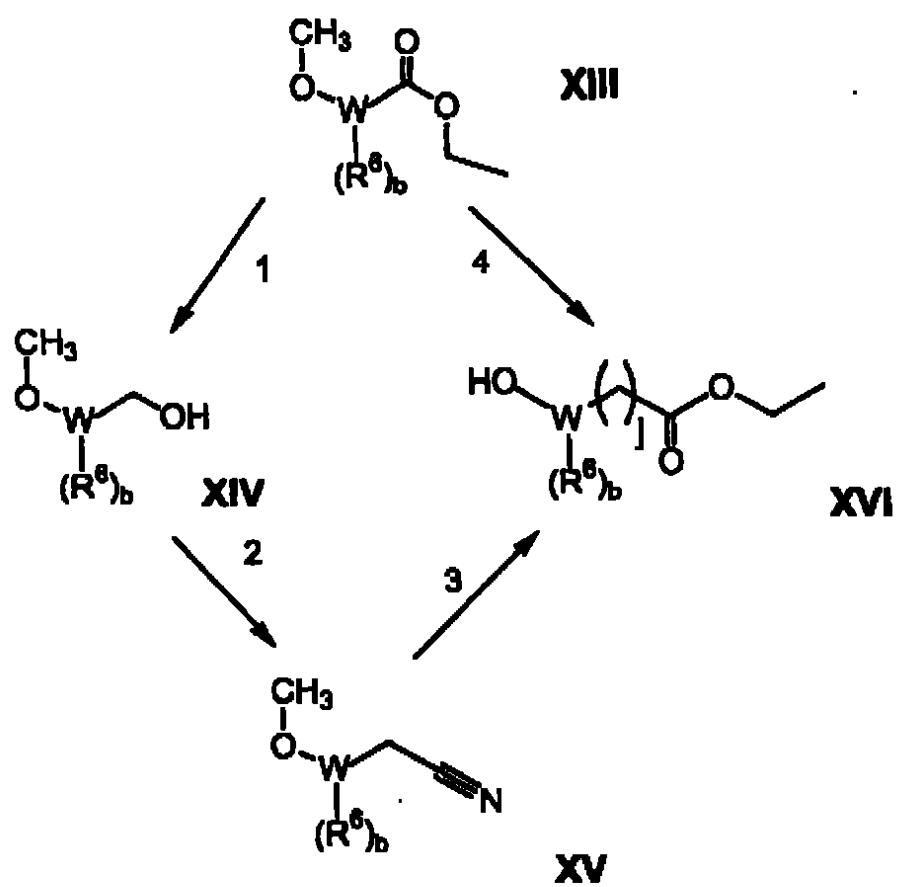
Descripción detallada de la invención

PREPARACIÓN A

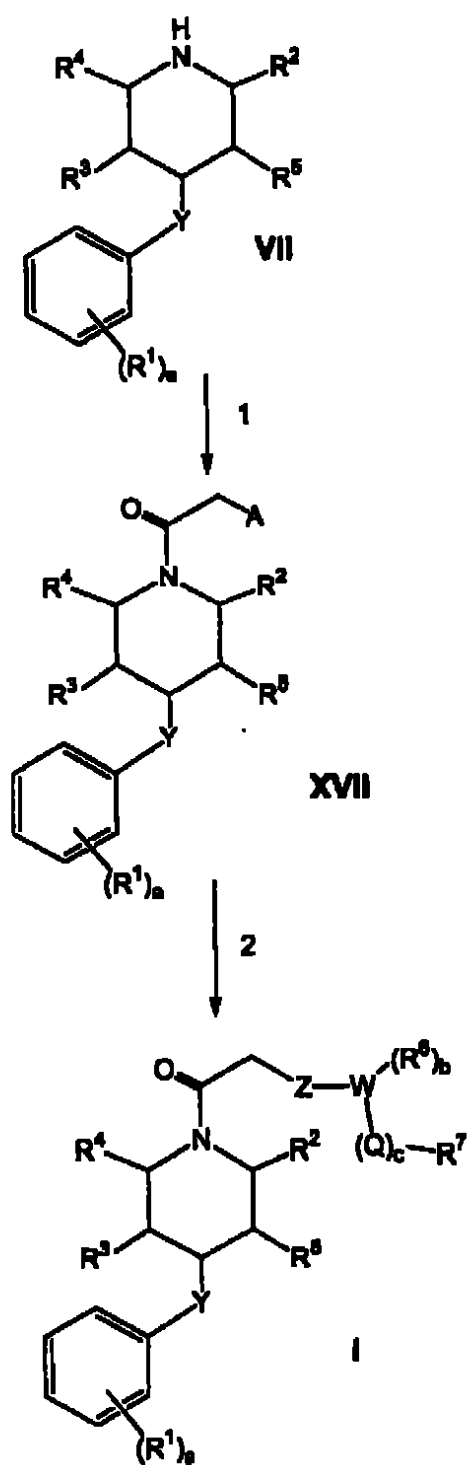


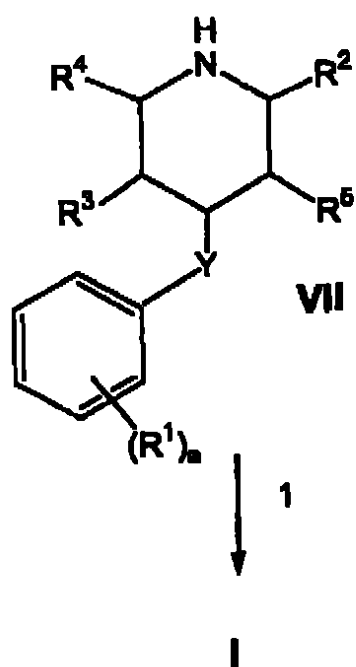
PREPARACIÓN B

PREPARACIÓN C

PREPARACIÓN D

ESQUEMA 1

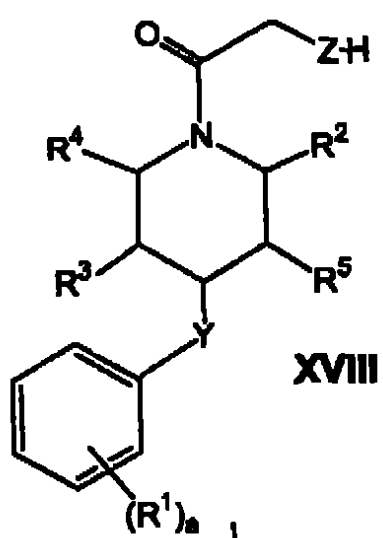
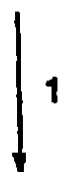


ESQUEMA 2

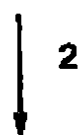
24

ESQUEMA 3

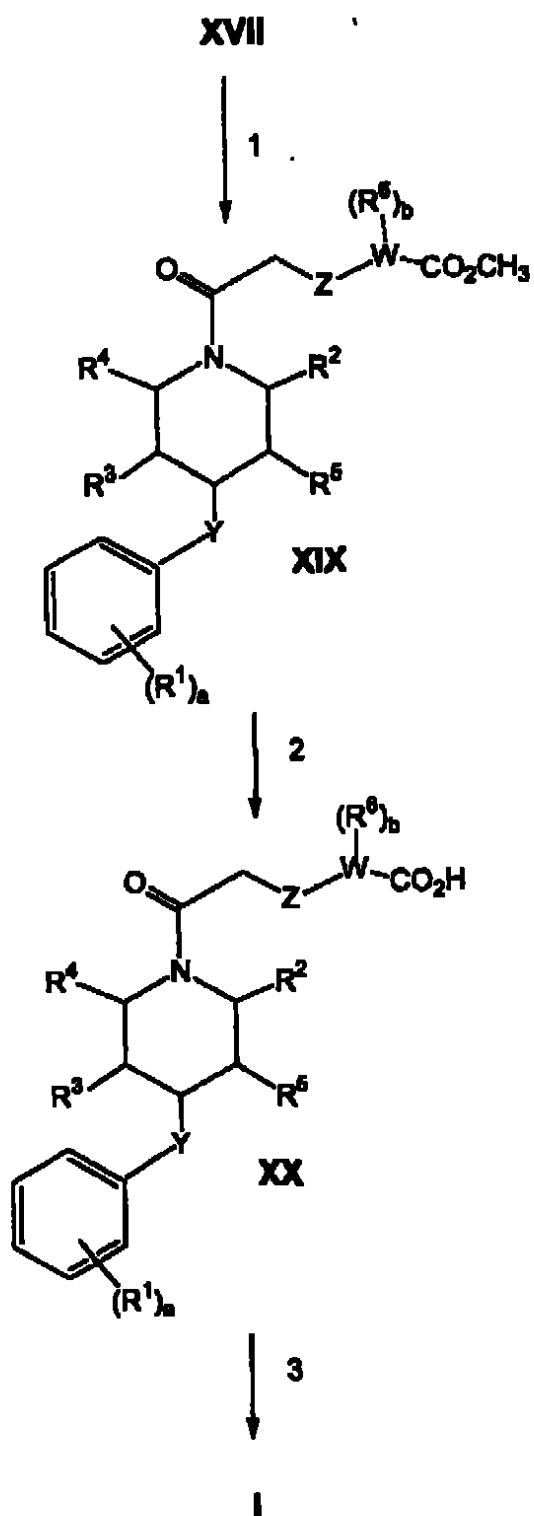
VII



XVIII

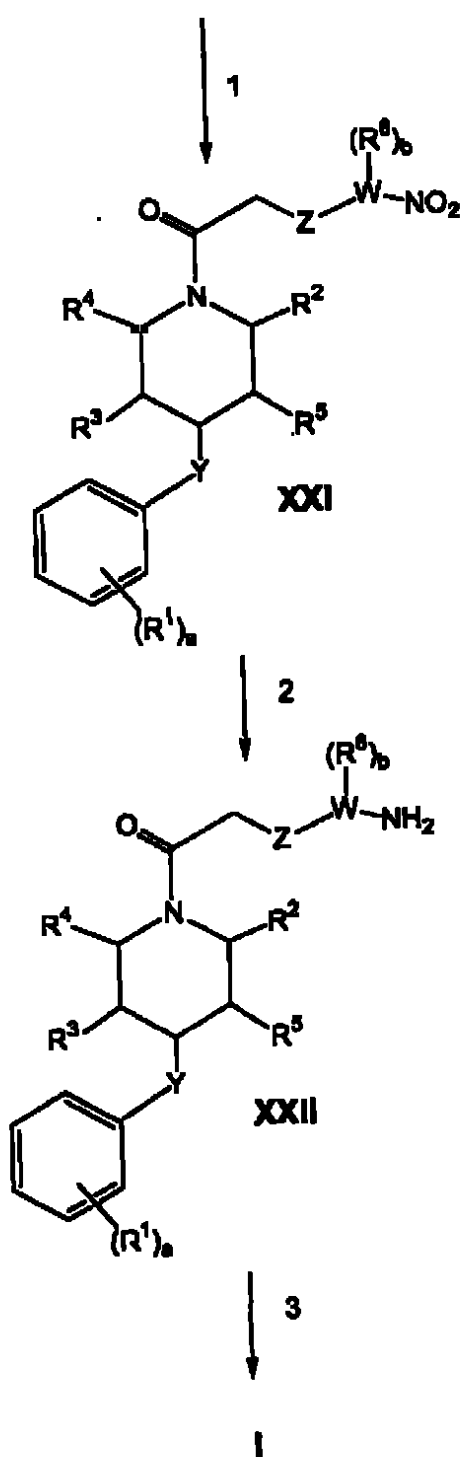


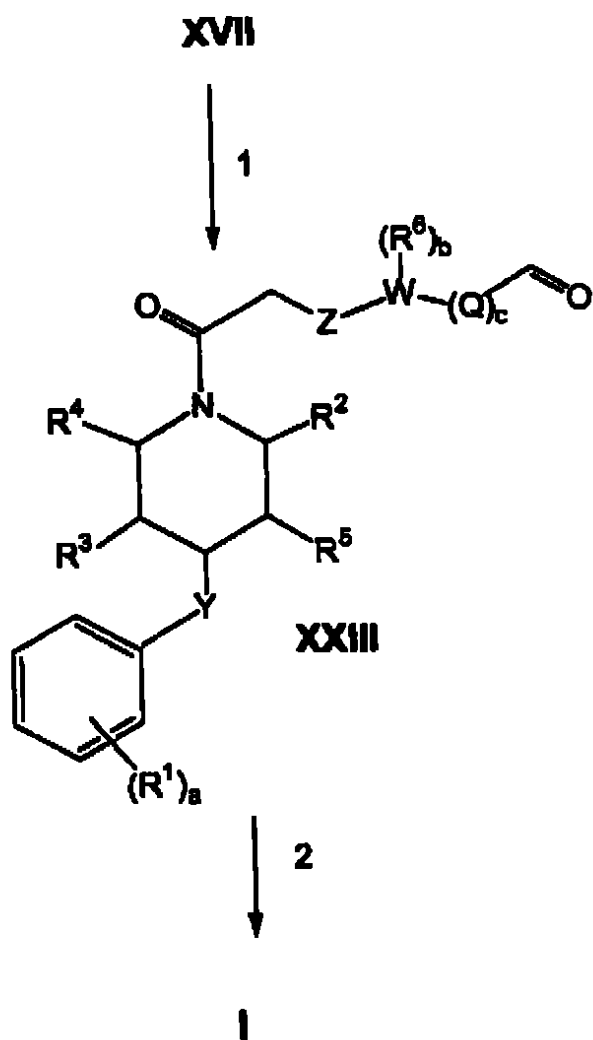
I

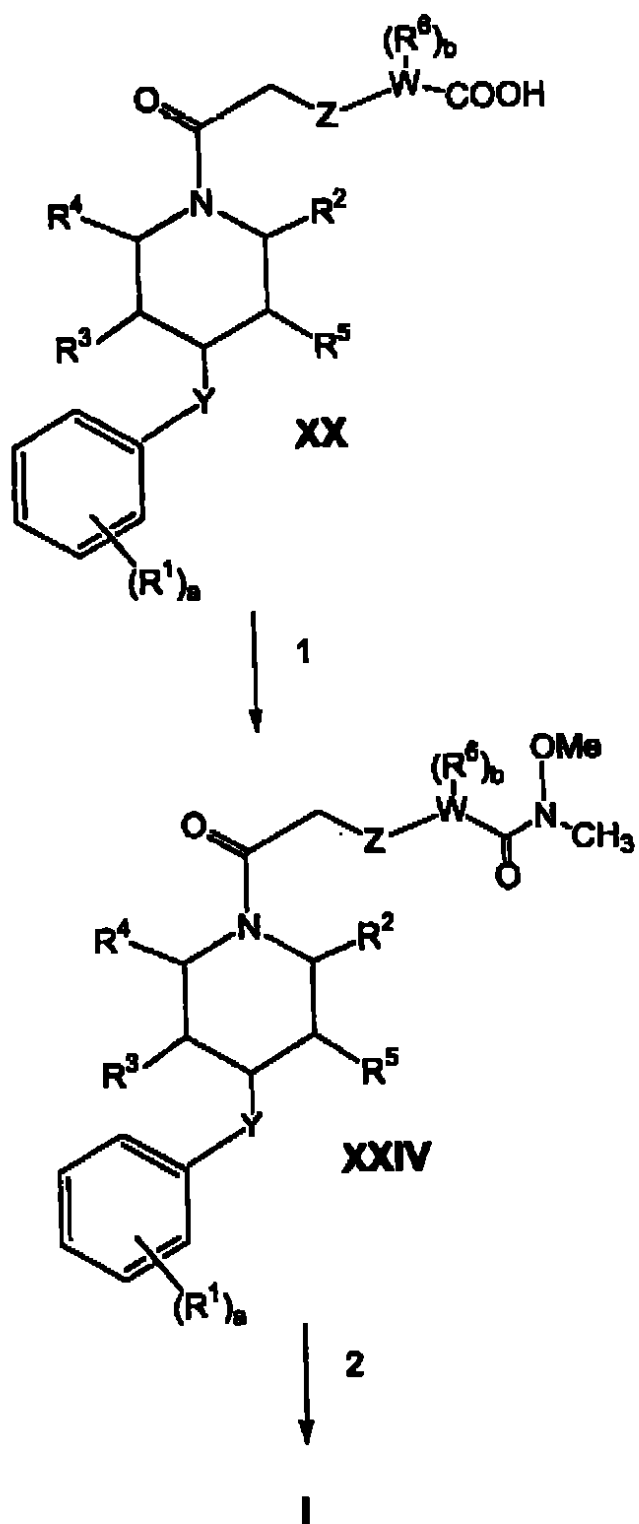
ESQUEMA 4

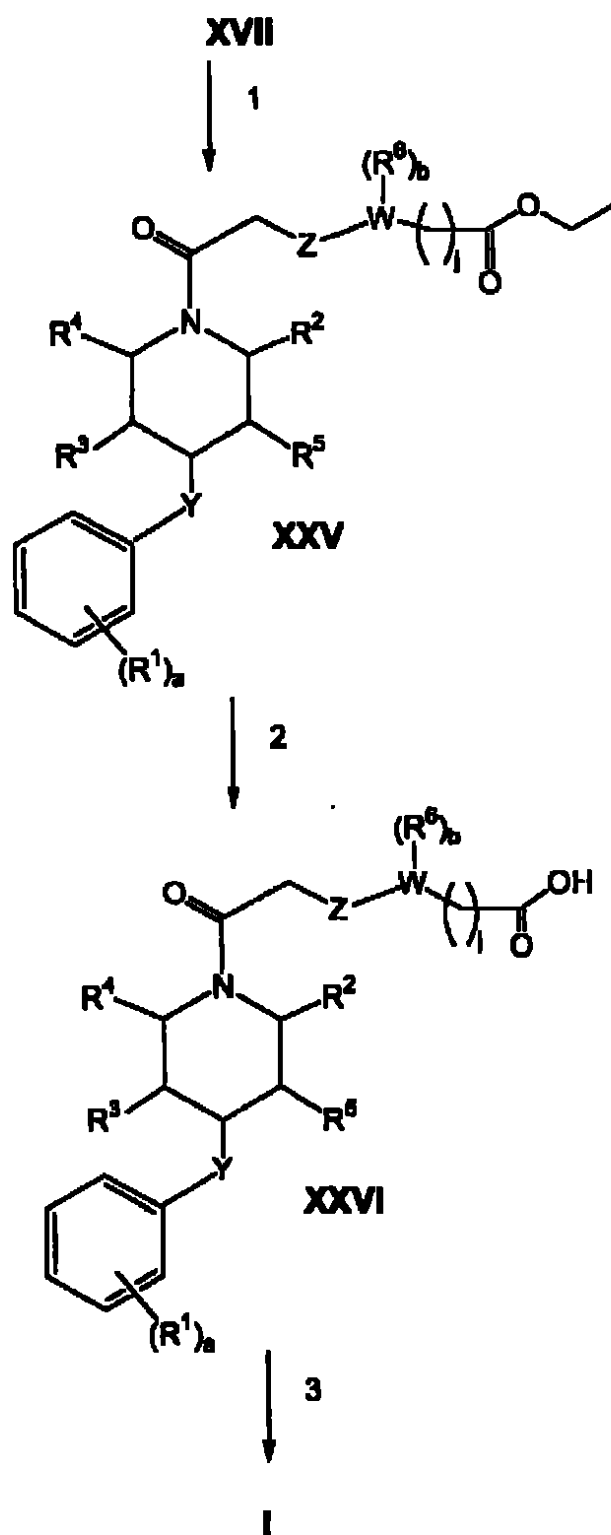
ESQUEMA 5

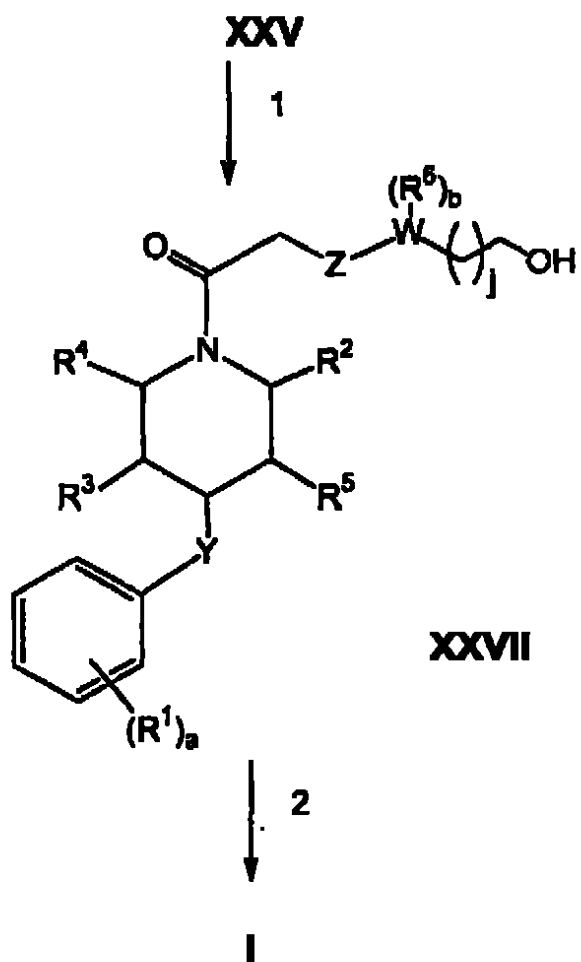
XVII



ESQUEMA 6

ESQUEMA 7

ESQUEMA 8

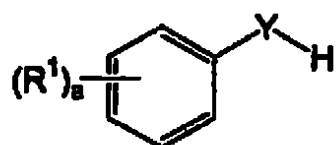
ESQUEMA 9

En la reacción 1 de la Preparación A, el compuesto de fórmula II se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula IV tratando II con un compuesto de fórmula III en presencia de una base, tal como metóxido sódico, y calor.

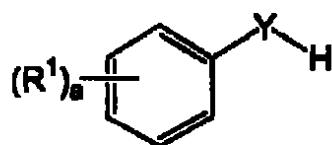
En la reacción 2 de la Preparación A, el compuesto de fórmula IV se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula V mediante reacción con éster di-terc-butílico del ácido carbónico en presencia de una base, tal como hidróxido sódico, a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo entre 5 horas y 15 horas, preferiblemente aproximadamente 12 horas.

En la reacción 1 de la Preparación B el compuesto de fórmula V, que está disponible en el mercado o se ha preparado de acuerdo con las Preparaciones A, se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula VI mediante reacción con un agente reductor, tal como L-selectrida, en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano, para dar una mezcla diastereo isimérica de alcoholes, que se separan en esta fase mediante cromatografía en gel de sílice.

En la reacción 2 de la Preparación B el alcohol deseado se convierte después en el compuesto correspondiente de fórmula VII tratando el alcohol VI con trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo en presencia de un nucleófilo de fórmula:



en el que Y es oxígeno y a es 1, 2, 3, 4, ó 5. Finalmente, el grupo protector BOC resultante en el ariléter se elimina con ácido trifluoroacético en un disolvente aprótico, tal como cloruro de metileno, para dar el compuesto correspondiente de fórmula VII. En el caso de que Y es NH, se trata un compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula:



en el que Y es NH y a es 1, 2, 3, 4, ó 5, en presencia de un agente reductor, tal como cianoborohidruro sódico, en presencia de un disolvente aprótico polar, tal como dicloroetano. La desprotección con ácido trifluoroacético da el compuesto correspondiente de fórmula VII.

En la reacción 1 de la Preparación C, el compuesto de fórmula VIII se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula IX haciendo reaccionar VIII con una amina apropiada de fórmula HNR^8R^9 , en la que R^8 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente de un grupo, que incluye pero sin limitación, hidrógeno, un heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_9$, o un grupo heteroarilo $\text{C}_2\text{-C}_9$ que contienen nitrógeno, o un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido, o R^{18} y R^{19} se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_9$ o un grupo heteroarilo $\text{C}_2\text{-C}_9$, en presencia de un disolvente aprótico polar, tal como cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 24 horas, preferiblemente aproximadamente 12 horas.

En la reacción 2 de la Preparación C, el compuesto de fórmula IX se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula X mediante reacción de IX con tiofenol en presencia de una base, tal como hidruro sódico, y un disolvente aprótico polar, tal como dimetilformamida. La reacción se calienta a reflujo durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 10 horas, preferiblemente aproximadamente 4 horas.

En la reacción 3 de la Preparación C, el compuesto de fórmula VIII se convierte

en el compuesto correspondiente de fórmula XI mediante reacción de VIII con cianato sódico en presencia de piridina y un disolvente aprótico polar, tal como acetonitrilo. La reacción se agita, a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 2 horas y aproximadamente 18 horas, preferiblemente aproximadamente 10 horas. Después se añade una amina apropiada de fórmula HNR^8R^9 , en la que R^8 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente de un grupo, que incluye pero sin limitación, hidrógeno, un heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_9$ o un grupo heteroarilo $\text{C}_2\text{-C}_9$ que contienen nitrógeno, o un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido, o R^{18} y R^{19} se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_9$ o un grupo heteroarilo $\text{C}_2\text{-C}_9$, y la mezcla de reacción así formada se agita, a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 24 horas, preferiblemente aproximadamente 8 horas.

En la reacción 4 de la Preparación C, el compuesto de fórmula XI se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula XII de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la reacción 2 de la Preparación C.

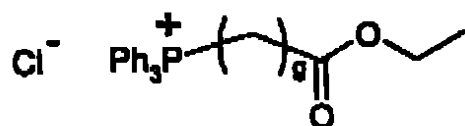
En la reacción 1 de la Preparación D el compuesto de fórmula XIII se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula XIV mediante tratamiento con un agente reductor, tal como hidruro de litio y aluminio, en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante un periodo de tiempo de entre 1 hora y 6 horas, preferiblemente aproximadamente 2 horas.

En la reacción 2 de la Preparación D el compuesto de fórmula XIV se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula XV mediante tratamiento primero con un agente activante como cloruro de sulfonilo, en presencia de un disolvente aprótico, tal como cloroformo. La reacción se calienta a reflujo, durante un periodo de tiempo entre

aproximadamente 1 hora y aproximadamente 10 horas, preferiblemente aproximadamente 3 horas. El cloruro de alquilo resultante se trata después con una fuente de cianuro, tal como cianuro potásico, en presencia de un disolvente aprótico, tal como acetonitrilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 10 horas, preferiblemente aproximadamente 3 horas.

En la reacción 3 de la Preparación D el compuesto de fórmula XV se convierte en el compuesto de fórmula XVI, en el que j es 1, primero tratando XV con base, tal como hidróxido potásico en agua. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 10 horas, preferiblemente aproximadamente 6 horas. El ácido carboxílico resultante se trata con ácido, tal como bromuro de hidrógeno acuoso al 47% para producir el fenol desprotegido. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 10 horas y aproximadamente 30 horas, preferiblemente aproximadamente 24 horas. El fenol desprotegido se convierte finalmente en el compuesto correspondiente de fórmula XVI, en el que j es 1, mediante reflujo en etanol en presencia de un ácido, tal como ácido sulfúrico, durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 16 horas, preferiblemente aproximadamente 12 horas.

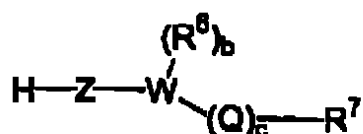
En la reacción 4 de la Preparación D el compuesto de fórmula XIII se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula XVI, en el que j es 2 ó 3, primero tratando el éster con un agente reductor, tal como hidruro de diisobutilaluminio, en presencia de un disolvente aprótico, tal como tolueno. El aldehído resultante se trata con un iluro de fosfonio derivado de la sal fosfonio del fórmula



en la que g es 1 ó 2, en presencia de un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano. La reacción se calienta a reflujo durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 16 horas, preferiblemente aproximadamente 10 horas. Después se reduce la olefina resultante agitando en una presión positiva de hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como hidróxido de paladio sobre carbono al 20%, en presencia de un disolvente prótico como etanol. El éter metílico se desprotege de acuerdo con el procedimiento descrito para la reacción 3 de la preparación D.

En la reacción 1 del Esquema 1, el compuesto de fórmula VII se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula XVII mediante reacción de VII con un compuesto de fórmula, $\text{A}-(\text{C}=\text{O})-(\text{CH}_2)-\text{A}$, en el que A es cloro o bromo, en presencia de una base, tal como trietilamina, y un disolvente aprótico polar, tal como cloruro de metileno. La reacción se agita a una temperatura entre aproximadamente -10°C a aproximadamente 10°C , durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 90 minutos, preferiblemente aproximadamente 30 minutos.

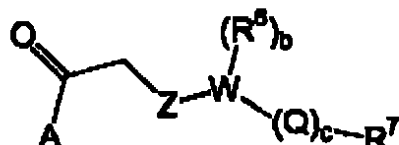
En la reacción 2 del Esquema 1, el compuesto de fórmula XVII se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula I mediante reacción de XVII con un compuesto de fórmula



en el que Z es oxígeno, que está disponible en el mercado o se prepara de acuerdo con las preparaciones D y E, en presencia de carbonato potásico, yoduro

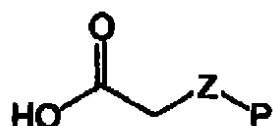
potásico y un disolvente aprótico, tal como butanona. La reacción se calienta a reflujo durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 8 horas, preferiblemente aproximadamente 6 horas.

En la reacción 1 del Esquema 2, el compuesto de fórmula VII se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula I mediante reacción de VII con un compuesto de fórmula



en el que A es cloro o bromo, en presencia de una base, tal como trietilamina, y un disolvente polar aprótico, tal como cloruro de metileno. La reacción se agita a una temperatura entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 10°C , durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 90 minutos, preferiblemente aproximadamente 30 minutos.

En la reacción 1 del Esquema 3, el compuesto de fórmula VII se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula XVIII mediante reacción de VII con un ácido carboxílico de fórmula:



en el que Z-P es $\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{CH}_3$ o $-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{tBu}$, en presencia de 4-dimetilaminopiridina, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimina y un disolvente polar aprótico, tal como cloruro de metileno. En el caso en el que Z-P es $\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{CH}_3$ después el acetato resultante se trata con una base como hidróxido de litio en un disolvente prótico como una mezcla de tetrahidrofurano, agua y metanol, para dar un

compuesto de fórmula XVIII. En el caso en el que Z es -NH-(C=O)-O-tBu, la amida resultante se trata con un ácido, tal como ácido trifluoroacético, en un disolvente aprótico como diclorometano para dar el compuesto de fórmula XVIII.

En la reacción 2 del Esquema 3, el compuesto de fórmula XVIII en el que Z es oxígeno, o NH, se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula I en el que W es un grupo heteroaril C₂-C₉, mediante reacción con un compuesto de fórmula Hal-W, en el que Hal es cloro o bromo y W es un grupo heteroarilo con funciones apropiadas, en presencia de una base, tal como hidruro sódico, en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano.

En la reacción 1 del Esquema 4, el compuesto de fórmula XVII se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula XIX de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la reacción 2 del Esquema 1.

En la reacción 2 del Esquema 4, el compuesto de fórmula XIX se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula XX mediante reacción de XIX con monohidrato de hidróxido de litio en presencia de metanol, tetrahidrofurano y agua. La mezcla de reacción se agita hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente.

En la reacción 3 del Esquema 4, el compuesto de fórmula XX se convierte en la amida correspondiente o acilsulfonamida de fórmula I, mediante reacción de XX con una amina o sulfonamida apropiada en presencia de 4-dimetilaminopiridina, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimina y un disolvente polar aprótico, tal como cloruro de metileno. La mezcla de reacción resultante se agita hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente.

En la reacción 1 del Esquema 5, el compuesto de fórmula XVII se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula XXI de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la reacción 2 del Esquema 1.

En la reacción 2 del Esquema 5, el compuesto de fórmula XXI se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula XXII por hidrogenación de XXI en presencia de un catalizador, como platino sobre carbono, y un disolvente polar prótico, tal como etanol. La reacción se realiza en presión positiva de gas hidrógeno entre aproximadamente 206,85 kPa y aproximadamente 275,8 kPa, preferiblemente aproximadamente 241,33 kPa, durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 1 hora, preferiblemente 30 minutos.

En la reacción 3 del Esquema 5, el compuesto de fórmula XXII se convierte en la urea correspondiente de fórmula I, primero haciendo reaccionar XXII con cloroformiato de 4-nitrofenilo en presencia de una base, tal como piridina, y un disolvente polar aprótico, tal como cloruro de metileno, seguido de la reacción del intermedio así formado con una amina apropiada. La mezcla de reacción, así formada, se deja agitar hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. Para formar las sulfonamidas de fórmula I, el compuesto de fórmula XXII se hace reaccionar con un cloruro de sulfonilo apropiado en presencia de una base, tal como trietilamina, y un disolvente polar aprótico, tal como cloruro de metileno. La reacción se agita hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. Para preparar cianoguanidinas de fórmula I, el compuesto de fórmula XXII se trata primero con hidruro sódico en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano, seguido de la reacción del intermedio así formado con N-cianoditioiminocarbonato de dimetilo. La mezcla de reacción resultante se calienta a reflujo hasta la mañana siguiente. Después se hace reaccionar el intermedio N-ciano-S-metil-isotiurea con una amina apropiada, en presencia de un disolvente polar prótico, tal como metanol, para formar la cianoguanidina de fórmula I. Para la preparación de amidas de fórmula I, se hace reaccionar el compuesto de fórmula XXII con un ácido apropiado en presencia N-metilmorfolina, hexafluorostato de O-

benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio y un disolvente polar aprótico, tal como cloruro de metileno, para formar la amida de fórmula I. Para la formación de aminas secundarias, el compuesto de fórmula XXII se hace reaccionar con un aldehído apropiado en presencia de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico, en presencia de un disolvente polar, tal como metanol.

En la reacción 1 del Esquema 6, el compuesto de fórmula XVII se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula XXIII, de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la reacción 2 del esquema 1.

En la reacción 2 del Esquema 6, el compuesto de fórmula XXIII se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula I haciendo reaccionar XXIII con una amina apropiada en presencia de una solución de dicloroetano/ácido acético en una relación 10:1. La mezcla de reacción se agita, a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 2 horas, preferiblemente aproximadamente 1 hora. Después se añade a la mezcla un agente reductor, tal como cianoborohidruro sódico y se deja agitar la reacción hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. Si la amina así formada es secundaria, el compuesto de fórmula I puede hacerse reaccionar adicionalmente de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la reacción 3 del Esquema 5, para dar ureas, sulfonamidas, cianoguanidinas, o amidas.

En la reacción 1 del Esquema 7, el compuesto ácido de fórmula XX se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula XXIV tratando XX con cloruro de tionilo puro o en un disolvente aprótico, a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 24 horas, preferiblemente 1 hora. El cloruro de ácido así formado se disuelve en un disolvente aprótico polar con un compuesto de fórmula $(\text{H}_3\text{CO})(\text{H}_3\text{C})\text{NH}\cdot\text{HCl}$, en presencia de una base amina, tal como

trietilamina. La mezcla de reacción se agita, a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 48 horas, preferiblemente aproximadamente 12 horas.

En la reacción 2 del Esquema 7, el compuesto de amida de fórmula XXIV se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula I haciendo reaccionar XXIV con un reactivo heteroaril (C_2-C_9)lítico en presencia de un disolvente polar aprótico a una temperatura entre aproximadamente -100°C a temperatura ambiente, preferiblemente aproximadamente -78°C . La mezcla de reacción resultante se agita durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 24 horas, preferiblemente aproximadamente 12 horas, a una temperatura entre aproximadamente -78°C a aproximadamente 50°C , preferiblemente aproximadamente 20°C .

En la reacción 1 del Esquema 8, el compuesto de fórmula XVII se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula XXV, en el que j es 1, 2, ó 3, de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la reacción 2 del Esquema 1.

En la reacción 2 del Esquema 8, el compuesto de fórmula XXV, en el que j es 1, 2, ó 3, se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula XXVI, en el que j es 1, 2, ó 3, de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la reacción 2 del Esquema 4.

En la reacción 3 del Esquema 8, el compuesto de fórmula XXVI, en el que j es 1, 2, ó 3, se convierte en la amida o acilsulfonamida correspondiente de fórmula I, en la que j es 1, 2, ó 3, tratando con una amina o sulfonamida apropiada de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la reacción 3 del Esquema 4. El compuesto de fórmula XXVI, en el que j es 1, 2, ó 3, se convierte en otros compuestos de fórmula I de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para el Esquema 7.

En la reacción 1 del Esquema 9, el compuesto de fórmula XXV, en el que j es 0,

1, 2, ó 3, se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula XXVII, en el que j es 0, 1, 2, ó 3, haciendolo reaccionar un agente reductor, tal como borohidruro sódico, en un disolvente prótico, tal como alcohol terc-butílico.

En la reacción 2 del Esquema 9, el compuesto de fórmula XXVII, en el que j es 0, 1, 2, ó 3, se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula I, tratando primero con cloruro de tionilo, en presencia de un disolvente aprótico, tal como cloroformo. La reacción se calienta a reflujo, durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 10 horas, preferiblemente aproximadamente 3 horas. El cloruro de alquilo resultante se trata después con sulfito sódico en un disolvente polar prótico, tal como etanol y agua, y se calienta a una temperatura entre 90°C y 150°C, preferiblemente aproximadamente 110°C, durante un periodo de tiempo entre 10 horas y 20 horas, preferiblemente 12 horas. Para preparar sulfonamidas de fórmula I, el sulfonato resultante se trata con pentacloruro fosforoso en un disolvente aprótico, tal como tolueno, a una temperatura entre ambiente y la de reflujo, preferiblemente a temperatura de reflujo, durante un periodo de tiempo entre 1 hora y 8 horas, preferiblemente 3 horas para dar el cloruro de sulfonilo correspondiente. Después, se hace reaccionar el cloruro de sulfonilo con una amina apropiada en un disolvente aprótico polar, tal como tetrahidrofurano, a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo entre 3 horas y 24 horas, preferiblemente 12 horas. La sulfonamida puede llevarse a dar acilsulfonamidas de fórmula I tratándola con un cloruro de ácido en presencia de base, tal como trietilamina, en un disolvente aprótico, tal como diclorometano, a temperatura ambiente.

A no ser que se indique lo contrario, la presión de cada una de las reacciones anteriores no es crítica. Generalmente, las reacciones se llevan a cabo a una presión de aproximadamente una a aproximadamente tres atmósferas, preferiblemente a presión

ambiente (aproximadamente una atmósfera).

Los compuestos de fórmula I que son de naturaleza básica pueden formar una amplia variedad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque tales sales deben ser farmacéuticamente aceptables para su administración a animales, es a menudo deseable en la práctica aislar inicialmente un compuesto de fórmula I de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente inaceptable y después simplemente convertirla en el compuesto de base libre mediante tratamiento con un reactivo alcalino, y subsiguientemente convertir la base libre en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de esta invención se preparan fácilmente mediante tratamiento del compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado tal como metanol o etanol. Tras la cuidadosa evaporación del disolvente, se obtiene una sal sólida.

Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de esta invención son aquellos que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, lactato, citrato o citrato ácido, tartrato o bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilenbis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

Aquellos compuestos de fórmula I que son también de naturaleza ácida, pueden formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de tales sales incluyen las sales de metales alcalinos o metales alcalino térreos y en particular, las sales de sodio y potasio. Estas sales se preparan todas mediante

técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como reactivos para preparar las sales básicas farmacéuticamente aceptables de esta invención son aquellas que forman sales básicas no tóxicas con los compuestos ácidos de fórmula I descritos en el presente documento. Estas sales básicas no tóxicas incluyen las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables como sodio, potasio, calcio y magnesio, etc. Estas sales pueden prepararse fácilmente tratando los compuestos ácidos correspondientes con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados, y después evaporando la solución resultante a sequedad, preferiblemente a presión reducida. De forma alternativa, pueden prepararse también mezclando soluciones alcanólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino desecado, y después evaporando la solución resultante a sequedad del mismo modo que anteriormente. En cualquiera de los dos casos, se emplean preferiblemente cantidades estequiométricas de los reactivos para asegurarse de que se completa la reacción y rendimientos máximos de producto.

La presente invención se refiere también a compuestos de fórmula I en los que cualquiera de los hidrógenos puede ser opcionalmente sustituido por deuterio.

A no ser que se indique lo contrario, los grupos alquilo que se mencionan aquí pueden ser lineales o ramificados, y pueden ser también cíclicos (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo) o bicíclicos (por ejemplo, norbornanilo, biciclo[3,2,1]octano) o contener grupos cíclicos. Pueden contener también de cero a dos niveles de insaturación y pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste pero que no se limita a: halo-, HO-, NC-, H₂N-, HO-(C=O)-.

A no ser que se indique lo contrario, halógeno incluye flúor, cloro, bromo, y yodo.

Cuando se usa heterociclilo (C_2-C_9)- en el presente documento, se refiere aunque no se limita a pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piranilo, tiopiranilo, aziridinilo, oxiranilo, metilendioxilo, cromenilo, barbiturilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, tetrahidroazepinilo, piperazinilo, y cromanilo. Dicho anillo heterociclilo C_2-C_9 se une mediante un átomo de carbono o de nitrógeno.

Cuando se usa heteroarilo C_2-C_9 en el presente documento se refiere, pero no se limita a, furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo, benzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizinilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo y benzoxazinilo, y pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido pero no limitado a: H-, HO-, halo-, alquil (C_1-C_8)- opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor, alquil (C_1-C_8)-O- en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor, HO-alquil (C_1-C_8)-, NC-, H_2N -, H_2N -alquil (C_1-C_8)-, HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_8)-(C=O)-, alquil (C_1-C_8)-(C=O)-alquil (C_1-C_8)-, H_2N -(C=O)-, H_2N -(C=O)- alquil (C_1-C_8)-, H_2NSO_2 -, alquil (C_1-C_8)- SO_2 -NH-.

Cuando se usa arilo en el presente documento se refiere a fenilo o naftilo que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido pero no limitado a: H-, HO-, halo-, alquil (C₁-C₈)- opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor, alquil (C₁-C₈)-O- en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor, HO-alquil (C₁-C₈)-, NC-, H₂N-, H₂N-alquil (C₁-C₈)-, HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₈)-(C=O)-, alquil (C₁-C₈)-(C=O)-alquil (C₁-C₈)-, H₂N-(C=O)-, H₂N-(C=O)- alquil (C₁-C₈)-, H₂NSO₂-, alquil (C₁-C₈)-SO₂-NH-.

Esta invención comprende también composiciones farmacéuticas que contienen y procedimientos para tratar o prevenir que comprenden la administración de profármacos de compuestos de fórmula I. Los compuestos de fórmula I que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílicos libres pueden convertirse en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un resto aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos aminoácidos que están unidos covalentemente a través de enlaces peptídicos a grupos amino, hidroxilo o carboxílicos libres de compuestos de fórmula I. Los restos aminoácidos incluyen los 20 aminoácidos naturales designados comúnmente mediante los símbolos de tres letras e incluyen también, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metioninasulfona. Los profármacos incluyen también compuestos en los que los carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres de alquilo que se unen covalentemente a los sustituyentes anteriores de fórmula I a través de la cadena lateral del carbono carbonílico del profármaco. Esta invención proporciona también la introducción de isótopos de hidrógeno (es decir, deuterio, tritio) sustituyendo ¹H₂ por ²H₂ o ³H₂ en el procedimiento anterior.

Los compuestos de esta invención incluyen todos los isómeros geométricos (por ejemplo isómeros cis y trans). Los compuestos de la presente invención tienen centros asimétricos y por lo tanto existen en diferentes formas enantioméricas y diastereo isométricos. Esta invención se refiere a al uso de todos los isómeros y estereoisómeros ópticos de los compuestos de la presente invención, y mezclas de los mismos, y a todas las composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento que pueden emplearlos o contenerlos. A este respecto, la invención incluye tanto las configuraciones E como Z. Los compuestos de fórmula I pueden existir también como tautómeros. Esta invención se refiere al uso de todos esos tautómeros y mezclas de los mismos.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables respectivas (denominadas en lo sucesivo, colectivamente, tal como "los compuestos activos") son inhibidores potentes de la unión de MIP-1 α (CCL3) a su receptor CCR1 que se localiza en las células inflamatorias e inmunomoduladoras (preferiblemente leucocitos y linfocitos). El receptor CCR1 se denomina también a veces receptor CC-CKR1. Estos compuestos inhiben también MIP-1 α (y las quimiocinas relacionadas que se ha demostrado que interaccionan con el quimiotactismo de las células THP-1 y los leucocitos humanos inducido por CCR1 (por ejemplo RANTES (CCL5), MCP-2 (CCL8), MCP-3 (CCL7), HCC-1 (CCL14) y HCC-2 (CCL 15))) y son de utilidad potencial para el tratamiento y prevención de los siguientes trastornos y afecciones: enfermedades autoinmunitarias (tales como la artritis reumatoide, artritis de Takayasu, artritis soriásica, artritis juvenil, espondilitis anquilosante, diabetes tipo I (inicio reciente), lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Chrohn, neuritis óptica, soriasis, enfermedad neuroinmunológica (esclerosis múltiple (EM), EM progresiva principal, EM progresiva secundaria, EM progresiva crónica, EM recidivante progresiva, EM remitente recidivante, EM que empeora), polimialgia reumática, uveitis,

tiroiditis y vasculitis); fibrosis (por ejemplo fibrosis pulmonar (es decir fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar intersticial), fibrosis asociada a la nefropatía terminal, fibrosis provocada por radiación, fibrosis tubulointersticial, fibrosis subepitelial, escleroderma (esclerosis sistémica progresiva), fibrosis hepática (incluyendo la provocada por la hepatitis alcohólica o viral), cirrosis biliar primaria y secundaria); afecciones alérgicas (como asma, dermatitis de contacto y dermatitis atópica); afecciones inflamatorias crónicas y agudas incluyendo inflamación ocular, estenosis, inflamación pulmonar aguda y crónica (como bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome disneico agudo del adulto, síndrome disneico agudo del niño, alveolitis compleja inmunitaria); arteriosclerosis; inflamación vascular que resulta del trasplante de tejidos o durante la reestenosis (incluyendo, pero sin limitación la reestenosis tras angioplastia y/o inserción de resortes intravasculares); otras afecciones agudas y crónicas inflamatorias (como inflamación sinovial provocada por artroscopia, hiperuremia, o trauma, osteoartritis, lesión por reperfusión de isquemia, glomerulonefritis, poliosis nasal, enteritis, enfermedad de Behcet, preeclampsia, liquen plano oral, síndrome de Guillian-Barré); rechazo agudo y/o crónico de trasplante (incluyendo el xenotrasplante); infectividad por VIH (uso de correceptores); enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis); enfermedad de Alzheimer; síndrome de fatiga crónica, dolor, aterosclerosis, afecciones asociadas a la producción de leptina (tales como obesidad, caquexia, anorexia, diabetes tipo II, hiperlipidemia e hipergonadismo); y secuelas asociadas a ciertos cánceres tales como el mieloma múltiple. Este procedimiento de tratamiento puede ser de utilidad también para la prevención de la metástasis del cáncer, incluyendo pero sin limitación el cáncer de mama.

Este procedimiento de tratamiento puede inhibir también la producción de

metaloproteinasas y citocinas en los sitios de inflamación (incluyendo pero sin limitación MMP9, TNF, IL-1, e IL-6) ya sea directa o indirectamente (como consecuencia de la disminución de la infiltración celular) proporcionando así beneficios en enfermedades o afecciones ligadas a estas citocinas (tales como daños en tejidos articulares, hiperplasia, formación de cataratas y resorción ósea, insuficiencia hepática, síndrome de Kawasaki, infarto de miocardio, insuficiencia renal aguda, shock séptico; insuficiencia cardíaca congestiva, enfisema pulmonar o disnea asociada al mismo). Este procedimiento de tratamiento puede prevenir también los daños titulares provocados por la inflamación inducida por agentes infecciosos (como la encefalomielitis o desmielinación inducidas por virus, inflamación vírica del pulmón o hígado (por ejemplo provocada por gripe o hepatitis), inflamación gastrointestinal (por ejemplo, la que resulta de la infección con *H. pylori*), inflamación que resulta de: meningitis bacteriana, VIH-1, VIH-2, VIH-3, citomegalovirus (CMV), adenovirus, virus Herpes (Herpes zoster y Herpes simplex) meningitis fúngica, enfermedad de lyme, malaria).

La actividad de los compuestos de la invención puede analizarse de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de procedimientos reconocidos para determinar la migración inducida por CCR1 pueden encontrarse en Coligan, J. E., Kruisbeek, A.M., Margulies, D.H., Shevach, E.M., Strober, W. editores: Current Protocols in Immunology, 6.12.1-6.12.3 (John Wiley and Sons, NY 1991). A continuación se describe en detalle un ejemplo específico de cómo determinar la actividad de un compuesto para inhibir la migración.

Ensayo quimiotáctico:

La capacidad de los compuestos de inhibir el quimiotactismo de diversas quimiocinas puede evaluarse usando Cámaras Boyden estándar de 48 o 96 pocillos con filtro de policarbonato de 5 micrones. Todos los reactivos y células pueden prepararse

en medio de cultivo tisular RPMI estándar (BioWhittaker Inc.) suplementado con 1 mg/ml de albúmina de suero bovina. Brevemente, se coloca en las cámaras inferiores de la cámara Boyden MIP-1α (Peprtech, Inc., P.O. Box 275, Rocky Hill NJ) u otros agonistas de experimentación. Después se aplica un filtro de policarbonato y se fija la cámara superior. La cantidad de agonista elegido es la determinada para dar la cantidad máxima de quimiotactismo en este sistema (por ejemplo 1 nM debería ser adecuado para MIP-1α).

Después pueden añadirse a las cámaras superiores las células THP-1 (ATCC TIB-202), monocitos humanos primarios, o linfocitos primarios, aislados mediante técnicas estándar por triplicado junto con diversas concentraciones del compuesto de experimentación. Pueden prepararse diluciones de los compuestos usando técnicas serológicas estándar y se mezclan con las células antes de añadirlas a la cámara.

Después de un periodo de incubación adecuado a 37 grados centígrados (por ejemplo 3,5 horas para las células THP-1, 90 minutos para los monocitos primarios), se retira la cámara, se aspiran las células de la cámara superior, se limpia la parte superior del filtro y puede determinarse el número de células migradoras de acuerdo con el siguiente procedimiento.

Para las células THP-1, la cámara (un variedad de 96 pocillos fabricada por Neuroprobe) puede centrifugarse para empujar las células fuera de la cámara inferior y puede cuantificarse el número de células por comparación con una curva estándar por el cambio de color del tinte diacetato de fluorocéina.

Para los monocitos humanos primarios, o linfocitos, el filtro puede teñirse con tinte Dif Quik® (American Scientific Products) y puede determinarse el número de células migradoras microscópicamente.

El número de células que migran en presencia del compuesto se dividen entre el

número de células que migran en los pocillos control (sin el compuesto). El cociente es el % de inhibición del compuesto que puede después representarse, usando técnicas de gráficos estándar en función de la concentración del compuesto usado. El punto de 50% de inhibición se determina después usando un análisis de ajuste de línea para todas las concentraciones analizadas. El ajuste de línea de todos los puntos de los datos debe tener un coeficiente de correlación (R^2) > 90% para considerarse como ensayo válido.

Todos los compuestos de la invención ilustrados en los siguientes ejemplos tenían una CI_{50} inferior a 100 μM , en el ensayo quimiotáctico.

Las composiciones de la presente invención pueden formularse de forma convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Así, los compuestos activos de la invención pueden formularse para la administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal o en una forma adecuada para su administración por inhalación o insuflación. Los compuestos activos de la invención pueden formularse también para la administración sostenida.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden ser en forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables como agentes ligantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo lactosa, celulosa microcristalina o fosfato cálcico); lubricantes (por ejemplo estearato magnésico, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo almidón de patata o almidón glicolato sódico); o agentes humectantes (por ejemplo laurilsulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse mediante procedimientos notorios en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden ser en forma de, por

ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como producto desecado para reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes de usarse. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo lecitina o goma arábica); vehículos no acuosos (por ejemplo aceite de almendra, ésteres aceitosos o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

Para la administración bucal, la composición puede ser en forma de comprimidos o pastillas formuladas de forma convencional.

Los compuestos activos de la invención pueden formularse para su administración parenteral mediante inyección, incluyendo el uso de técnicas de cateterización o infusión convencionales. Las formulaciones para inyectar pueden presentarse en forma unidosis, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden ser en formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. De forma alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para ser reconstituido con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril sin pirógenos, antes de su uso. Los compuestos activos de la invención pueden formularse también en composiciones rectales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para la administración intranasal o la administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se administran convenientemente en forma de solución o suspensión con un envase pulverizador de bomba que es comprimido o

bombeado por el paciente o una presentación en forma de pulverizador en aerosol con un envase presurizado o un nebulizador, usando un propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. El envase presurizado o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Las cápsulas y cartuchos (fabricados, por ejemplo, con gelatina) para usarse en un inhalador o insuflador pueden formularse de forma que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada como lactosa o almidón.

Una dosis propuesta de los compuestos activos de la invención para la administración oral, parenteral, o bucal al humano adulto medio para el tratamiento de las afecciones referidas anteriormente (por ejemplo artritis reumatoide) es de 0,1 a 1000 mg del ingrediente activo por dosis unitaria que podría administrarse, por ejemplo, de 1 a 4 veces al día.

Las formulaciones en aerosol para el tratamiento de las afecciones referenciadas anteriormente (por ejemplo, artritis reumatoide) en el humano adulto medio se disponen preferiblemente de forma que cada dosis medida o "puff" del aerosol contenga de 20 μ g a 1000 μ g del compuesto de la invención. La dosis diaria total con un aerosol estará en el intervalo de 0,1 mg a 1000 mg. La administración puede ser varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, aplicando por ejemplo, 1, 2, ó 3 dosis cada vez.

Los agentes activos pueden formularse para liberación sostenida de acuerdo con procedimientos notorios para los expertos en la técnica. Los ejemplos de tales formulaciones pueden encontrarse en las patentes de Estados Unidos 3.538.214, 4.060.598, 4.173.626, 3.119.742 y 3.492.397.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse también en politerapia con otros agentes terapéuticos tales como los que inhiben la activación de las células inmunitarias y/o la secreción o acción de citocinas (es decir Cyclosporina A, ISAtx247, Rapamicina, Everólimo, FK-506, Azatioprina, Micofenolato mofetilo, Ácido micofenólico, Daclizumab, Basiliximab, Muromonab, Globulina contra timocito de caballo, Globulina policlonal contra timocito de conejo, Leflunomida, FK-778 (MNA-715), FTY-720, BMS-188667 (CTLA4-Ig), BMS-224818 (CTLA4-Ig), RG-1046 (CTLA4-Ig), Prednisona, Prednisolona, Suleptanato de metilprednisolona, Cortisona, Hidrocortisona, Metotrexato, Sulfasalazina, Etanercept, Infliximab, Adalimumab (D2E7), CDP-571, CDP-870, Anakinra, Anticuerpo monoclonal contra el receptor de la interleucina 6 (MRA)), NSAIDS (aspirina, acetaminofeno, naproxeno, ibuprofeno, cetoprofeno, diclofenac y piroxicam), inhibidores de COX-2 (Celecoxib, Valdecoxib, Rofecoxib, Parecoxib, Etoricoxib, L-745337, COX-189, BMS-347070, S-2474, JTE-522, CS-502, P-54, DFP), Acetato de glatiramer, Interferón beta 1-a, Interferón beta 1-b, Mitoxantrona, Pimecrólimo, o agentes que inhiben los mecanismos de reclutamiento celular (por ejemplo los inhibidores de la regulación por aumento o función de la integrina) o alteran el tráfico de leucocitos.

EJEMPLOS

Se proponen los siguientes ejemplos para proporcionar a los expertos en la técnica una descripción de cómo se hacen y evalúan los compuestos, composiciones, y procedimientos reivindicados en el presente documento, y se pretende que sean puramente ejemplares de la invención y no se pretende que limiten el alcance de lo que los inventores estiman como su invención. A no ser que se indique lo contrario, el porcentaje es porcentaje en peso dado el componente y el peso total de la composición, la temperatura está en °C o es temperatura ambiente, y la presión es o se aproxima a la

atmosférica. Los reactivos comerciales se utilizan sin purificación adicional.

Ejemplo 1

(+)-2-(5-Cloro-2-[(2,4-cis)-(2,5-trans)-2-[4-(4-fluorofenoxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il]-2-oxoetoxi}fenil)acetamida

5-Cloro-2-metoxifenil)metanol

A una solución de éster metílico del ácido 5-cloro-2-metoxibenzoico (20 gramos, 9,97 mmol) en THF (100 ml) a 0°C se añadió gota a gota una solución de hidruro de litio y aluminio (210 ml, 210 mmol, solución 1 M en THF). Después la solución se calentó a reflujo durante 2 horas. Se enfrió la reacción a 0°C y se inactivó cuidadosamente añadiendo agua fría. La mezcla se filtró con celita y la torta de filtrado se lavó con éter dietílico. Se lavó el filtrado con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, después se secó sobre sulfato magnésico. La concentración a vacío dio el compuesto del título (17,24 gramos).

(5-Cloro-2-metoxifenil)acetonitrilo

A una solución de (5-cloro-2-metoxifenil)metanol (17,1 gramos, 99,06 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) se añadió cloruro de tionilo (14,5 ml). La reacción se agitó a reflujo durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El producto crudo se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso después se secó sobre sulfato magnésico. La concentración a vacío dio el cloruro de bencilo intermedio (18,43 gramos). A una solución del compuesto de cloro en acetonitrilo (100 ml) se añadió cianuro potásico (12,5 gramos, 193 mmol, y 18-corona-6 (2,54 gramos, 9,64 mmol). La reacción se agitó 12 horas a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó haciéndolo pasar a través de una capa de gel de

silíce, eluyendo con cloruro de metileno, dando así el compuesto del título (17,2 gramos).

Ácido (5-cloro-2-metoxifenil)acético

A una solución de (5-cloro-2-metoxi-fenil)-acetonitrilo (17,2 gramos, 96,3 mmol) en etanol (200 ml) y agua (20 ml) se añadió hidróxido potásico (27 gramos, 481 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 12 horas, se enfrió y se concentró a vacío. La solución que quedaba se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (3 M) y se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (15,65 gramos).

Éster etílico del ácido (5-cloro-2-hidroxifenil)acético

Una solución de ácido (5-cloro-2-metoxifenil)acético (15,54 gramos, 77,5 mmol) en bromuro de hidrógeno acuoso al 48% se calentó a reflujo durante 20 horas. La solución se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó triturando en cloruro de metileno:hexanos 2:1 para dar ácido (5-cloro-2-hidroxifenil)acético (12,78 gramos). Éste se disolvió en una solución de etanol saturado con ácido clorhídrico y se agitó 12 horas. La reacción se concentró a vacío, después el producto bruto se disolvió en éter dietílico y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (12,7 gramos).

(trans)-2,5-Dimetilpiperidin-4-ona

A una solución de éster etílico del ácido 3-aminobutírico (20 ml, 149 mmol) en 2-propanol (8 ml) se añadió éster metílico del ácido 2-metilacrílico (17 ml, 159 mmol) y cloruro amónico (500 mg, 9,3 mmol). La reacción se sometió a reflujo durante 4 horas, se enfrió y se concentró a vacío para dar éster etílico del ácido 3-(2-

metoxycarbonilpropilamino)butírico. El éster etílico del ácido 3-(2-metoxycarbonilpropilamino)-butírico se disolvió en tolueno (100 ml) y se calentó a reflujo. A éste se añadió una solución de metóxido sódico en metanol al 25% en peso (35 ml, 0,135 mmol) mediante un embudo de adición. Se equipó la reacción con un condensador y se eliminó el metanol por destilación azeotrópica con una presión de vapor de 100 a 110°C. Después de eliminar el metanol por destilación azeotrópica, la reacción se calentó a 110°C durante 1 hora. Después se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se trató con ácido clorhídrico concentrado (50 ml), y se sometió a reflujo durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con hidrogenocarbonato sódico. La reacción se enfrió a 0°C y después se añadió una disolución saturada de hidróxido sódico acuoso hasta alcanzar un pH = 11. Después de agitar durante una hora, la reacción se extrajo con cloroformo (3 veces). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó por destilación a vacío para dar el compuesto del título (3,68 gramos, rendimiento del 21%).

Éster *terc*-butílico del ácido (2,5-*trans*)-2,5-dimetil-4-oxo-piperidina-1-carboxílico

A una solución de (*trans*)-2,5-dimetil-piperidin-4-ona (3,68 gramos, 28,9 mmol) en alcohol *terc*-butílico (50 ml) y agua (50 ml) se añadió hidróxido sódico (2,0 gramos, 50 mmol) y di-*terc*-butildicarbonato (7,0 gramos, 32 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico (3 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron para dar el compuesto del título (4,33 gramos, rendimiento del 60%).

Éster *terc*-butílico del ácido (2,4-*trans*)-(2,5-*trans*)-4-hidroxi-2,5-dimetil-

piperidin-1-carboxílico y Éster *terc*-butílico del ácido (2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-4-hidroxi-2,5-dimetil-piperidin-1-carboxílico

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido (*trans*)-2,5-dimetil-4-oxo-piperidina-1-carboxílico (2,08 gramos, 9,15 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno se añadió L-selectrida (15 ml, 15 mmol) mediante un embudo de adición. La reacción se agitó a -78°C durante 3 horas y después se inactivó con un tampón fosfato (pH = 7). La reacción se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar los compuestos del título: (2,4-*trans*)-(2,5-*trans*) (1,1 gramos, rendimiento del 52%) y (2,4-*cis*)-(2,5-*trans*) (2,41 gramos, impuro).

Éster *terc*-butílico del ácido (2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-4-(4-fluorofenoxi)-2,5-dimetil-piperidin-1-carboxílico

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido (2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-4-hidroxi-2,5-dimetilpiperidin-1-carboxílico (1,1 gramos, 4,79 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se añadió trifenilfosfina (1,91 gramos, 7,28 mmol), 4-fluoro-fenol (865 mg, 7,7 mmol) y azidocarboxilato dietílico (1,2 ml, 7,6 mmol). La reacción se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. Después la reacción se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice dando el compuesto del título (500 mg, rendimiento del 32%).

(2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-2-Cloro-1-[4-(4-fluorofenoxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il]-etanona

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido (2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-4-(4-fluorofenoxi)-2,5-dimetil-piperidin-1-carboxílico (500 mg, 1,54 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml). La reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (2 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y concentraron a vacío. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno (10 ml), y se trató con trietilamina (325 μ l, 2,33 mmol) y cloruro de cloroacetilo (150 μ l, 1,96 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se concentró a vacío, y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (301 mg, rendimiento del 65%).

Éster etílico del ácido (2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-(5-cloro-2-{2-[4-(4-fluorofenoxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il]-2-oxoetoxi}fenil)acético

A una solución de (2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-2-cloro-1-[4-(4-fluorofenoxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il]etanona (150 mg, 0,50 mmol) en 2-butanona (1 ml) se añadió éster etílico del ácido (5-cloro-2-hidroxifenil)acético (125 mg, 0,58 mmol), carbonato potásico (175 mg, 1,26 mmol) y yoduro potásico (85 mg, 0,512 mmol). La reacción se calentó a 60°C hasta la mañana siguiente. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y concentraron a vacío. La cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título (174 mg, rendimiento del 73%).

Ácido (5-cloro-2-{(2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-2-[4-(4-fluorofenoxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il]-2-oxoetoxi}fenil)acético

A una solución de éster etílico del ácido (2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-(5-cloro-2-{2-[4-(4-fluorofenoxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il]-2-oxo-etoxi}fenil)acético (170 mg, 0,355 mmol) en una solución de tetrahidrofurano (1 ml), metanol (1 ml) y agua (0,5 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (22 mg, 0,523 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se

lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 0,2 M y salmuera. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se trituró en éter dietílico para dar el compuesto del título (163,3 mg, rendimiento del 100%).

(2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-2-(5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluorofenoxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il]-2-oxo-etoxi} fenil)acetamida

A una solución de ácido (2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-(5-cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il]-2-oxoetoxi} fenil)acético (50,6 mg, 0,112 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió cloruro de tionilo (11 µl, 0,15 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se enfría a 0°C y se inactiva con hidróxido amónico (2 ml, 33%) y se deja templar a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (2 veces). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, se concentraron a vacío y se trituraron en éter dietílico para dar el compuesto del título (48,2 mg, rendimiento del 95%, EMBR M+H 449,2).

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 2-4 se prepararon por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo	EMBR M+H	Nombre IUPAC
2	450,2	Ácido (2,4- <i>cis</i>)-(2,5- <i>trans</i>)-(5-cloro-2-{2-[4-(4-fluorofenoxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il]-2-oxoetoxi} fenil)acético
3	527,3	(2,4- <i>cis</i>)-(2,5- <i>trans</i>)-N-[(5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluorofenoxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il]-2-oxoetoxi} fenil)acetil]metanosulfonamida

4	435,0	5-Cloro-2-((2,4- <i>cis</i>)-(2,5- <i>trans</i>)-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il]-2-oxoetoxi}benzamida
---	-------	---

Ejemplo 5

(5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-2-oxoetoxi}fenil)urea

Éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico

A una solución de hidróxido sódico (12,6 gramos, 31,5 mmol) en agua (25 ml) se añadió alcohol *terc*-butílico (25 ml), piperidin-4-ol (2,04 gramos, 20,17 mmol) y di-*terc*-butil-dicarbonato (5,07 gramos, 23,23 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La reacción se diluyó con ácido clorhídrico acuoso 0,2 M y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y concentraron a vacío para dar el compuesto del título (4,57 g, > 100%)

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico (4 gramos, 19,8 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) se añadió 4-fluorofenol (2,62 gramos, 23,3 mmol), trifenilfosfina (6,25 gramos, 23,3 mmol), y azidocarboxilato dietílico (3,8 ml, 24,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con hidróxido sódico acuoso 0,2 M. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró para dar un aceite amarillo. La cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título (4,08 gramos, rendimiento del 70%).

4-(4-Fluorofenoxi)piperidina

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-carboxílico (2,04 gramos, 6,91 mmol) en diclorometano se añadió ácido trifluoroacético

(3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción se concentró, se diluyó con diclorometano y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró para dar el compuesto del título (1,24 gramos, rendimiento del 92%).

2-Cloro-1-[4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]etanona

A una solución de 4-(4-fluorofenoxi)piperidina (1,24 gramos, 6,36 mmol) en diclorometano se añadió trietilamina (1,2 ml, 8,6 mmol) y cloruro cloroacetílico (0,54 ml, 7,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (1,22 gramos, rendimiento del 71%).

2-(4-Cloro-2-nitrofenoxi)-1-[4-(4-(fluorofenoxi)piperidin-1-il]etanona

A una solución de 2-cloro-1-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etanona (594 mg, 2,188 mmol) en 2-butanona (10 ml) se añadió 4-cloro-2-nitro-fenol (427 mg, 2,46 mmol), carbonato potásico (655 mg, 4,74 mmol) y yoduro potásico (372 mg, 2,24 mmol). La reacción se sometió a reflujo hasta la mañana siguiente. Después la reacción se enfrió, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (699 mg, rendimiento del 78%).

2-(2-Amino-4-cloro-fenoxi)-1-[4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]etanona

A una solución de 2-(4-cloro-2-nitro-fenoxi)-1-[4-(4-(fluorofenoxi)-piperidin-1-il]etanona (699 mg, 1,71 mmol) en etanol (50 ml) se añadió platino sobre carbono (65 mg, al 5% sobre carbono). La reacción se sometió a atmósfera de hidrógeno a 206,85 kPa hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro 0,54 μ M y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (611 mg, rendimiento del 94%).

5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-2-oxoetoxi} fenil)urea

A una solución de 2-(2-amino-4-cloro-fenoxi)-1-[4-(4-(fluorofenoxi)piperidin-1-il]etanona (65 mg, 0,171 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió trietilamina (60 μ l, 0,429 mmol) y fenilcloroformiato (36 μ l, 0,286 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después la reacción se concentró a vacío, y el residuo resultante se disolvió en metanol (4 ml) seguido de burbujeo de gas amoníaco durante 10 minutos. La reacción se cubrió y se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. Después la reacción se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (53,1 mg, 73%, EMBR $M+H = 421,9$).

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 6-10 se prepararon por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 5.

Ejemplo	R ³		EM-CL M+H
6	H	2-(4-Clorofenoxi)-1-(4-fenoxipiperidin-1-il)etanona	346,1
7	F	2-(4-Cloro-fenoxi)-1-[4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]etanona	364,1
8	F	5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-2-oxo-etoxi}benzamida	406,8
9	F	N-[(5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-2-oxoetoxi}fenil)acetil]metanosulfonamida	499,1

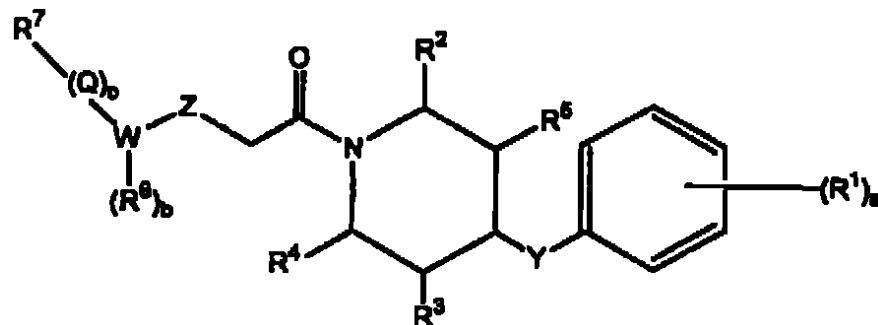
A lo largo de esta solicitud se hace referencia a diversas publicaciones. Las descripciones de estas publicaciones en su totalidad se incorporan por la presente como referencia a esta solicitud para todo fin.

Será evidente para los expertos en la técnica que pueden hacerse diversas modificaciones y variaciones en la presente invención sin separarse del alcance o espíritu de la invención. Otras realizaciones de la invención serán evidentes para los expertos en la materia a partir de la consideración de la especificación y práctica de la invención descrita en el presente documento. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren únicamente como ejemplares, estando indicado el alcance y espíritu verdaderos de la invención en las siguientes reivindicaciones.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



o sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, y profármacos de los mismos; en los que

a es 1, 2, 3, 4 ó 5;

b es 0, 1, 2, 3, ó 4;

c es 0 ó 1;

Q es alquilo C₁-C₆;

W es arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo C₂-C₉;

Y es oxígeno, o NR⁸ donde R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

Z es oxígeno o NR⁹, donde R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o acetilo;

cada R¹ se selecciona independientemente del grupo constituido por: hidrógeno, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alquil (C₁-C₆)carboniloxi, y alcoxi C₁-C₆;

R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos halo;

cada R^6 se selecciona independientemente de una lista constituida por: hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos halo; ciano, alcoxi C_1-C_6 , aminocarbonilo, carboxi, alquil (C_1-C_6) carbonilo, o alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos halo; y

R^7 se selecciona de una lista constituida por hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos halo, [alquil (C_1-C_6)]₂aminoalquil (C_1-C_6) aminocarbonilo, aminoalquil (C_1-C_6) aminocarbonilo, alquil (C_1-C_6) aminoalquil (C_1-C_6) aminocarbonilo, ciano, alcoxi C_1-C_6 , aminocarbonilo, alquil (C_1-C_6) aminocarbonilo, alquil (C_1-C_6) ₂aminocarbonilo, alquil (C_1-C_6) sulfonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfonilaminocarbonilo, ureido, aminosulfonilo, [alquil (C_1-C_6)]₂aminosulfonilo, alquil (C_1-C_6) aminosulfonilo, alquil (C_1-C_6) ₂aminocarbonilalquil (C_1-C_6) aminocarbonilo, alquil (C_1-C_6) aminocarbonilalquil (C_1-C_6) aminocarbonilo, aminocarbonilalquil (C_1-C_6) aminocarbonilo, alquil (C_1-C_6) sulfonilamino, hidroxialquil (C_1-C_6) carbonilamino, ureidoalquil (C_1-C_6) aminocarbonilo, [alquil C_1-C_6]₂ureidoalquil (C_1-C_6) aminocarbonilo, alquil (C_1-C_6) ureidoalquil (C_1-C_6) aminocarbonilo, heteroaril (C_2-C_9) aminocarbonilo, carboxi, alcoxi (C_1-C_6) alquil (C_1-C_6) heterociclo (C_2-C_9) carbonilo, heterociclo (C_2-C_9) carbonilo, hidroxiheterociclo (C_2-C_9) carbonilo, aminocarbonilheterociclo (C_2-C_9) carbonilo, carboxiheterociclo (C_2-C_9) carbonilo, aminoheteroaril (C_2-C_9) alquilo C_1-C_6 , alquil (C_1-C_6) aminoheteroaril (C_2-C_9) alquilo C_1-C_6 , alquil (C_1-C_6) ₂aminoheteroaril (C_2-C_9) alquilo C_1-C_6 , heteroaril (C_2-C_9) aminoalquilo C_1-C_6 , heteroaril (C_2-C_9) aminocarbonilalcoxi (C_1-C_6) , alquil (C_1-C_6) sulfonilaminocarbonilalcoxi (C_1-C_6) , aminocarbonilalcoxi (C_1-C_6) , carboxialcoxi C_1-C_6 , aminosulfonilo, alquil (C_1-C_6) carbonilaminosulfonilo, hidroxialquil $(C_1-$

C₆)carbonilaminosulfonilo, alcoxi (C₁-C₆)carbonilaminosulfonilo, alcoxi (C₁-C₆)alquil (C₁-C₆)carbonilaminosulfonilo, hidroxisulfonilo, hidroxil, hidroxialquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, carboxiheterocicloxi C₂-C₉ o [carboxi][amino]alcoxi C₁-C₆, aminocarbonilalquil (C₁-C₆)carbonilamino, alquil (C₁-C₆)aminocarbonilalquil (C₁-C₆)carbonilamino, [alquil C₁-C₆]₂aminocarbonilalquil (C₁-C₆)carbonilamino, aminoalquil (C₁-C₆)carbonilamino, alquil (C₁-C₆)aminoalquil (C₁-C₆)carbonilamino, [alquil C₁-C₆]₂aminoalquil (C₁-C₆)carbonilamino, ureidoalquil (C₁-C₆)carbonilamino, alquil (C₁-C₆)ureidoalquil (C₁-C₆)carbonilamino, [alquil C₁-C₆]₂ureidoalquil (C₁-C₆)carbonilamino, aminoalquil (C₁-C₆)sulfonilamino, aminoalquil (C₁-C₆)carbonilaminosulfonilo, alquil (C₁-C₆)aminoalquil (C₁-C₆)carbonilaminosulfonilo, [alquil C₁-C₆]₂aminoalquil (C₁-C₆)carbonilaminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquil (C₁-C₆)aminosulfonilamino, alquil (C₁-C₆)₂aminosulfonilamino, heterocicloxi C₂-C₉, heteroariloxi C₂-C₉, heterociclo (C₂-C₉)amino, heteroaril (C₂-C₉)amino, aminoalcoxi C₁-C₆, alquil (C₁-C₆)aminoalcoxi C₁-C₆, [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalcoxi C₁-C₆, aminoalquil (C₁-C₆)amino, alquil (C₁-C₆)carbonilaminoalquil (C₁-C₆)amino, ureidoalquil (C₁-C₆)amino, hidroxialquil (C₁-C₆)amino, alcoxi (C₁-C₆)alquil (C₁-C₆)amino, y alquil (C₁-C₆)sulfonilaminoalquil (C₁-C₆)amino;

con la condición de que al menos uno de R², R³, R⁴ y R⁵ es alquilo C₁-C₆.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es halo; a es 1 ó 2; Y es oxígeno; Z es oxígeno; W es fenilo; b es 0, 1 ó 2 y R⁶ se selecciona de una lista constituida por halo, alquilo C₁-C₆, ciano, y alquil (C₁-C₆)carbonilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es halo; a es 1 ó 2; Y es oxígeno; Z es oxígeno o NH; W es piridilo; b es 0, 1 ó 2 y R⁶ se selecciona de

una lista constituida por halo, alquilo C₁-C₆, ciano, y alquil (C₁-C₆)carbonilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que c es 0, y R⁷ se selecciona de una lista constituida por alquil (C₁-C₆)sulfonilamino, alquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, aminocarbonilalquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, hidroxialquil (C₁-C₆)carbonilamino, aminocarbonilamino, carboxiheterocicloalcoxi C₂-C₉, carboxiheteroaril (C₂-C₉)carbonilo, ureidoalquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, [alquil C₁-C₆)]₂aminoalquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil (C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilalcoxi C₁-C₆, aminocarbonilalcoxi C₁-C₆, y carboxialcoxi C₁-C₆.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que c es 1, y R⁷ se selecciona de una lista constituida por alquil (C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilalcoxi C₁-C₆, heteroaril (C₂-C₉)aminocarbonilalcoxi C₁-C₆, y alquil (C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R² y R³ son ambos grupos metilo y R⁴ y R⁵ son ambos hidrógeno.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R² y R³ son metilo; R⁴ y R⁵ son hidrógeno; R² y R³ están en posición relativa trans; Y y R³ están en posición relativa trans; W es fenilo; c es 0; y R⁷ se selecciona del grupo constituido por: alquil (C₁-C₆)sulfonilamino, alquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, aminocarbonilalquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, hidroxialquil (C₁-C₆)carbonilamino, aminocarbonilamino, carboxiheterociclo (C₂-C₉)alcoxi, carboxiheteroaril (C₂-C₉)carbonilo, ureidoalquil (C₁-C₆)aminocarbonilo,

[alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil (C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilalcoxi C₁-C₆, aminocarbonilalcoxi C₁-C₆, y carboxialcoxi C₁-C₆.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R² y R³ son metilo; R⁴ y R⁵ son hidrógeno; R² y R³ están en posición relativa trans; Y y R³ están en posición relativa trans; W es piridilo; c es 0; y R⁷ se selecciona del grupo constituido por: alquil (C₁-C₆)sulfonilamino, alquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, aminocarbonilalquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, hidroxialquil (C₁-C₆)carbonilamino, aminocarbonilamino, carboxiheterociclo (C₂-C₉)alcoxi, carboxiheteroaril (C₂-C₉)carbonilo, ureidoalquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil (C₁-C₆)₂aminoalquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil (C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilalcoxi C₁-C₆, aminocarbonilalcoxi C₁-C₆, y carboxialcoxi C₁-C₆.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R² y R³ son metilo; R⁴ y R⁵ son hidrógeno; R² y R³ están en posición relativa trans; Y y R³ están en posición relativa trans; W es fenilo; c es 1; y R⁷ se selecciona del grupo constituido por: (alquil C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilalcoxi C₁-C₆, heteroaril (C₂-C₉)aminocarbonilalcoxi C₁-C₆, y alquil (C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R² y R³ son metilo; R⁴ y R⁵ son hidrógeno; R² y R³ están en posición relativa trans; Y y R³ están en posición relativa trans; W es piridilo; c es 1; y R⁷ se selecciona del grupo constituido por: alquil (C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilalcoxi C₁-C₆, heteroaril (C₂-C₉)aminocarbonilalcoxi C₁-

C₆, y alquil (C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo constituido por:

2-(4-Clorofenoxi)-1-(4-fenoxipiperidin-1-il)etanona;

2-(4-Clorofenoxi)-1-[4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]etanona;

5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-2-oxoetoxi}benzamida;

(5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-2-oxoetoxi}fenil)urea;

5-Cloro-2-[(2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-2-[4-(4-fluorofenoxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il]-2-oxoetoxi}benzamida;

Ácido (2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluorofenoxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-acético;

N-[(5-Cloro-2-[(2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-2-[4-(4-fluorofenoxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-acetil]-metanosulfonamida;

2-(5-Cloro-2-{2-[(2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-4-(4-fluorofenoxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il]-2-oxo-etoxi}fenil)acetamida;

Ácido (5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-2-oxoetoxi}fenil)acético;

N-[(5-Cloro-2-{2-[4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-2-oxoetoxi}fenil)acetil]metanosulfonamida; y

5-Cloro-2-{2-[(2,4-*cis*)-(2,5-*trans*)-4-(4-fluorofenoxi)-2,5-dimetilpiperidin-1-il]-2-oxo-etoxi}benzamida.

12. Una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionado de enfermedades autoinmunitarias (tales como la artritis reumatoide, artritis de Takayasu, artritis soriásica, espondilitis anquilosante, diabetes tipo I (inicio

reciente), lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Chrohn, neuritis óptica, soriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveitis, tiroiditis y vasculitis); fibrosis (por ejemplo fibrosis pulmonar (es decir fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar intersticial), fibrosis asociada a la nefropatía terminal, fibrosis provocada por radiación, fibrosis tubulointersticial, fibrosis subepitelial, escleroderma (esclerosis sistémica progresiva), fibrosis hepática (incluyendo la provocada por la hepatitis alcohólica o viral), cirrosis biliar primaria y secundaria); afecciones alérgicas (como asma, dermatitis de contacto y dermatitis atópica); inflamación pulmonar aguda y crónica (como bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome disneico agudo del adulto, síndrome disneico agudo del niño, alveolitis compleja inmunitaria); aterosclerosis; inflamación vascular que resulta del transplante de tejidos o durante la reestenosis (incluyendo, pero sin limitación la reestenosis tras angioplastia y/o inserción de resortes intravasculares); otras afecciones agudas y crónicas inflamatorias (como inflamación sinovial provocada por artroscopia, hiperuremia, o trauma, osteoartritis, lesión por reperfusión de isquemia, glomerulonefritis, poliosis nasal, enteritis, enfermedad de Behcet, preeclampsia, liquen plano oral, síndrome de Guillian-Barré); rechazo agudo y/o crónico de trasplante (incluyendo el xenotrasplante); infectividad por VIH (uso de correceptores); enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis); afecciones asociadas a la producción de leptina (tales como obesidad, caquexia, anorexia, diabetes tipo II, hiperlipidemia e hipergonadismo); enfermedad de Alzheimer; y secuelas asociadas a ciertos cánceres tales como el mieloma múltiple; metástasis del cáncer, incluyendo pero sin limitación el cáncer de mama; producción de metaloproteinasas y citocinas en los sitios de inflamación (incluyendo pero sin limitación MMP9, TNF, IL-1, e IL-6) ya sea directa o indirectamente (como consecuencia de la disminución de la

infiltración celular) proporcionando así beneficios en enfermedades o afecciones ligadas a estas citocinas (tales como daños en tejidos articulares, hiperplasia, formación de cataratas y resorción ósea, insuficiencia hepática, síndrome de Kawasaki, infarto de miocardio, insuficiencia renal aguda, shock séptico; insuficiencia cardíaca congestiva, enfisema pulmonar o disnea asociada al mismo); daños tisulares provocados por la inflamación inducida por agentes infecciosos (como la encefalomiелitis o desmielinación inducidas por virus, inflamación vírica del pulmón o hígado (por ejemplo provocada por gripe o hepatitis), inflamación gastrointestinal (por ejemplo, la que resulta de la infección con *H. pylori*), inflamación que resulta de: meningitis bacteriana, VIH-1, VIH-2, VIH-3, citomegalovirus (CMV), adenovirus, virus Herpes (Herpes zoster y Herpes simplex), meningitis fúngica, enfermedad de Lyme, malaria) en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es efectiva para tratar o prevenir tal trastorno o afección y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse inhibiendo la unión de MIP-1 α y/o RANTES al receptor CCR1 en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, efectiva para tratar o prevenir tal trastorno o afección y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Un procedimiento para tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionado de enfermedades autoinmunitarias (tales como la artritis reumatoide, artritis de Takayasu, artritis soriásica, espondilitis anquilosante, diabetes tipo I (inicio reciente), lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Chrohn, neuritis óptica, soriasis,

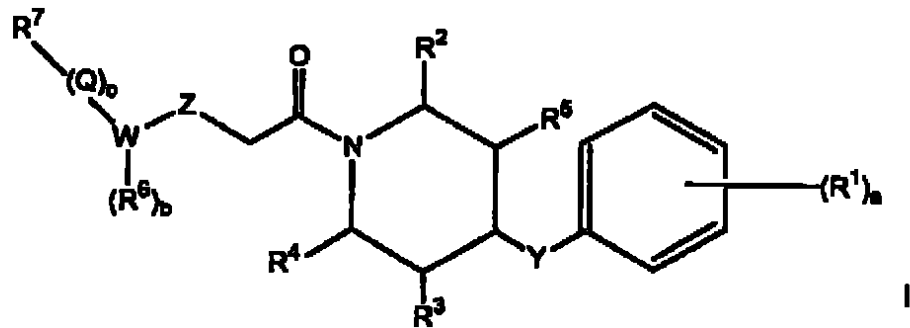
esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveitis, tiroiditis y vasculitis); fibrosis (por ejemplo fibrosis pulmonar (es decir fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar intersticial), fibrosis asociada a la nefropatía terminal, fibrosis provocada por radiación, fibrosis tubulointersticial, fibrosis subepitelial, escleroderma (esclerosis sistémica progresiva), fibrosis hepática (incluyendo la provocada por la hepatitis alcohólica o viral), cirrosis biliar primaria y secundaria); afecciones alérgicas (como asma, dermatitis de contacto y dermatitis atópica); inflamación pulmonar aguda y crónica (como bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome disneico agudo del adulto, síndrome disneico agudo del niño, alveolitis compleja inmunitaria); arteriosclerosis; inflamación vascular que resulta del trasplante de tejidos o durante la reestenosis (incluyendo, pero sin limitación la reestenosis tras angioplastia y/o inserción de resortes intravasculares); otras afecciones agudas y crónicas inflamatorias (como inflamación sinovial provocada por artroscopia, hiperuremia, o trauma, osteoartritis, lesión por reperfusión de isquemia, glomerulonefritis, poliosis nasal, enteritis, enfermedad de Behcet, preeclampsia, liquen plano oral, síndrome de Guillian-Barré); rechazo agudo y/o crónico de trasplante (incluyendo el xenotrasplante); infectividad por VIH (uso de correceptores); enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis); afecciones asociadas a la producción de leptina (tales como obesidad, caquexia, anorexia, diabetes tipo II, hiperlipidemia e hipergonadismo); enfermedad de Alzheimer; secuelas asociadas a ciertos cánceres tales como el mieloma múltiple; metástasis del cáncer, incluyendo pero sin limitación el cáncer de mama; la producción de metaloproteinasas y citocinas en los sitios de inflamación (incluyendo pero sin limitación MMP9, TNF, IL-1, e IL-6) ya sea directa o indirectamente (como consecuencia de la disminución de la infiltración celular) proporcionando así beneficios en enfermedades o afecciones ligadas a estas citocinas (tales como daños en tejidos

articulares, hiperplasia, formación de cataratas y resorción ósea, insuficiencia hepática, síndrome de Kawasaki, infarto de miocardio, insuficiencia renal aguda, shock séptico; insuficiencia cardíaca congestiva, enfisema pulmonar o disnea asociada al mismo); daños tisulares provocados por la inflamación inducida por agentes infecciosos (como la encefalomiелitis o desmielinación inducidas por virus, inflamación vírica del pulmón o hígado (por ejemplo provocada por gripe o hepatitis), inflamación gastrointestinal (por ejemplo, la que resulta de la infección con *H. pylori*), inflamación que resulta de: meningitis bacteriana, VIH-1, VIH-2, VIH-3, citomegalovirus (CMV), adenovirus, virus Herpes (Herpes zoster y Herpes simplex), meningitis fúngica, enfermedad de lyme, malaria) en un mamífero, que comprende la administración a un mamífero que necesite tal tratamiento o prevención de una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es efectiva en el tratamiento o prevención de tal trastorno o afección.

15. Un procedimiento para tratar o prevenir un trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse mediante antagonismo del receptor CCR1 en un mamífero, que comprende la administración a un mamífero que necesite tal tratamiento o prevención de una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es efectiva en el tratamiento o prevención de tal trastorno o afección.

DERIVADOS DE PIPERIDINA NOVEDOSOS**Resumen**

Un compuesto de fórmula



en el que a, b, c, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, Q, W, Y y Z son como se define anteriormente, útiles como inhibidores potentes y selectivos de la unión de MIP-1α (CCL3) a su receptor CCR1 que se encuentra en las células inflamatorias e inmunomoduladoras (preferiblemente leucocitos y linfocitos).

UK PATENT
DEPARTMENT PATENT COOPERATION TREATY
-6 OCT 2003

120
HOSP ROT Cotten
11X

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

RECEIVED

PCT

To:

Lumb, Trevor J.
PFIZER INC.
201 Tabor Road
Morris Plains, New Jersey
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

SEP 9 2003

IMP PATENT DEPT

NOTIFICATION OF RECEIPT
OF DEMAND BY COMPETENT INTERNATIONAL
PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

(PCT Rules 39.3(e) and 61.1(b), first sentence
and Administrative Instructions, Section 601(a))

Date of mailing
(day/month/year)

23-09-2003

Applicant's or agent's file reference

PC25035A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/IB 03/02876

International filing date (day/month/year)

07/07/2003

Priority date (day/month/year)

18/07/2002

Applicant

PFIZER PRODUCTS INC.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority considers the following date as the date of receipt of the demand for international preliminary examination of the international application:

02/09/2003

2. This date of receipt is:

- ☒ the actual date of receipt of the demand by this Authority (Rule 61.1(b)).
☐ the actual date of receipt of the demand on behalf of this Authority (Rule 59.3(e)).
☐ the date on which this Authority has, in response to the invitation to correct defects in the demand (Form PCT/IPEA/404), received the required corrections.

3. ☐ **ATTENTION:** That date of receipt is **AFTER** the expiration of 19 months from the priority date. Consequently, the election(s) made in the demand does (do) not have the effect of postponing the entry into the national phase until 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)). Therefore, the acts for entry into the national phase must be performed within 20 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 22). For details, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

- ☐ (If applicable) This notification confirms the information given by telephone, facsimile transmission or in person on:

4. Only where paragraph 3 applies, a copy of this notification has been sent to the International Bureau.

Name and mailing address of the IPEA/

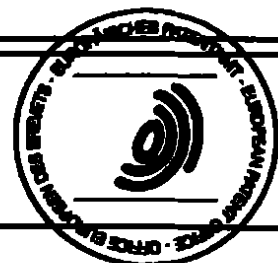


European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

CHURCHER G

Tel. (+49-89) 2399-2545



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)121
118

Applicant's or agent's file reference PC25035A		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)	
International application No. PCT/IB03/02878		International filing date (day/month/year) 07.07.2003	Priority date (day/month/year) 18.07.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D211/46			
Applicant PFIZER PRODUCTS INC.			
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 807 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 02.09.2003		Date of completion of this report 05.11.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4466		Authorized Officer Fanni, S Telephone No. +49 89 2399-8712 	

119 12

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/B03/02876**

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

1-49 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 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:

123
120

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB03/02876**

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. 14-15

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 14-15 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.

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	1,12,14
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1,12,14
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1,12
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

32
121

ITEM III

Claims 14-15 relate 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 claim (Article 34(4)(a)(i) PCT). See also the paragraph on : "Industrial applicability" in item V below.

ITEM V

Reference is made to the following documents:

D1: WO 01 98272 A

D2: WO 97 24325 A

D3: EP-A-1 179 341

NOVELTY (Article 33(2) PCT)

The present subject matter differs from D1-D3 mainly on account of the present (Z-2-substituted) ethanoate residue.

INVENTIVE STEP (Article 33(3) PCT)

The present subject matter discloses 1-4-di-substituted piperidines which are selective inhibitors of MIP-1alpha binding to its receptor CCR1.

D1 is considered to be the closest prior art and discloses, inter alia, modulators of chemokine receptors, in particular MIP-1alpha chemokine receptor.

The present subject matter differs from D1 for having replaced the (substituted) 2-hydroxypropylen residue attached at the piperidin nitrogen of compound I according to D1 with the present ethanoate bridging moiety.

The problem to be solved could be considered the provision of further piperidine derivatives which are modulators of MIP-1alpha chemokine receptor.

Although D2 discloses derivatives acylated at the piperidine nitrogen (cf examples 16-19), none of the above mentioned prior art documents appear to suggest the

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB03/02876

equivalence between the (substituted) 2-hydroxypropylen residue according to D1 with the present ethanoate bridging moiety. Thus, the skilled person, would have not considered the present subject matter as solution for the given problem. Accordingly, an inventive step can be acknowledged for the present subject matter.

INDUSTRIAL APPLICABILITY (Article 33(4) PCT)

For the assessment of the present claims 14-15 on the question whether they are 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/02876

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D211/46 A61K31/445

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

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, 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.
A	WO 01 98272 A (ASTRAZENECA AB ;ERIKSSON TOMAS (SE); HENRIKSSON KRISTER (SE)) 27 December 2001 (2001-12-27) page 17, line 25 - line 29 claim 1	1, 12-15
A	WO 97 24325 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD ;KATO KANEYOSHI (JP); YAMAMOTO MITS) 10 July 1997 (1997-07-10) page 1, paragraph 1 examples 16-19 claim 1	1, 12-15
A	EP 1 179 341 A (TEIJIN LTD) 13 February 2002 (2002-02-13) page 4, line 38 - line 41 claim 1	1, 12-15

☐

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 doubt 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.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 September 2003

Date of mailing of the international search report

24/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patenthuis 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Fanni, S

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 14-15 are 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.

Continuation of Box I.1

Claims Nos.: 14-15

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/02876

124 427

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

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14-15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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:
- ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/02876

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0198272	A	27-12-2001	AU 7476401 A	02-01-2002
			BR 0111669 A	01-04-2003
			CA 2411255 A1	27-12-2001
			CZ 20024147 A3	14-05-2003
			EP 1299356 A1	09-04-2003
			NO 20026081 A	04-02-2003
			WO 0198272 A1	27-12-2001
WO 9724325	A	10-07-1997	AU 1208397 A	28-07-1997
			WO 9724325 A1	10-07-1997
			JP 10081665 A	31-03-1998
EP 1179341	A	13-02-2002	AU 4614700 A	05-12-2000
			CA 2373942 A1	23-11-2000
			EP 1179341 A1	13-02-2002
			NO 20015599 A	16-11-2001
			CN 1384743 T	11-12-2002
			WO 0069432 A1	23-11-2000

12^s
128

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	COMPLETA	INCOMPLETA
PATENTE DE INVENCION	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable:

Fecha:

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a)
PFIZER PRODUCTS INC.

REFERENCIA:	Radicación N°	04-129060
	Solicitud internacional	PCT/IB2003/002876
	Fecha inicio fase nacional	18/02/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1787
	Folios	001

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

Cúmplase
Dado en Bogotá D C, **20 ENE. 2005**


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 04-129060

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 550

DE FECHA 31 DE MARZO DEL 2005, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR

LA LEY EXPIRA EL 28 DE JUNIO DEL 2005

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _ _

NO _ _ _ **X _**

Bogotá D.C., Octubre de 2006

128

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 4-129060

EDICTO No. 18048

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 28338 de 30-OCT-2006. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Declarar abandonada la solicitud de privilegio de patente de invención que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente resolución.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Carlos Reinaldo Olarte, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de

Pfizer Products Inc., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella proceda el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los

30 OCT. 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIME HUMBERTO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 20-NOV-2006

Este edicto se desflja hoy 01-DIC-2006 a las cinco (5:00 p.m.)

Secretaría General Ad-Hoc

EDICTO No. 18048