

Q.E.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

05-112412

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "DERIVADOS DE N-(3 FENILPROPI)-PIPERIDINA O TROPANO COMO MODULADORES
DE LA ACTIVIDAD DE CCR5"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 401/04 ; A61K 31/45

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

PETITORIO



REGISTRARÍA Y COMERCIO
Radicación : 85112412 00000000 Folios: 109
Fecha (FID): 2005-11-03 17:03:53
Trámite : 011 PCI-PATENT 370 FASE NACI 431 PRESENCIAL
Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL 09-12-05

①

SOLICITUD DE:

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3284270 Fax: 8089701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIONC.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLORED RICAURTE**Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3284270 Fax: 8089701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.890.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: **CUMMING, John y FAULL, Alan.**Dirección: AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire
SK10 4TG.

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/SE2004/000697Fecha: 08/05/04Publicación Internacional No. WO 2004/099178 A1Fecha: 18/11/04

⑥

Título (54)

**"DERIVADOS DE N-(3 FENILPROPI)-PIPERIDINA O TROPANO COMO
MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DE CCR5"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 401/04

⑧

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

09/05/03

(31) Número de Solicitud

0301369-5

⑨

Comprobante de Pago No. 05-82,899**Fecha:** Octubre 28 de 2005

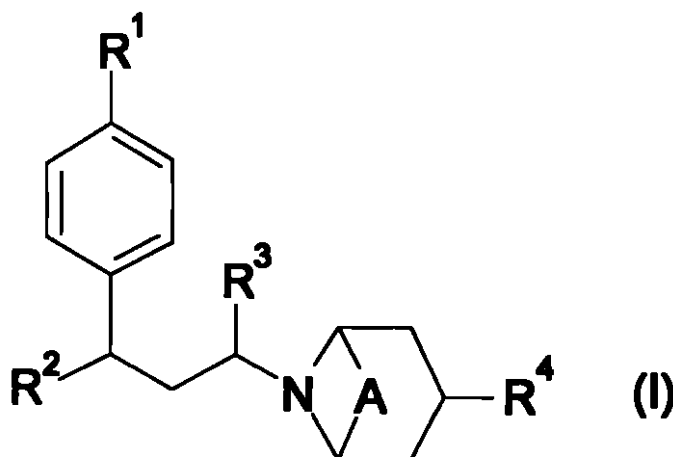
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05112412 00000000 Foliares 109
Fecha (PMO): 2005-11-03 17:03:53
Itemite : 001 PCI-PATENTE 370 FOLIO NÚM. 411 PRESENTAR
Dependencia: 2420 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 82,899
FECHA : OCTUBRE 28 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	41400624	28/10/2005	2,699,150.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

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


ALICIA LLOREDADA RICAURTE

T.P. No. 53.215

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia
Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por AstraZeneca AB

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

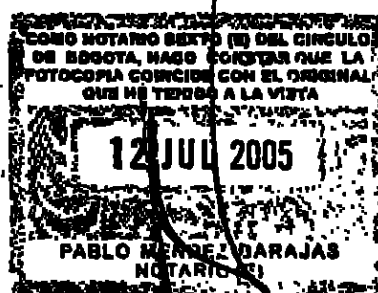
Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

5

APOSTILLA

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

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

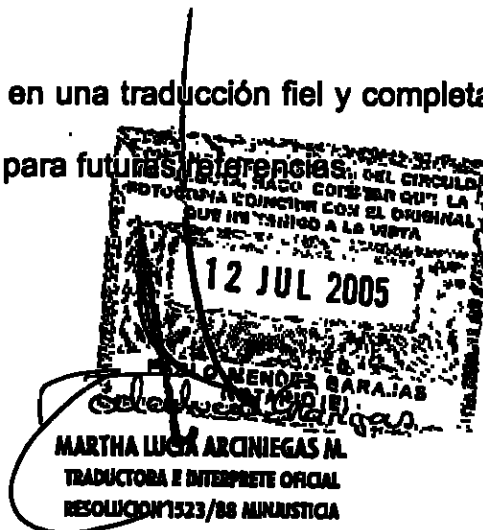
Este documento público

2. ha sido firmado por **John Halg Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres 6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. G479981
9. Timbre/Sello 10. Firma
Aparece el Sello de la Oficina E.M. Fitzgerald
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

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



5

2

1513

Mathias Arenberg

503-693-5858
482-063-1301
1-800-368-4444

COPIA MOTARCO EXATO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

2 JUL 2005

CARLO MENDEZ BARAJAS
MOTARCO (E)

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a arbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

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

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

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

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare this appointment as valid and good all that our representatives and/or the agents by any one of them may do for our benefit.

We also authorize ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

6

6

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

X

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder, que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a

duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden

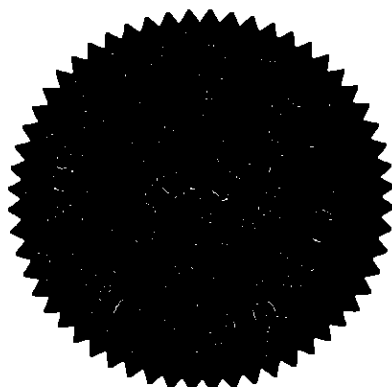
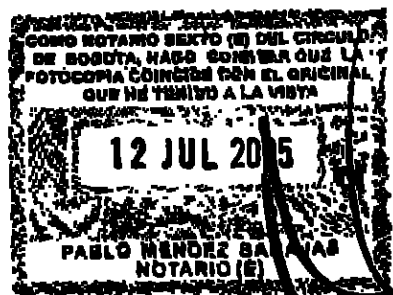
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM

under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsing
Notary Public
Wilkesbarre
Peshawar
England



7

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 John Hailg Ekserdjian
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/limbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le 02 August 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 Étrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

9. Stamp:
timbre:

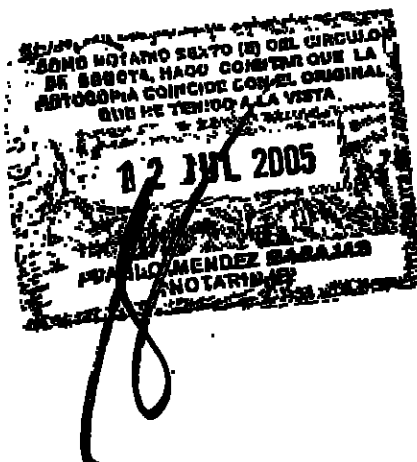
10. Signature: E. M. Fitzgerald



A handwritten signature in black ink, appearing to be "E. M. Fitzgerald", enclosed within a circular stamp.

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 legalization 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.



REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2004/000697

Casilla No. II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

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

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 12
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
ver próxima página
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla No. III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

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

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

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

Folios 10 y 11 anexos

La reivindicación 12 se refiere a métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia/métodos de diagnóstico practicados sobre el cuerpo humano o animal/Regla 39.1(iv).

Sin embargo, se ha realizado una búsqueda para esta reivindicación. La búsqueda ha sido basada en los efectos alegados de los compuestos/composiciones.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2004/000697

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO IPC7: C07D 401/04, C07D 409/14, C07D 413/04, C07D 451/04, A61K 31/445, A61K 45/23 Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC7: C07D Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados SE, DK, FI, NO clases como las anteriores Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	EP 1277737 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.), 22 de Enero de 2003 (22.01.2003), Compuestos 29 y 31 —	1-6, 8-12
X	WO 9917773 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION), 15 de Abril de 1999 (15.04.1999) —	1-12
X	WO 0166525 A1 (ASTRAZENECA AB), 13 de Septiembre de 2001 (13.09.2001) —	1-12
A	FR 2096916 A (SYNTHELABO), 3 de Marzo de 1972 (03.03.1972) — —	1-12
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados:		
'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 30 de Julio de 2004		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 02-08-2004
Nombre y dirección de correo de la ISA/ Oficina de Patentes Sueca Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Fax No. +46 8 666 02 86		Funcionario autorizado Göran Karlsson/Els Teléfono No. +46 8 782 25 00

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
 Información sobre miembros de familia de patentes
 30/04/2004

Solicitud Internacional No.
 PCT/SE 2004/000697

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
EP 1277737 A1	22/01/2003	AU	4274401 A	03/10/2001
		CA	2404280 A	23/09/2002
		US	2003176693 A	18/09/2003
		WO	0170689 A	27/09/2001
WO 9917773 A1	15/04/1999	AU	9790198 A	27/04/1999
		CA	2305805 A	15/04/1999
		EP	1037635 A	27/09/2000
		JP	2001518505 T	16/10/2001
		US	6476028 B	05/11/2002
		ZA	9809083 A	07/04/1999
WO 0166525 A1	13/09/2001	AU	4489901 A	17/09/2001
		BR	0109109 A	03/06/2003
		CA	2401524 A	13/09/2001
		CN	1416421 T	07/05/2003
		EP	1265870 A	18/12/2002
		GB	0005642 D	00/00/0000
		IL	151381 D	00/00/0000
		JP	2003525928 T	02/09/2003
		NO	20024310 A	25/10/2002
		US	2003119869 A	26/06/2003
FR 2096916 A	03/03/1972	NINGUNO		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2004/000697

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.: 12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next page
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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

International application No.
PCT/SE 2004/000697

Claim 12 relates to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

14

17

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

International application No.

PCT/SE 2004/000697

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 401/04, C07D 409/14, C07D 413/04, C07D 451/04, A61K 31/445, A61K 45/23
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1277737 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.), 22 January 2003 (22.01.2003), Compounds 29 and 31	1-6,8-12
X	WO 9917773 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION), 15 April 1999 (15.04.1999)	1-12
X	WO 0166525 A1 (ASTRAZENECA AB), 13 Sept 2001 (13.09.2001)	1-12
A	FR 2096916 A (SYNTHELABO), 3 March 1972 (03.03.1972)	1-12

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

* Special categories of cited documents

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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

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

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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 July 2004

Date of mailing of the international search report

02-08-2004

Name and mailing address of the ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Göran Karlsson/Els
Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

30/04/2004

International application No.

PCT/SE 2004/000697

EP	1277737	A1	22/01/2003	AU	4274401	A	03/10/2001
				CA	2404280	A	23/09/2002
				US	2003176693	A	18/09/2003
				WO	0170689	A	27/09/2001
WO	9917773	A1	15/04/1999	AU	9790198	A	27/04/1999
				CA	2305805	A	15/04/1999
				EP	1037635	A	27/09/2000
				JP	2001518505	T	16/10/2001
				US	6476028	B	05/11/2002
				ZA	9809083	A	07/04/1999
WO	0166525	A1	13/09/2001	AU	4489901	A	17/09/2001
				BR	0109109	A	03/06/2003
				CA	2401524	A	13/09/2001
				CN	1416421	T	07/05/2003
				EP	1265870	A	18/12/2002
				GB	0005642	D	00/00/0000
				IL	151381	D	00/00/0000
				JP	2003525928	T	02/09/2003
				NO	20024310	A	25/10/2002
				US	2003119869	A	26/06/2003
FR	2096916	A	03/03/1972	NONE			

16

AA

17

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
18 de Noviembre de 2004 (18.11.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/099178 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 401/04,
409/14, 413/04, 451/04, A61K 31/445, 45/23

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2004/000697

(22) Fecha de Registro Internacional: 6 de Mayo de 2004
(06.05.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0301369-5 9 de Mayo de 2003 (09.05.2003) SE

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

(72) Inventores; e

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

(74) Agente: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual
Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera,
para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG,
AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC,
EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para
cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Declaración según la Regla 4.17:

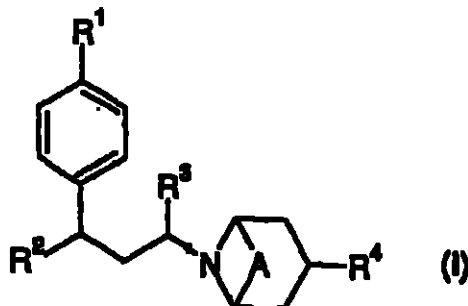
— relativa al derecho del solicitante de solicitar y obtener una
patente (Regla 4.17(ii)) para las siguientes designaciones AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, patente ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada:

— con reporte de búsqueda internacional

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

(54) Título: COMPUESTOS QUÍMICOS



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

20

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 November 2004 (18.11.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/099178 A1

(51) International Patent Classification: C07D 401/04,
409/14, 413/04, 451/04, A61K 31/445, 45/23

PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(21) International Application Number:
PCT/SE2004/000697

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NI, SN, TD, TO).

(22) International Filing Date: 6 May 2004 (06.05.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0301369-5 9 May 2003 (09.05.2003) SE

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(u)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
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, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG)

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

(72) Inventors: and

(73) Inventors/Applicants (for US only): CUMMING, John
[GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). FAULJ, Alan
[GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property,
S-151 85 Södertälje (SE).

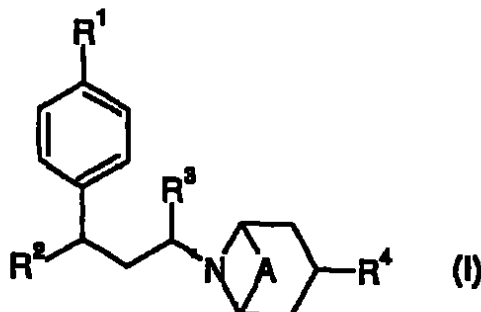
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,

Published:

— with international search report.

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

(54) Title: CHEMICAL COMPOUNDS



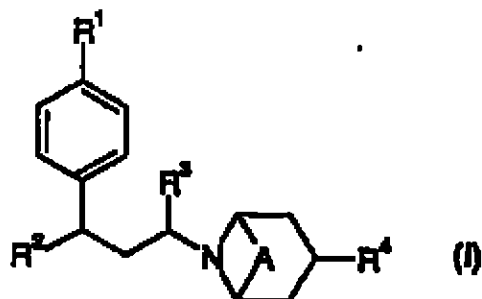
(57) Abstract: Compounds of formula (I); compositions
comprising them, processes for preparing them and their
use in medical therapy (for example modulating CCR5
receptor activity in a warm blooded animal).

WO 2004/099178 A1

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I):



en donde:

A está ausente o es CH₂CH₂;

R¹ es halo, hidroxí, nítro, (CH₂)_nS(O)_k(alquilo C₁₋₈), (CH₂)_nS(O)₂NH₂, (CH₂)_nS(O)₂NH(alquilo C₁₋₈), (CH₂)_nS(O)₂NHCHO, (CH₂)_nS(O)₂N(alquilo C₁₋₈)₂, OS(O)₂(alquilo C₁₋₈), ciano, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, NH₂, NH(alquilo C₁₋₈), N(alquilo C₁₋₈)₂, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₈), C(O)N(alquilo C₁₋₈)₂, C(O)[heterocíclico enlazado a N], CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₈), NHC(O)(alquilo C₁₋₈), NHC(O)O(alquilo C₁₋₈), (CH₂)_nNHS(O)₂(alquilo C₁₋₈), C(O)(alquilo C₁₋₈), CF₃, OCF₃, fenilo, heteroarilo, (alquilo C₁₋₄)fenilo, (alquilo C₁₋₄)heteroarilo, NHC(O)fenilo, NHC(O)heteroarilo, NHC(O)(alquilo C₁₋₄)fenilo, NHC(O)(alquilo C₁₋₄)heteroarilo, NHS(O)₂fenilo, NHS(O)₂heteroarilo, NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄)fenilo, NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄)heteroarilo, NHC(O)NH(alquilo C₁₋₈), NHC(O)NH(cicloalquilo C₃₋₇), NHC(O)NHfenilo, NHC(O)NHHeteroarilo, NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄)fenilo o NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄)heteroarilo; en donde los grupos fenilo o heteroarilo anteriores están opcionalmente sustituidos por halo, hidroxí, nítro, S(O)_m(alquilo C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NHC(O)(alquilo C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄), C(O)(alquilo C₁₋₄), CF₃ u OCF₃};

R² es fenilo, halofenilo, tienilo o halotienilo;

R^3 es hidrógeno o metilo;

R^4 es un heterociclo de cinco miembros que contiene al menos un átomo de carbono, uno a cuatro átomos de nitrógeno y, opcionalmente, un átomo de oxígeno o azufre, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido por oxo, alquilo C_{1-6} , $H_2NC(O)$, (fenilalquilo C_{1-2}) $HNC(O)$, alquilo C_{1-2} (fenilo) [que está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 , OCF_3 , $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$ o $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$], $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-2}(\text{fenilo}))$, NH_2 o fenilo; estando el heterociclo de cinco miembros opcionalmente fusionado a un anillo ciclohexano, piperidina, benceno, piridina, piridazina, pirimidina o pirazina; estando los átomos de carbono de anillo de dicho anillo ciclohexano, piperidina, benceno, piridina, piridazina, pirimidina o pirazina fusionado, opcionalmente sustituidos por halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 , OCF_3 , NH_2 , $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$ o $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$; y estando el nitrógeno del anillo de piperidina fusionado, opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-4} {que está opcionalmente sustituido por oxo, halógeno, OH, alcoxi C_{1-4} , OCF_3 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, CN, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$ o $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $C(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$ {en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por alcoxi C_{1-4} o fluoro}, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$ o $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ {en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por fluoro};

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

o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este.

2. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde A está ausente.

3. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1 o 2, en donde R^1 es halo, ciano, $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-6})$, $OS(O)_2(\text{alquilo } C_{1-6})$, $CO_2(\text{alquilo } C_{1-6})$, $NHC(O)(\text{alquilo } C_{1-6})$, $NHS(O)_2(\text{alquilo } C_{1-6})$, $NHC(O)\text{fenilo}$, $NHC(O)\text{heteroarilo}$, $NHC(O)(\text{alquilo } C_{1-4})\text{fenilo}$, $NHC(O)(\text{alquilo } C_{1-4})\text{heteroarilo}$, $NHS(O)_2\text{fenilo}$, $NHS(O)_2\text{heteroarilo}$, $NHS(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})\text{fenilo}$ o $NHS(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})\text{heteroarilo}$; en donde los grupos fenilo y heteroarilo anteriores están opcionalmente sustituidos por halo, hidroxilo, nitró, $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$,

$S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(O)_2N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $C(O)NH_2$, $C(O)NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, CO_2H , $CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NHC(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NHS(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$, CF_3 o OCF_3 .

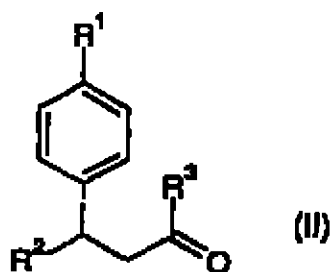
4. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1, 2 o 3, en donde R^1 es halo, ciano, $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $OS(O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $CO_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $NHC(O)(\text{alquilo } C_{1-8})$ o $NHS(O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$.

5. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1, 2, 3 o 4, en donde R^2 es fenilo o halofenilo.

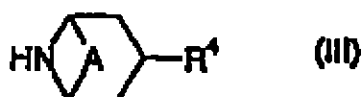
6. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1, 2, 3, 4 o 5, en donde R^3 es hidrógeno.

7. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^4 es imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo o 1,3-tiazolilo, isoxazolilo opcionalmente sustituidos como se describió en la reivindicación 1.

8. Un proceso para preparar un compuesto de formula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1, el proceso comprende la aminación reductiva de un compuesto de formula (II):



con un compuesto de formula (III):



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

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

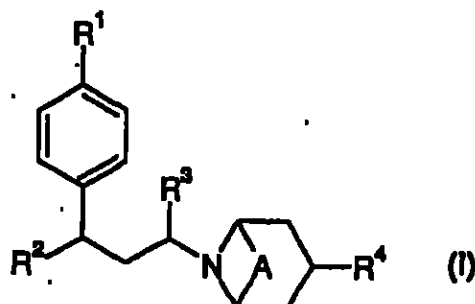
10. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o solvato de este, para uso como un medicamento.

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

12. Un método para el tratamiento de un estado de enfermedad mediado por CCR5, que comprende la administración a un paciente en necesidad de tal tratamiento, de una cantidad efectiva de un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1.

CLAIMS

1. A compound of formula (I):



wherein:

A is absent or is CH_2CH_2 ;

R^1 is halo, hydroxy, nitro, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_k(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_2\text{NHCHO}$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})_2$, $\text{OS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})$, cyano, $\text{C}_{1-6} \text{ alkyl}$, $\text{C}_{1-6} \text{ alkoxy}$, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})$, $\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})_2$, $\text{C}(\text{O})[\text{N-linked heterocycl}]$, CO_2H , $\text{CO}_2(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})$, $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})$, $\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})$, $(\text{CH}_2)_n\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})$, $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})$, CF_3 , OCF_3 , phenyl, heteroaryl, $(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})\text{phenyl}$, $(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})\text{heteroaryl}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{phenyl}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{heteroaryl}$, $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})\text{phenyl}$, $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})\text{heteroaryl}$, $\text{NHS}(\text{O})_2\text{phenyl}$, $\text{NHS}(\text{O})_2\text{heteroaryl}$, $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})\text{phenyl}$, $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})\text{heteroaryl}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-7} \text{ cycloalkyl})$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NHphenyl}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NHheteroaryl}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})\text{phenyl}$ or $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})\text{heteroaryl}$; wherein the foregoing phenyl and heteroaryl groups are optionally substituted by halo, hydroxy, nitro, $\text{S}(\text{O})_m(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$, cyano, $\text{C}_{1-4} \text{ alkyl}$, $\text{C}_{1-4} \text{ alkoxy}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$, CO_2H , $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, CF_3 or OCF_3 ;

R^2 is phenyl, halophenyl, thienyl or halothienyl;

R^3 is hydrogen or methyl;

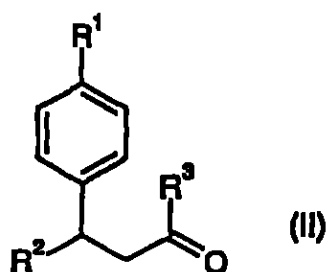
R^4 is a five membered heterocycle containing at least one carbon atom, one to four nitrogen atoms and, optionally, one oxygen or sulphur atom, said heterocycle being optionally substituted by oxo, $\text{C}_{1-6} \text{ alkyl}$, $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})$, $(\text{phenylC}_{1-2} \text{ alkyl})\text{HNC}(\text{O})$, C_{1-2}

- alkyl(phenyl) [which is optionally substituted by halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, CF₃, OCF₃, S(C₁₋₄ alkyl), S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl)], S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₂ alkyl(phenyl)), NH₂ or phenyl; the five membered heterocycle being optionally fused to a cyclohexane, piperidine, benzene, pyridine, pyridazine, pyrimidine or pyrazine ring; the ring carbon atoms of said fused cyclohexane, piperidine, benzene, pyridine, pyridazine, pyrimidine or pyrazine ring being optionally substituted by halogen, cyano, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, CF₃, OCF₃, NH₂, S(C₁₋₄ alkyl), S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl); and the nitrogen of the fused piperidine ring being optionally substituted by C₁₋₄ alkyl {which is optionally substituted by oxo, halogen, OH, C₁₋₄ alkoxy, OCF₃, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), CN, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ alkyl), C(O)N(C₁₋₄ alkyl)₂, NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl) or N(C₁₋₄ alkyl)₂}, C(O)(C₁₋₄ alkyl) {wherein the alkyl is optionally substituted by C₁₋₄ alkoxy or fluoro}, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ alkyl), C(O)N(C₁₋₄ alkyl)₂ or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl) {wherein the alkyl is optionally substituted by fluoro};
- k, m and n are, independently, 0, 1 or 2;
- or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate thereof.

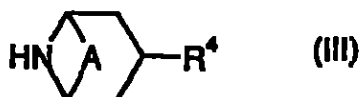
2. A compound of formula (I) as claimed in claim 1 wherein A is absent.
3. A compound of formula (I) as claimed in claim 1 or 2 wherein R¹ is halo, cyano, S(O)₂(C₁₋₆ alkyl), OS(O)₂(C₁₋₆ alkyl), CO₂(C₁₋₆ alkyl), NHC(O)(C₁₋₆ alkyl), NHS(O)₂(C₁₋₆ alkyl), NHC(O)phenyl, NHC(O)heteroaryl, NHC(O)(C₁₋₄ alkyl)phenyl, NHC(O)(C₁₋₄ alkyl)heteroaryl, NHS(O)₂phenyl, NHS(O)₂heteroaryl, NHS(O)₂(C₁₋₄ alkyl)phenyl or NHS(O)₂(C₁₋₄ alkyl)heteroaryl; wherein the foregoing phenyl and heteroaryl groups are optionally substituted by halo, hydroxy, nitro, S(O)₂(C₁₋₄ alkyl), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(C₁₋₄ alkyl), S(O)₂N(C₁₋₄ alkyl)₂, cyano, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ alkyl), C(O)N(C₁₋₄ alkyl)₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkyl), NHC(O)(C₁₋₄ alkyl), NHS(O)₂(C₁₋₄ alkyl), C(O)(C₁₋₄ alkyl), CF₃ or OCF₃.
4. A compound of formula (I) as claimed in claim 1, 2 or 3 wherein R¹ is halo, cyano, S(O)₂(C₁₋₆ alkyl), OS(O)₂(C₁₋₆ alkyl), CO₂(C₁₋₆ alkyl), NHC(O)(C₁₋₆ alkyl) or NHS(O)₂(C₁₋₆ alkyl).

26

5. A compound of formula (I) as claimed in claim 1, 2, 3 or 4 wherein R^2 is phenyl or halophenyl.
6. A compound of formula (I) as claimed in claim 1, 2, 3, 4 or 5 wherein R^3 is hydrogen.
7. A compound of formula (I) as claimed in any one of the preceding claims wherein R^4 is imidazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, tetrazolyl, pyrazolyl or 1,3-thiazolyl, isoxazolyl optionally substituted as described in claim 1.
8. A process for preparing a compound of formula (I) as claimed in claim 1, the process comprising reductive amination of a compound of formula (II):



with a compound of formula (III):



- in the presence of $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (wherein Ac is $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$) and acetic acid, in a suitable solvent at room temperature;
9. A pharmaceutical composition which comprises a compound as claimed in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.
10. A compound as claimed in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, for use as a medicament.
11. A compound as claimed in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, in the manufacture of a medicament for use in therapy.

27

27

12. A method of treating a CCR5 mediated disease state comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a compound as claimed in claim 1.

5

30

28

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

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

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

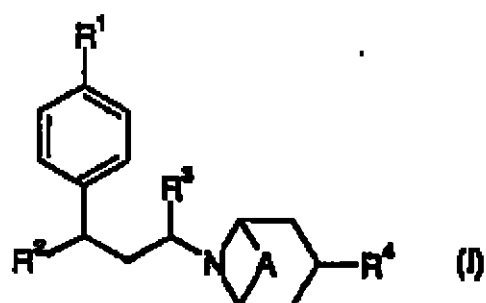
31

29

DERIVADOS DE N-(3 FENILPROPIL)-PIPERIDINA O TROPANO C M
MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DE CCR5

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

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



**DERIVADOS DE N-(3 FENILPROPILO)-PIPERIDINA O TROPANO COMO
MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DE CCR5**

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

Los derivados de piperidina farmacéuticamente activos están revelados en W001/87839, W001/66525, WO00/08013, W099/38514 y W099/04794.

Las quimioquinas son citocinas quimiotácticas que son liberadas por una amplia variedad de células para atraer macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos a sitios de inflamación y también juegan un papel en la maduración de las células del sistema inmune. Las quimioquinas juegan un papel importante en las respuestas inmune e inflamatoria en diferentes enfermedades o desórdenes, incluyendo asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes tales como artritis reumatoidea y arterosclerosis. Estas pequeñas moléculas secretadas son una superfamilia creciente de proteínas de 8-14 kDa caracterizadas por un motivo de cuatro cisteínas conservado. La superfamilia de quimioquina se puede dividir en dos grupos principales que muestran motivos estructurales característicos, las familias Cis-X-Cis (C-X-C, o α) y Cis-Cis (C-C, o β). Estas se distinguen con base en una inserción simple de amino ácido entre el par próximo de NH de los residuos de cisteína y la similitud de secuencia.

Las quimioquinas C-X-C incluyen varios quimioatractores potentes y activadores de neutrófilos tales como interleucina-8 (IL-8) y péptido 2 activador de neutrófilo (NAP-2).

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

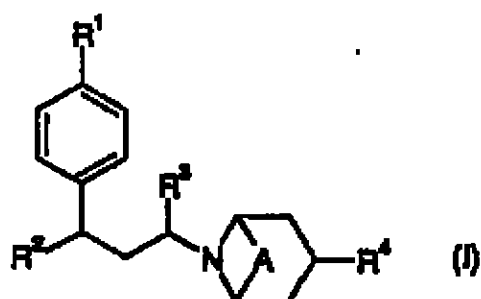
Los estudios han mostrado que las acciones de las quimioquinas son mediadas por subfamilias de receptores acoplados a la proteína G, entre los cuales se encuentran los receptores designados CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXR1, CXR2, CXR3 y CXR4. Estos receptores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

El receptor CCR5 está expresado sobre linfocitos T, monocitos, macrófagos, células dendríticas, microglía y otros tipos de células. Estos detectan y responden a diferentes quimioquinas, principalmente las "Reguladas sobre activación, T Normal Expresadas y secretadas" (RANTES), las proteínas inflamatorias macrófagos (MIP) MIP-1 α y MIP-1 β y la proteína-2 químico-atractora de monocito (MCP-2).

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

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

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



en donde:

A está ausente o es CH_2CH_2 ;

R^1 es halo, hidroxí, nitro, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_2\text{NHCHO}$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})_2$, $\text{OS}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})$, ciano, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})_2$, $\text{C}(\text{O})[\text{heterociclilo enlazado a N}]$, CO_2H , $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})$, $\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})$, $\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})$, $(\text{CH}_2)_n\text{NHS}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})$, $\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})$, CF_3 , OCF_3 , fenilo, heteroarilo, $(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{fenilo}$, $(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{heteroarilo}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{fenilo}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{heteroarilo}$, $\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{fenilo}$, $\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{heteroarilo}$, $\text{NHS}(\text{O})_2\text{fenilo}$, $\text{NHS}(\text{O})_2\text{heteroarilo}$, $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{fenilo}$, $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{heteroarilo}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{cicloalquilo } \text{C}_{3-7})$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NHfenilo}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NHheteroarilo}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{fenilo}$ o $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{heteroarilo}$; en donde los grupos fenilo o heteroarilo anteriores están opcionalmente sustituidos por halo, hidroxí, nitro, $\text{S}(\text{O})_m(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, CO_2H , $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, CF_3 u OCF_3 ;

R^2 es fenilo, halofenilo, tienilo o halotienilo;

R^3 es hidrógeno o metilo;

R^4 es un heterociclo de cinco miembros que contiene al menos un átomo de carbono, uno a cuatro átomos de nitrógeno y, opcionalmente, un átomo de oxígeno o azufre, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido por oxo, alquilo C_{1-8} , $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})$, $(\text{fenilalquilo } \text{C}_{1-2})\text{HNC}(\text{O})$, alquilo $\text{C}_{1-2}(\text{fenilo})$ [que está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 , OCF_3 , $\text{S}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{S}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ o $\text{S}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$], $\text{S}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{S}(\text{alquilo } \text{C}_{1-2}(\text{fenilo}))$, NH_2 o fenilo; estando el heterociclo de cinco miembros opcionalmente fusionado a un anillo ciclohexano, piperidina, benceno, piridina, piridazina, pirimidina o pirazina; estando los átomos de carbono de anillo de dicho anillo ciclohexano, piperidina, benceno, piridina, piridazina, pirimidina o pirazina fusionado, opcionalmente sustituidos por halógeno,

ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, NH₂, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄); y estando el nitrógeno del anillo de piperidina fusionado, opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₄ {que está opcionalmente sustituido por oxo, halógeno, OH, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, C(O)O(alquiloC₁₋₄), CN, C(O)NH₂, C(O)NH(alquiloC₁₋₄), C(O)N(alquiloC₁₋₄)₂, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄) o N(alquilo C₁₋₄)₂}, C(O)(alquilo C₁₋₄) {en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por alcoxi C₁₋₄ o fluoro}, C(O)O(alquilo C₁₋₄), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂ o S(O)₂(alquiloC₁₋₄) {en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por fluoro};

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

o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este.

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

Las sales adecuadas incluyen sales de adición de ácido (aductos) tales como un clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o p-toluensulfonato, o, adicionalmente, formato. Sal de adición de ácido es, por ejemplo clorhidrato o formato.

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

Halógeno es, por ejemplo, cloro, flúor o bromo; como cloro o flúor.

Grupos y mitades alquilo son cadenas lineales o ramificadas y son, por ejemplo, metilo (algunas veces abreviado a Me), etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo o ter-butilo.

Cicloalquilo es por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Heterocidilo enlazado a N es un anillo de 3, 4, 5 o 6 miembros, no aromático, enlazado a nitrógeno que comprende opcionalmente un

heteroátomo adicional (seleccionado del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre). Es, por ejemplo, aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo.

Heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros, opcionalmente fusionado a uno o más anillos, que comprenden al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre; o un óxido de N de este, o un óxido de S de este o dióxido de S de este. Heteroarilo es, por ejemplo, furilo, tienilo (también conocido como tiofenilo), pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, [1,2,4]-triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, benzo[b]furilo (también conocido como benzfurilo), benz[b]tienilo (también conocido como benztienilo o benztiofenilo), indazolilo, bencimidazolilo, benztriazolilo, benzoxazolilo, benzthiazolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, un imidazopiridinilo (tal como imidazo[1,2-a]piridinilo), tien[3,2-b]piridin-6-ilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo (también conocido como benzo[1,2,3]tiadiazolilo), 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzofurazano (también conocido como 2,1,3-benzoxadiazolilo), quinoxalinilo, una pirazolopiridina (por ejemplo 1H-pirazol[3,4-b]piridinilo), quinolinilo, isoquinolinilo, un naftiridinilo (por ejemplo [1,6]naftiridinilo o [1,8]naftiridinilo, un benzotiazinilo o dibenzotiofenilo (también conocido como dibenzotienilo); o un óxido de N de este, o un óxido de S o dióxido de S de este. Heteroarilo es especialmente piridilo, pirimidinilo, indolilo o bencimidazolilo.

El heterociclo de cinco miembros de R⁴ es, por ejemplo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo o tiazolilo. Cuando el heterociclo de cinco miembros de R⁴ está fusionado a un anillo benceno o piridina, el bicíclico resultante es, por ejemplo, bencimidazolilo, bentriazolilo o un imidazopiridinilo (tal como imidazo[4,5-c]piridinilo). Cuando el anillo heterociclo de cinco miembros de R⁴ está fusionado a un cicloalquilo saturado o piperidina, el bicíclico resultante es, por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-bencimidazol, 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina o 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina. En un aspecto particular de la invención, el anillo heterociclo de cinco miembros de R⁴ es, por ejemplo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, o 1,3,4-oxadiazolilo. Cuando el anillo heterociclo de cinco

miembros de R^4 está fusionado a un benceno, el bicclico resultante es, por ejemplo, bencimidazol-1-ilo.

(Alquilo C_{1-4})fenilo es, por ejemplo, bencilo, 2-feniletilo o 1-fenilet-1-ilo. (alquilo C_{1-4})heteroarilo es, por ejemplo, piridilmetilo o pirimidinilmetilo. $NHC(O)$ Heteroarilo es, por ejemplo, $NHC(O)$ piridilo. $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4})fenilo es, por ejemplo, $NHC(O)$ bencilo. $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4})heteroarilo es, por ejemplo, $NHC(O)CH_2$ piridilo. $NHS(O)_2$ Heteroarilo es, por ejemplo, $NHS(O)_2$ piridilo. $NHS(O)_2$ (alquilo C_{1-4})fenilo es, por ejemplo, $NHS(O)_2$ bencilo. $NHS(O)_2$ (alquilo C_{1-4})heteroarilo es, por ejemplo, $NHS(O)_2CH_2$ piridilo. $NHC(O)NH$ heteroarilo es, por ejemplo, $NHC(O)NH$ piridilo. $NHC(O)NH$ (alquilo C_{1-4})fenilo es, por ejemplo, $NHC(O)NH$ bencil. $NHC(O)NH$ (alquilo C_{1-4})heteroarilo es, por ejemplo, $NHC(O)NHCH_2$ piridilo.

En otro aspecto de la invención R_4 es un anillo heterociclo aromático de cinco miembros que contiene al menos un átomo de carbono, uno a cuatro átomos de nitrógeno y, opcionalmente, un átomo de oxígeno, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} o bencilo [que está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 , OCF_3 , S (alquilo C_{1-4}) o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4})], y estando opcionalmente fusionado a un anillo benceno, estando dicho anillo benceno fusionado opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 , OCF_3 , S (alquilo C_{1-4}) o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}).

En ya otro aspecto de la invención k y m son, independientemente, 0 o 2. En un aspecto adicional de la invención k y m son ambos 2.

En otro aspecto de la invención A está ausente.

En un aspecto adicional de la invención n es 0.

En aún un aspecto adicional de la invención R^1 es halo, $S(O)_k$ (alquilo C_{1-6}), $OS(O)_2$ (alquilo C_{1-6}), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH$ (alquilo C_{1-6}), $S(O)_2N$ (alquilo C_{1-6})₂, ciano, NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}), N (alquilo C_{1-6})₂, CO_2 (alquilo C_{1-6}), $NHC(O)$ (alquilo C_{1-6}), $NHC(O)O$ (alquilo C_{1-6}), $NHS(O)_2$ (alquilo C_{1-6}), $NHC(O)$ fenilo, $NHC(O)$ heteroarilo, $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4})fenilo, $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4})heteroarilo, $NHS(O)_2$ fenilo, $NHS(O)_2$ heteroarilo,

NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄)fenilo, NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄)heteroarilo, NHC(O)NH(alquilo C₁₋₆), NHC(O)NH(cicloalquilo C₃₋₇), NHC(O)NHfenilo, NHC(O)NHheteroarilo, NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄)fenilo o NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄)heteroarilo; en donde los grupos fenilo y heteroarilo anteriores está opcionalmente sustituidos por halo, hidroxí, nitro, S(O)_m(alquilo C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NHC(O)(alquilo C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄), C(O)(alquilo C₁₋₄), CF₃ u OCF₃; k y m son, independientemente, 0 o 2.

En un aspecto adicional de la invención R¹ es halo, ciano, S(O)₂(alquilo C₁₋₆), OS(O)₂(alquilo C₁₋₄), CO₂(alquilo C₁₋₆), NHC(O)(alquilo C₁₋₆), NHS(O)₂(alquilo C₁₋₆), NHC(O)fenilo, NHC(O)heteroarilo, NHC(O)(alquilo C₁₋₄)fenilo, NHC(O)(alquilo C₁₋₄)heteroarilo, NHS(O)₂fenilo, NHS(O)₂heteroarilo, NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄)fenilo o NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄)heteroarilo; en donde los grupos fenilo y heteroarilo anteriores están opcionalmente sustituidos por halo, hidroxí, nitro, S(O)₂(alquilo C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NHC(O)(alquilo C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄), C(O)(alquilo C₁₋₄), CF₃ u OCF₃.

En aún un aspecto adicional de la invención R¹ es halo, ciano, S(O)₂(alquilo C₁₋₆), OS(O)₂(alquilo C₁₋₆), CO₂(alquilo C₁₋₆), NHC(O)(alquilo C₁₋₆) o NHS(O)₂(alquilo C₁₋₆).

En otro aspecto R¹ es S(O)_k(alquilo C₁₋₄), en donde k es 0, 1 o 2, (por ejemplo SCH₃, S(O)CH₃ o S(O)₂CH₃), NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄) (por ejemplo NHS(O)₂CH₃) o NHC(O)(alquilo C₁₋₄) (por ejemplo NHC(O)CH₃). En ya otro aspecto R¹ es S(O)₂(alquilo C₁₋₄) (por ejemplo S(O)₂CH₃), NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄) (por ejemplo NHS(O)₂CH₃) o NHC(O)(alquilo C₁₋₄) (por ejemplo NHC(O)CH₃). En aún un aspecto adicional R¹ es S(O)₂(alquilo C₁₋₄) (por ejemplo S(O)₂CH₃).

En un aspecto adicional de la invención R² es fenilo, halofenilo (por ejemplo mono-clorofenilo, mono-fluorofenilo o di-fluorofenilo; tal como 3-fluorofenilo o 3,5- difluorofenilo), tienilo o halotienilo (por ejemplo mono-

clorotienilo; tal como 4-clorotien-2-ilo o 5-clorotien-2-ilo). En aún un aspecto adicional R^2 es halofenilo (por ejemplo mono-clorofenilo, mono-fluorofenilo o di-fluorofenilo; tal como 3-fluorofenilo o 3,5- difluorofenilo). En otro aspecto R^2 es fenilo, halofenilo (por ejemplo mono-clorofenilo, mono-fluorofenilo o di-fluorofenilo; tal como 3-fluorofenilo o 3,5-difluorofenilo) o tienilo. En ya otro aspecto R^2 es 3-fluorofenilo o 3,5-difluorofenilo.

En aún un aspecto adicional R^3 es hidrógeno.

En otro aspecto de la invención R^4 es diferente de un grupo indolilo opcionalmente sustituido.

En otro aspecto R^4 es imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo o 1,3-tiazolilo, isoxazolilo opcionalmente sustituidos como se describió anteriormente.

En ya otro aspecto R^4 es 1,2,4-triazolilo, tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, imidazolilo o 1,2,3-triazolilo sustituidos como se describió anteriormente. En un aspecto adicional R^4 es 1,2,4-triazolilo, tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, bencimidazolilo, benztriazolilo o un imidazopiridinilo (tal como imidazo[4,5c]piridinilo), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido por uno o dos alquilo C_{1-6} iguales o diferentes (por ejemplo alquilo C_{1-4} ; como metilo), CF_3 , OH (que puede tautomerizarse a la forma ceto), $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (fenilo(alquilo C_{1-2})) o fenilo(alquilo C_{1-2}); en donde el fenilo de los grupos fenilo(alquilo C_{1-2}) anteriores está opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}).

En un aspecto adicional R^4 es pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo o 1,2,4-oxadiazolilo, sustituidos como se describió anteriormente. En un aspecto adicional R^4 es pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo o 1,2,4-oxadiazolilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido por uno o dos alquilo C_{1-6} iguales o diferentes (por ejemplo alquilo C_{1-4} ; tal como metilo, etilo o iso-propilo) o bencilo (opcionalmente sustituido (por ejemplo no sustituido o mono-sustituido) por halógeno, S (alquilo C_{1-4}) o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4})).

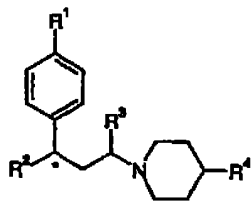
En aún un aspecto adicional R^4 es bencimidazolilo (por ejemplo bencimidazol-1-ilo) que está opcionalmente sustituido sobre la parte de benceno (por ejemplo mono-sustituido en la posición 5 del bencimidazolilo) por halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 , OCF_3 , $S(\text{alquilo } C_{1-4})$ o $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$. En otro aspecto R^4 es bencimidazolilo (por ejemplo bencimidazol-1-ilo) que está opcionalmente sustituido sobre la parte benceno (por ejemplo mono-sustituido en la posición 5 del bencimidazolilo) por $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$.

En otro aspecto de la invención R^4 es imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo o 1,3-tiazolilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por oxo, alquilo C_{1-6} (tal como metilo o iso-propilo), alquilo $C_{1-2}(\text{fenilo})$ {en donde el fenilo está opcionalmente sustituido por halo (tal como cloro o fluoro) o $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ (tal como $S(O)_2CH_3$), $S(\text{alquilo } C_{1-4})$ (tal como SCH_3), $S(\text{alquilo } C_{1-2}(\text{fenilo}))$ (como $SCH_2C_6H_5$), NH_2 o fenilo; estando dicho anillo opcionalmente fusionado a un anillo benceno, estando dicho anillo benceno opcionalmente sustituido por ciano o $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ (tal como $S(O)_2CH_3$).

En ya otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de formula (I) en donde A está ausente o es CH_2CH_2 ; R^1 es $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ (tal como $S(O)_2CH_3$); R^2 es fenilo, halofenilo (tal como 3-fluorofenilo, 3,5-difluorofenilo o 3-cloro-5-fluorofenilo), tienilo o halotienilo (tal como 5-clorotien-2-ilo o 4-clorotien-2-ilo); R^3 es hidrógeno; R^4 es imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo o 1,3-tiazolilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por oxo, alquilo C_{1-6} (tal como metilo o iso-propilo), alquilo $C_{1-2}(\text{fenilo})$ {en donde el fenilo está opcionalmente sustituido por halo (como cloro o fluoro) o $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ (tal como $S(O)_2CH_3$), $S(\text{alquilo } C_{1-4})$ (tal como SCH_3), $S(\text{alquilo } C_{1-2}(\text{fenilo}))$ (tal como $SCH_2C_6H_5$), NH_2 o fenilo; estando dicho anillo opcionalmente fusionado a un anillo benceno, estando dicho anillo benceno opcionalmente sustituido por ciano o $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ (tal como $S(O)_2CH_3$).

Los compuestos listados en la Tabla I ilustran la invención. En otro aspecto la presente invención provee cada compuesto adicional citado en la Tabla I.

TABLA I
La Tabla I comprende compuestos de formula (I), en donde A está ausente.



Compuesto No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	* Quiralidad	Aducto	LCMS (MH ⁺)
1	CH ₃ S(O) ₂	3-fluorofenilo	H	5-CH ₃ S(O) ₂ -bencimidazol-1-ilo	Isómero R	-	570
2	CH ₃ S(O) ₂	3-fluorofenilo	H	3-CH ₃ -5-(CH ₃) ₂ CH-[1,2,4]triazol-4-ilo	Isómero R	-	499
3	CH ₃ S(O) ₂	fenilo	H	3-((4-CH ₃ S(O) ₂ -fenil)CH ₂)[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo	Isómero S	clorhidrato	594
4	CH ₃ S(O) ₂	fenilo	H	3-(bencil)[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo	Isómero S	clorhidrato	516
5	CH ₃ S(O) ₂	fenilo	H	5-CH ₃ S(O) ₂ -bencimidazol-1-ilo	Isómero S	-	552

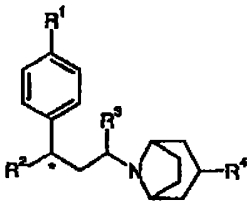
78

6	CH ₃ S(O) ₂	fenilo	H	3-((4-CH ₃ S-fenil)CH ₂)[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo	Isómero S	clorhidrato	562
7	CH ₃ S(O) ₂	tien-3-ilo	H	5-CH ₃ S(O) ₂ -bencimidazol-1-ilo	Isómero R	-	558
8	CH ₃ S(O) ₂	tien-2-ilo	H	5-CH ₃ S(O) ₂ -bencimidazol-1-ilo	Isómero R	-	558
9	CH ₃ S(O) ₂	5-clorotien-2-ilo	H	5-CH ₃ S(O) ₂ -bencimidazol-1-ilo	Isómero R	-	592
10	CH ₃ S(O) ₂	4-clorotien-2-ilo	H	5-CH ₃ S(O) ₂ -bencimidazol-1-ilo	Isómero R	-	592
11	CH ₃ S(O) ₂	3,5-difluorofenilo	H	5-CH ₃ S(O) ₂ -bencimidazol-1-ilo	Isómero R	-	588
12	CH ₃ S(O) ₂	3,5-difluorofenilo	H	3-CH ₃ -5-(CH ₃) ₂ CH-[1,2,4]triazol-4-ilo	Isómero R	-	517
13	CH ₃ S(O) ₂	fenilo	H	3-CH ₃ -[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo	Isómero S	-	440
14	CH ₃ S(O) ₂	3,5-difluorofenilo	H	2-((4-cloro-fenil)CH ₂)-2H-tetrazol-5-ilo	Isómero R	-	586
15	CH ₃ S(O) ₂	3,5-difluorofenilo	H	2-((4-CH ₃ S(O) ₂ -fenil)CH ₂)-2H-tetrazol-5-ilo	Isómero R	-	630
16	CH ₃ S(O) ₂	3,5-difluorofenilo	H	5-bencil-2-metil-2H-pirazol-3-ilo	Isómero R	clorhidrato	564
17	CH ₃ S(O) ₂	3-Cl, 5-F-fenilo	H	5-CH ₃ S(O) ₂ -bencimidazol-1-ilo	Isómero R	-	604
18	CH ₃ S(O) ₂	3,5-difluorofenilo	H	2-etil-5-(4-fluorobencil)-2H-pirazol-3-ilo	Isómero R	-	596
19	CH ₃ S(O) ₂	3,5-difluorofenilo	H	4-amino-1,3-tiazol-2-ilo	Isómero R	-	492
20	CH ₃ S(O) ₂	3,5-difluorofenilo	H	5-metilimidazolidin-2,4-on-3-ilo	Isómero R	-	506
21	CH ₃ S(O) ₂	3,5-difluorofenilo	H	5-fenilimidazolidin-2,4-on-3-ilo	Isómero R	-	568
22	CH ₃ S(O) ₂	3,5-difluorofenilo	H	2-(4-clorobencil)-1,3-tiazol-5-ilo	Isómero R	-	601
23	CH ₃ S(O) ₂	3,5-difluorofenilo	H	5-etilimidazolidin-2,4-on-3-ilo	Isómero R	-	520
24	CH ₃ S(O) ₂	3,5-difluorofenilo	H	2-metil-2H-tetrazol-5-ilo	Isómero R	-	476

25	CH ₃ S(O) ₂	3,5-difluorofenilo	H	Indol-1-ilo	Isómero R	-	509
26	CH ₃ S(O) ₂	3,5-difluorofenilo	H	4 <i>H</i> -[1,2,4]triazol-4-ilo	Isómero R	-	461
27	CH ₃ S(O) ₂	3,5-difluorofenilo	H	3,5-dietil-[1,2,4]triazol-4-ilo	Isómero R	-	489
28	CH ₃ S(O) ₂	3,5-difluorofenilo	H	5-ciano-bencimidazol-1-ilo	Isómero R	-	535
29	CH ₃ S(O) ₂	3,5-difluorofenilo	H	Bencimidazol-1-ilo	Isómero R	-	510
30	CH ₃ S(O) ₂	3,5-difluorofenilo	H	2-metil-5-CH ₃ S(O) ₂ -bencimidazol-1-ilo	Isómero R	-	602

Tabla II

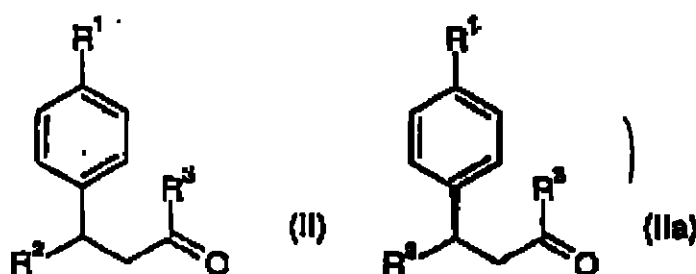
La Tabla II comprende compuestos de formula (I), en donde A es CH₂CH₂.



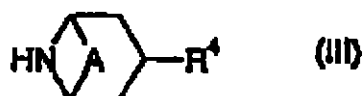
Compuesto No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	* Quiralidad	LCMS (MH ⁺)
1	CH ₃ S(O) ₂	3,5-difluorofenilo	H	3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-ilo (<i>exo</i>)	Isómero R	543
2	CH ₃ S(O) ₂	3,5-difluorofenilo	H	5-(metilsulfonil)-1H-bencimidazol (<i>endo</i>)	Isómero R	614
3	CH ₃ S(O) ₂	3,5-difluorofenilo	H	5-(metilsulfonil)-1H-bencimidazol (<i>exo</i>)	Isómero R	614

Los compuestos de la invención se pueden preparar como se muestra en los procesos en las páginas marcadas Esquemas 1 y 2 siguientes. (En los Esquemas 1 y 2, Ac es acetilo; Bu es butilo; LDA es diisopropilamida de litio; TMEDA es *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina; y, Tf es triflato.)

Un compuesto de la invención se puede preparar mediante aminación reductiva de un compuesto de fórmula (II) o (IIa):

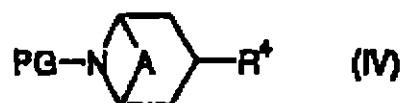


con un compuesto de fórmula (III):

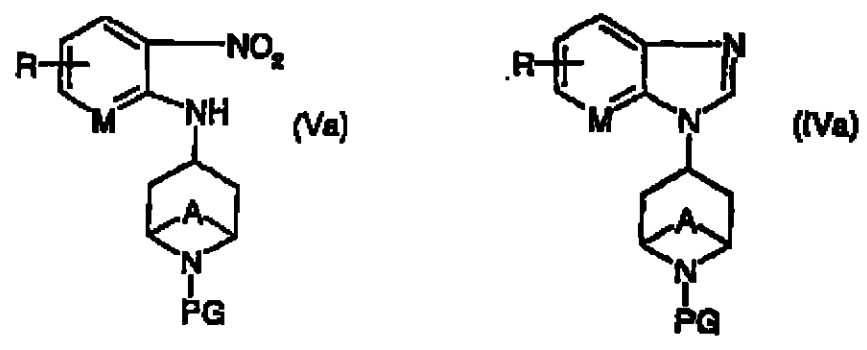


en presencia de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (en donde Ac es $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$) y ácido acético, en un solvente adecuado (tal como un alcohol alifático C_{1-6} , por ejemplo etanol) a temperatura ambiente (por ejemplo $10\text{--}30^\circ\text{C}$).

Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar mediante la remoción del grupo protector (PG) de un compuesto de fórmula (IV), por ejemplo cuando PG es benciloxycarbonilo o bencilo, la remoción se puede efectuar mediante hidrogenación (por ejemplo hidrógeno en presencia de catalizador de paladio sobre carbono); cuando PG es *ter*-butiloxycarbonilo, la remoción puede ser efectuada mediante el tratamiento con ácido (tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético).

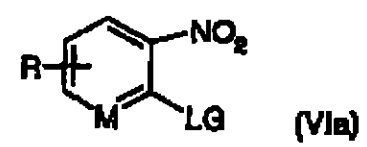


Los compuestos de formula (IVa) se pueden hacer primero mediante la reducci3n de un compuesto de formula (Va):

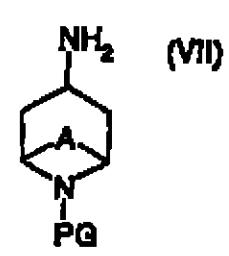


y luego ciclando el producto formado de esta manera. (Por ejemplo, ciclizaci3n en presencia de trimetilortoformato y 3cido *para*-toluensulf3nico monohidrato).

Un compuesto de formula (Va) se puede preparar mediante el acoplamiento de un compuesto de formula (Via):



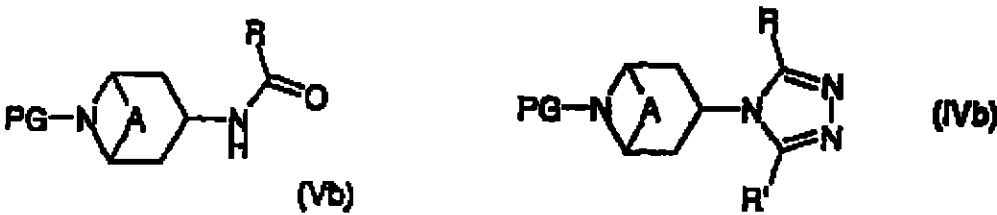
en donde LG es un grupo saliente (tal como flúor), con un compuesto de formula (VII):



en presencia de una base. Los compuestos de formula (Via) se pueden hacer mediante la nitraci3n del cloroheteroarilo respectivo u 3xido de N del cloroheteroarilo respectivo (seguido por reducci3n para remover el 3xido de

N); o mediante cloración de un oxo-nitro-heteroarilo (tal como 3-nitropiridin-4-ona).

Los compuestos de formula (IVb) se pueden preparar a partir de un compuesto de formula (Vb) usando un procedimiento de "una marmita ", dos pasos activando primero la amida con, por ejemplo, oxicloruro fosforoso en presencia de una base (tal como piridina) y reaccionando con una hidrazida de acilo, luego ciclizando en presencia de un ácido a temperatura elevada (tal coo ácido *para*-toluensulfónico en tolueno en reflujo).

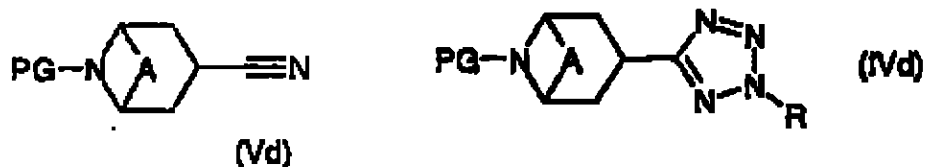


Los compuestos de formula (Vb) se pueden preparar a partir de un compuesto de formula (VII) mediante la reacción con un ácido carboxílico activado o con un cloruro de carbonilo en presencia de una base.

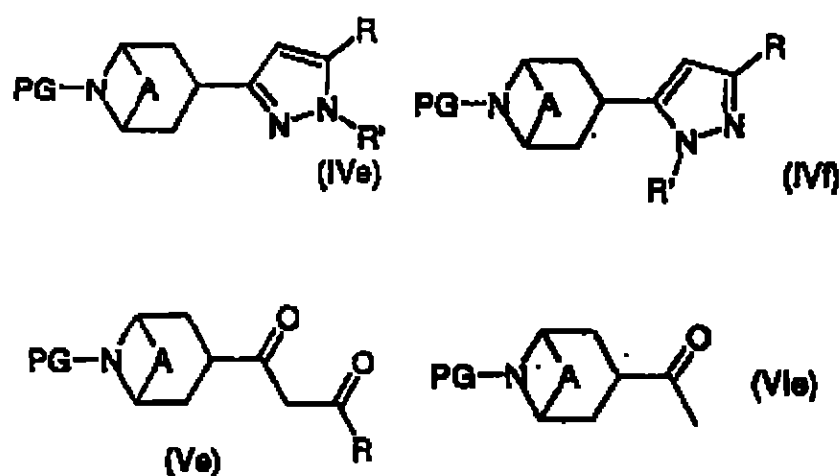
Los compuestos de formula (IVc) se pueden preparar primero activando el ácido de un compuesto de formula (Vc) y reaccionando con una N-hidroxi-amidina RC(NO₂)NH₂, luego ciclizando a temperatura elevada en un solvente adecuado tal como dioxano.



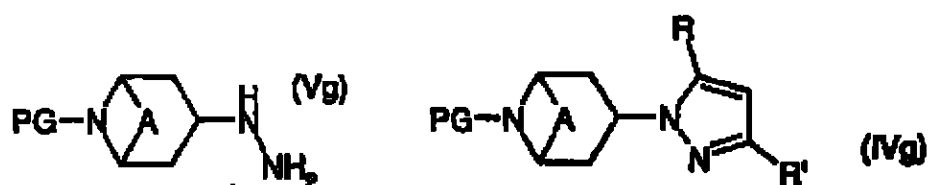
Los compuestos de formula (IVd) se pueden preparar mediante la adición de azida a un compuesto de formula (Vd), luego mediante alquilación del producto formado de esta forma.



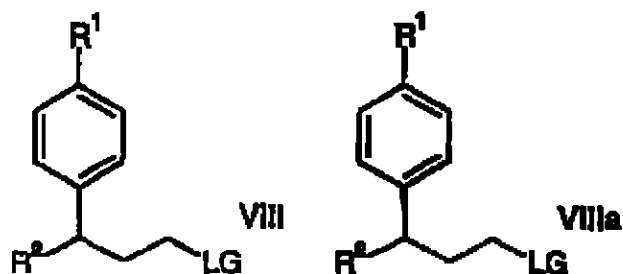
Los compuestos de formula (IVe) y (IVf) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (Ve) con una alquil hidrazina $R'NHNH_2$. Los compuestos de formula (Ve) se pueden hacer mediante condensación de un compuesto de formula (Vle) con un éster $RC(O)_2R''$.



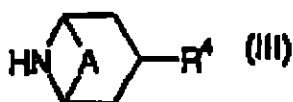
Los compuestos de formula (IVg) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (Vg) con una 1,3-di-cetona $RC(O)CH_2C(O)R'$.



Un compuesto de la invención se puede preparar mediante alquilación de un compuesto de formula (VIII o (VIIIa):



con un compuesto de formula (III)



en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de potasio o trietilamina, en un solvente adecuado, tal como acetonitrilo o THF a temperatura ambiente (por ejemplo 10-30 °C).

Los materiales de partida para estos métodos y Esquemas preparativos están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante métodos de la literatura, adaptando los métodos de la literatura o siguiendo o adaptando los Métodos descritos aquí.

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

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

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

De acuerdo con una característica adicional de la invención, se provee un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este, para uso en un método para el tratamiento de un animal de sangre caliente (tal como el hombre) mediante terapia (incluyendo profilaxis).

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

La presente invención también provee el uso de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este, como un medicamento, especialmente un medicamento para el tratamiento de rechazo de trasplante, enfermedad respiratoria, soriasis o artritis reumatoidea (especialmente artritis reumatoidea). [Enfermedad respiratoria es, por ejemplo, COPD, asma {tal como bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o asma del polvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardío o hiper-respuesta de las vías aéreas)} o rinitis {aguda, alérgica, rinitis atrófica o rinitis crónica incluyendo rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca o rinitis medicamentosa; rinitis membranosa incluyendo cuprosa, fibrinosa o rinitis pseudomembranosa o rinitis escrofulosa; rinitis estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno) o rinitis vasomotora }; y es particularmente asma o rinitis].

En otro aspecto, la presente invención provee el uso de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia (por ejemplo en la modulación de la actividad del receptor de quimioquina (especialmente la actividad del receptor CCR5 (especialmente artritis reumatoidea)) en un animal de sangre caliente, como el hombre).

La invención también provee un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este, para uso como un medicamento, especialmente un medicamento para el tratamiento de artritis reumatoidea.

En otro aspecto, la presente invención provee el uso de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia (por ejemplo en la modulación de la actividad del receptor de quimioquina (especialmente actividad del receptor CCR5 (especialmente artritis reumatoidea)) en un animal de sangre caliente, como el hombre).

La invención provee además el uso de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de:

- (1) (El tracto respiratorio) enfermedades de vías aéreas obstructivas incluyendo: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (tal como COPD irreversible); asma (como bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o asma del polvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardía o hiperrespuesta de las vías aéreas)); bronquitis (tal como bronquitis eosinofílica); aguda, alérgica, rinitis atrópica o rinitis crónica incluyendo rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca, o rinitis medicamentosa, rinitis membranosa incluyendo cruposa, fibrinosa o rinitis pseudomembranosa, o rinitis escrofulosa, rinitis estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno) o rinitis vasomotora; sarcoidosis, pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; poliposis nasal, pulmón fibroide o neumonía intersticial idiopática;

- (2) (huesos y articulaciones) artritis incluyendo reumática, infecciosa, autoinmune, seronegativa, espondiloartropatías (tales como espondilitis anquilosante, artritis soriática, o enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren o esclerosis sistémica;
- (3) (piel y ojos) soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras permitidas escamatozas, dermatitis seborréica, planus de Linchen, pénfigo, pénfigo ampollar, epidermólisis ampollar, urticaria, angiodermas, vasculitidas, eritemas, eosinofilias cutáneas, uveítis, alopecia areata o conjuntivitis vernal;
- (4) (tracto gastrointestinal) enfermedad de Coeliac, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad de intestino irritable o alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos remotos desde el intestino (como migraña, rinitis y eccema);
- (5) (rechazo de aloinjerto) agudo o crónico, seguido de por ejemplo, transplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea; injerto crónico versus enfermedad huésped; y/o
- (6) (Otros tejidos o enfermedades) Enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, arterioesclerosis, Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), desórdenes de Lupus (tal como lupus eritematoso o lupus sistémico), eritematoso; tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, Diabetes tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper IgE, lepra (tal como lepra lepromatosa), enfermedad Periodontal, Síndrome de Sezary, púrpura trombocitopenia idiopática o desórdenes del ciclo menstrual.

En un animal de sangre caliente, como el hombre.

La presente invención porvee además un método para el tratamiento de un estado de enfermedad mediado por quimioquina (especialmente un estado de enfermedad mediado por CCR5), en un animal de sangre caliente,

tal como el hombre, que comprende la administración a un mamífero en necesidad de tal tratamiento, de una cantidad efectiva de un compuesto de la he invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este.

Con el fin de usar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este, para el tratamiento de un animal de sangre caliente, tal como el hombre, en particular en la modulación de la actividad del receptor de quimioquina (por ejemplo el receptor CCR5), dicho ingrediente se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este (ingrediente activo), y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto adicional, la presente invención provee un proceso para la preparación de dicha composición, que comprende mezclar el ingrediente activo con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprendería preferiblemente de 0.05 a 99 % p (por ciento en peso), más preferiblemente de 0.05 a 80 % p, aún más preferiblemente de 0.10 a 70 % p, e incluso más preferiblemente de 0.10 a 50 % p, del ingrediente activo, todos los porcentajes en peso, basados en la composición total.

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

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

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

Cada paciente puede recibir, por ejemplo, una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de 0.01 mgkg⁻¹ a 100 mgkg⁻¹ del compuesto, preferiblemente en el rango de 0.1 mgkg⁻¹ a 20 mgkg⁻¹ de esta invención, siendo la composición administrada 1 a 4 veces por día. La dosis intravenosa, subcutánea e intramuscular puede ser dada por medio de un ainyección de bolo. Alternativamente, la dosis intravenosa puede ser dada mediante infusión continua durante un período de tiempo. Alternativamente, cada paciente recibirá una dosis oral diaria que es aproximadamente equivalente a la dosis parenteral diaria, siendo la composición administrada 1 a 4 veces al día.

Lo siguiente ilustra las formas de dosis representativas que contienen el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este (de aquí en adelante Compuesto X), para el uso terapéutico o profiláctico en humanos:

(a)

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

(b)

<u>Tableta II</u>	<u>mg/tableta</u>
Compuesto X	50
Lactosa Ph.Eur.	229
Croscarmelosa de sodio	12.0
Polivinilpirrolidona	6
Estearato de magnesio	3.0

(c)

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

(d)

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

(e)

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

Se pueden usar amortiguadores, cosolventes farmacéuticamente aceptables tales como polietilen glicol, polipropilen glicol, glicerol o etanol, o

agents complejantes tales como hidroxipropil ciclodextrina para ayudar a la formulación.

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

La invención se relaciona además con terapias o composiciones de combinación en donde un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o un solvato de una sal de este, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o un solvato de una sal de este, es administrada simultáneamente (posiblmenete en la misma composición) o secuencialmente con un agente para el tratamiento de cualquiera de los estados de enfermedad anteriores.

En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, arthritis reumatoidea, soriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, COPD, asma y rinitis alérgica, un compuesto de la invención puede ser combinado con un inhibidor de TNF- α (tal como un anticuerpo monoclonal anti-TNF (como Remicade, CDP-870 y D.sub2.E.sub7.), o una molécula de inmunoglobulina del receptor de TNF (tal como Enbrel.reg.)), un inhibidor no selectivo de COX-1/COX-2 (tal como piroxicam o diclofenaco; un ácido proiónico tal como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno o ibuprofeno; un fenamato tal como ácido mefenámico, indometacina, sulindac o apazona; una pirazolona como fenilbutazona; o un salicilato tal como aspirina), un inhibidor de COX-2 (tal como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib o etoricoxib), dosis baja de metotrexato, lefunomida; ciclesonida; hidroxicloroquina, d-penicillamina o auranofina, u oro parenteral u oral.

La presente invención se relaciona aún con la combinación de un compuesto de la invención junto con:

- un inhibidor de biosíntesis de leucotrieno, un inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o un antagonista de proteína que activa 5-lipoxigenasa (FLAP), tal como zileuton, ABT-761, fenileuton, tepoxalina, Abbott-79175, Abbott-85761, una N-(5-sustituida)-tiofen-2-alquilosulfonamida, 2,6-di-ter-butilfenol hidrazonas, un metoxitetrahidropirano como Zeneca ZD-2138, SB-210661, un compuesto piridinil-sustituido 2-cianonaftaleno como L-739,010; un compuesto de 2-cianoquinolina, L-746,530; un compuesto indol o quinolina, tal como MK-591, MK-886 o BAY x 1005;
- un antagonista de receptor para leucotrieno LTB₄, LTC₄, LTD₄ o LTE₄, seleccionado del grupo consistente de una fenotiazin-3-ona, como L-651,392; un compuesto amidino, como CGS-25019c; una benzoxalamina como ontazolast; una bencenocarboximidamida, como BIL 284/260; o un compuesto coo zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) o BAY x 7195;
- un inhibidor de PDE4 que incluye un inhibidor del isoformo PDE4D;
- un antagonista del receptor antihistamínico H₁ como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina o clorfeniramina;
- un antagonista del receptor gastroprotector H₂;
- un agente simpatomimético vasoconstrictor del agonista del adenoreceptor α ₁- y α ₂, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazoline, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina o clorhidrato de etilnorepinefrina;
- un agente anticolinérgico como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina;
- un agonista del adenoreceptor β ₁- a β ₄, como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, bitolterol mesilato o pirbuterol, o una metilxantantina incluyendo teofilina y aminofilina; cromoglicato de sodio; o un antagonista del receptor muscarínico (M1, M2, y M3);
- un imitador del factor de crecimiento del tipo insulina, tipo I (IGF-1);

- un glucocorticoide inhalado con efectos secundarios reducidos, tales como prednisona, prednisolona, flunisolida, triamcinolona acetona, beclometasona dipropionato, budesonida, fluticasona propionato o mometasona furoato;
- un inhibidor de una metaloproteasa de matriz (MMP), como una estromeliasina, una colagenasa, o una gelatinasa o agreganasa; como colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromeliasina-1 (MMP-3), estromeliasina-2 (MMP-10), y estromeliasina-3 (MMP-11) o MMP-12;
- un modulador de la función del receptor de quimioquina como CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C;
- un agente de osteoporosis como roloxifen, droloxifen, lasofoxifen o fosomax;
- un agente inmunosupresor como FK-506, rapamicina, ciclosporina, azatioprina o metotrexato;
- un compuesto útil en el tratamiento de SIDA y/o infección de VIH, por ejemplo: un agente que evita o inhibe que la proteína viral gp120 se encaje en la célula huésped CD4 {como un CD4 soluble (recombinante); un anticuerpo anti-CD4 (o anticuerpo modificado/recombinante), por ejemplo PRO542; un anticuerpo anti-grupo 120 (o anticuerpo modificado/recombinante); u otro agente que interfiere con el enlace del grupo120 a CD4, por ejemplo BMS806}; un agente que evita el enlace a un receptor de quimioquina, diferente a CCR5, usado por el virus VIH {como un agonista o antagonista de CXCR4, o un anticuerpo anti-CXCR4}; un compuesto que interfiere en la fusión entre la envoltura viral de VIH y una membrana de célula {como un anticuerpo anti-grupo 41; enfuvirtida (T-20) o T-1249}; un inhibidor de DC-SIGN (también conocido como CD209) {como un anticuerpo anti-DC-SIGN o un inhibidor del enlace de DC-SIGN}; un inhibidor de transcriptasa reversa análogo de nucleosido/nucleótido {por ejemplo zidovudina (AZT), nevirapina, didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), stavudina (d4T), lamivudina (3TC), abacavir, adefovir o tenofovir (por ejemplo como base libre o como disoproxil

fumarato)); un inhibidor de transcriptasa reversa no nucleosido {por ejemplo nevirapina, delavirdina o efavirenz}; un inhibidor de proteasa {por ejemplo ritonavir, indinavir, saquinavir (por ejemplo como base libre o como sal de mesilato), nelfinavir (por ejemplo como base libre o como sal de mesilato), amprenavir, lopinavir o atazanavir (por ejemplo como base libre o como sal de sulfato)); un inhibidor de reductasa ribonucleotida {por ejemplo hidroxiurea}; o un antiretroviral {por ejemplo emtricitabina}; o,

- un agente terapéutico existente para el tratamiento de osteoartritis, por ejemplo un agente anti-inflamatorio no-esteroidal (de aquí en adelante NSAID) como piroxicam o diclofenaco, un ácido propiónico como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno o ibuprofeno, un fenamato como ácido mefenámico, indometacina, sulindac o apazona, una pirazolona como fenilbutazona, un salicilato como aspirina, un inhibidor de COX-2 como celecoxib, valdecoxib, rofecoxib o etoricoxib, un analgésico o terapia intra-articular como un corticoesteroide o un ácido hialurónico como hialgan o sinvisc, o un antagonista del receptor P2X7 receptor.

La presente invención se relaciona aún con la combinación de un compuesto de la invención junto con: (i) un inhibidor de triptasa; (ii) un antagonista del factor de activación de plaqueta (PAF); (iii) un inhibidor de la enzima de conversión de interleucina (ICE); (iv) un inhibidor de IMPDH; (v) un inhibidor de molécula de adhesión que incluye un antagonista de VLA-4; (vi) una catepsina; (vii) un inhibidor de quinasa MAP; (viii) un inhibidor de deshidrogenada fosfato glucosa-6; (ix) un antagonista del receptor quinina-B.sub1. y B.sub2.; (x) un agente anti-gota, e.g., colchicina; (xi) un inhibidor de oxidasa xantina, e.g., alopurinol; (xii) un agente uricosúrico, e.g., probenecida, sulfinpirazona o benzbromarona; (xiii) un secretagogo de hormona de crecimiento; (xiv) un factor de crecimiento de transformación (TGF β); (xv) un factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGF); (xvi) un factor de crecimiento de fibroblasto, e.g., factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF); (xvii) un factor de estimulación de colonia macrófaga de granulocito (GM-CSF); (xviii) una crema de capsaicina; (xix) un antagonista del receptor de taquicinina NK.sub1. y NK.sub3., seleccionado del grupo consistente de NKP-608C; SB-233412 (talnetant); y D-4418; (xx) un inhibidor

de elastasa seleccionado del grupo consistente de UT-77 y ZD-0892; (xxi) un inhibidor de enzima convertidora de $\text{TNF}\alpha$ (TACE); (xxii) un inhibidor inducido de sintasa de óxido nítrico (iNOS); o (xxiii) una molécula homóloga de receptor quimioatractor expresada en las células TH2 (un antagonista de CRTH2).

Ahora la invención se ilustrará mediante los siguientes Ejemplos no limitantes en los cuales, a menos que se declare de otra forma:

- (i) las temperaturas están dadas en grados Celcius ($^{\circ}\text{C}$); las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, esto es, a una temperatura en el rango de $18\text{--}25^{\circ}\text{C}$;
- (ii) las soluciones orgánicas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro; la evaporación del solvente se realizó usando un evaporador rotatorio a presión reducida (600–400 Pascales; 4.5–30 mm Hg) con un baño de temperatura de hasta 60°C ;
- (iii) la cromatografía, a menos que se indique otra cosa, significa cromatografía flash sobre sílica gel; la cromatografía de película delgada (TLC) se llevó a cabo sobre placas de sílica gel; en donde una columna "Bond Elut" es referida, esto significa una columna que contiene 10g o 20 g de sílica de tamaño de partícula de 40 micrones, la sílica contenida en una jeringa desechable de 60 ml y soportada por un disco poroso, obtenido de Varian, ciudad de Harbor, California, USA, con el nombre de "Mega Bond Elut SI". En donde "Columna Isolute™ SCX" es referida, esta significa una columna que contiene ácido bencensulfónico (no ocupado en los extremos) obtenido de International Sorbent Technology Ltd., 1st House, Duffryn Industrial State, Ystrad Mynach, Hengoed, Mid Glamorgan, UK. En donde "Resina purificadora PS-tris-amina Argonaut™" es referida, esto significa una resina de poliestireno tris-(2-aminoetil)amina obtenida de Argonaut Technologies Inc., 887 Industrial Road, Suite, G, San Carlos, California, USA.
- (iv) En general, el curso de las reacciones se siguió mediante TLC y los tiempos de reacción están dados solamente para ilustración;
- (v) Los rendimientos, cuando se dan, son solamente para ilustración y no son necesariamente aquellos que pueden ser obtenidos por

61

desarrollos de procesos diligentes; las preparaciones se repitieron si se requirió más material;

- (vi) Cuando se reportaron, los datos de ^1H NMR están citados y están en forma de valores delta para protones de diagnostico mayores, dados en partes por millón (ppm) relativas al tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno, determinado a 300 MHz usando perdeuterio DMSO (CD_3SOCD_3) como solvente, a menos que se especifique de otra manera; las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hz;
- (vii) Los símbolos químicos tienen sus significados comunes; se usan unidades y símbolos del SI;
- (viii) Las relaciones de solventes están dadas en porcentaje en volumen;
- (ix) El espectro de masas (MS) se corrió con una energía de electrón de 70 voltios de electrón en el modo ionización química (ACPI) usando un tubo de exposición directa; en donde se indique, la ionización se efectuó mediante electrorociador (ES); cuando se dieron valores m/z , generalmente solo se reportan iones que indican la masa base, y a menos que se indique otra cosa, el ión de masa citado es el ión de masa positiva $-(M+H)^+$;
- (x) La caracterización LCMS se realizó usando un par de bombas Gilson 306 con un tomador de muestras Gibson 233 XL y un espectrómetro de masa Aguas ZMD4000. La LC comprendió una columna simétrica de agua 4.6x50 C18 con tamaño de partícula de 5 micrones. Los eluyentes fueron: A, agua con 0.05% de ácido fórmico y B, acetonitrilo con 0.05% de ácido fórmico. El gradiente de eluyente fue de 95% A a 95% B en 6 minutos. Donde se indicó, la ionización se efectuó mediante electrorociador (ES); cuando se dieron valores m/z , generalmente solo se reportan iones que indican la masa base, y a menos que se indique otra cosa, el ión de masa citado es el ión de masa positiva $-(M+H)^+$;
- (xi) Los compuestos de los Ejemplos y Métodos fueron nombrados usando el programa de nombre de IUPAC de Advanced Chemistry Development Inc., version 6.00; y
- (xii) Se usan las siguientes abreviaturas
DMSO dimetil sulfóxido;
DMF *N*-dimetilformamida;

71 69

DCM	diclorometano
THF	tetrahidrofurano;
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina;
DIBAL	hidróxido de di- <u>iso</u> -butil aluminio
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona;
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio;
HBTU	hexafluorofosfato de O-(7-benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio;
Boc	<u>tert</u> -butoxicarbonilo;
MeOH	metanol;
EtOH	etanol; y
EtOAc	acetato de etilo.

EJEMPLO 1

Este ejemplo ilustra la preparación de (R)-1-{1-[3-(3-fluoro-fenil)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-propil]-piperidin-4-il}-5-metanosulfonilo-1H-benzoimidazol (Compuesto No.1 de la Tabla I).

Bajo una atmósfera de argón se disolvieron (R)-3-(3-fluoro-fenil)-3-(4-metanosulfonilfenil)-propionaldehído (0.162g) (Método O) y 5-metanosulfonil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol (0.112g) (Método A) en diclorometano. Se agregó una gota de ácido acético seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (0.254g), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas, luego se dividió entre diclorometano (2 x 50mL) y solución de hidróxido de sodio acuosa 2M (50mL). Los licores orgánicos fueron lavados con salmuera saturada, secados (MgSO₄) y evaporados hasta sequedad sobre el evaporador rotatorio. El residuo fue purificado sobre un cartucho de sílica de 20g eluyendo con un gradiente de 0 a 30% de metanol en acetato de etilo durante 30 minutos a 20mL por minuto para producir el compuesto del título como un sólido (0.056g). NMR (CDCl₃): 2.17 (m, 6H), 2.33 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 3.08 (m, 4H), 4.18 (t, 1H), 4.25 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.42 (s, 1H).

68

El procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se puede repetir usando diferentes piperidinas o clorhidratos de piperidina (tales como 2-metil-5-(metilsulfonil)-1-piperidin-4-il-1*H* bencimidazol (Método A), 1-piperidin-4-il-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo (Método A), 4-(3-isopropil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-il)-piperidina (Método B), clorhidrato de 4-[3-(4-metanosulfonil-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (Método C), clorhidrato de 4-(3-bencil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina (Método D), clorhidrato de 4-[3-(4-metilsulfanil-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (Método E), 4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina (Método F), 4-[2-(4-cloro-bencil)-2*H*-tetrazol-5-il]-piperidina (Método G), 4-[2-(4-metanosulfonil-bencil)-2*H*-tetrazol-5-il]-piperidina (Método H), o 4-(5-bencil-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-piperidina (Método I), 4-[2-etil-5-(4-fluoro-bencil)-2*H*-pirazol-3-il]-piperidina (Método I), 4-[2-(4-clorobencil)-1,3-tiazol-4-il]piperidina (Método R), 4-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-piperidina (Método S), 2-piperidin-4-il-1, 3-tiazol-4-amina, 5-etil-3-piperidin-4-ilimidazolidin-2,4-diona (Método T), 5-fenil-3-piperidin-4-ilimidazolidin-2,4-diona (Método T), 5-metil-3-piperidin-4-ilimidazolidin-2,4-diona (Método T), 4-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)piperidina (Método U), 4-(3,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)piperidina (Método V), 3-(3-isopropil-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1] octano (Método W), 1-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-(metilsufonil)-1*H*-benzamidazol (Método X), 1-exo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-(metilsufonil)-1*H*-benzamidazole (Método Y), en lugar de 5-metanosulfonil-1-piperidin-4-il-1*H*-benzoimidazole y diferentes aldehídos (tales como (*R*)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-3-tiofen-2-il-propionaldehído (Método J), (*R*)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-3-tiofen-3-il-propionaldehído (Método K), (*R*)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-3-(5-clorotiofen-2-il)-propionaldehído (Método L), (*R*)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-clorotiofen-2-il)-propionaldehído (Método M), (*S*)-3-fenil-3-(4-metanosulfonilfenil)propionaldehído (Método N), o (*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-(4-metanosulfonilfenil)propionaldehído (Método P), o (*R*)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-(4-metanosulfonilfenil)propionaldehído (Método Q), en lugar de (*R*)-3-(3-fluoro-fenil)-3-(4-metanosulfonilfenil)propionaldehído.

EJEMPLO 2

Este ejemplo ilustra la preparación de 1-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]propil)piperidin-4-il)-1*H*-indol (Compuesto No. 25 de la Tabla I).

Paso 1: Se agregó tosil cloruro (3g) por porciones a piridina (50ml) a 5°C, seguido por una solución de (3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]propan-1-il (3.1g) en piridina (15ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo/HCl 2N y se extrajo con dietil éter (x2). Los extractos orgánicos fueron secados y evaporados hasta sequedad para dar (3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]propil 4-metilbencenosulfonato como un sólido. Rendimiento 2.9g. NMR (CDCl₃): 2.4 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.95 (m, 2H), 4.2 (t, 1H), 6.7 (m, 3H), 7.3 (m, 4H), 7.75 (d, 2H), 7.85 (d, 2H).

Paso 2: Una mezcla de clorhidrato de 1-piperidin-4-il-1*H*-indol (450mg), (3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(etilsulfonil)fenil]propil 4-metilbencenosulfonato (760 mg) y carbonato de potasio (500mg) en acetonitrilo (30ml) se sometió a reflujo por 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y dividida entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos fueron secados y evaporados hasta sequedad. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido. Rendimiento 200mg. NMR (CDCl₃): 2.0-2.4 (m, 10H), 3.0-3.05 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 4.2 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.7 (m, 3H), 7.1-7.3 (m, 3H), 7.4 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.9 (d, 2H).

Datos de NMR adicionales:

Compuesto No. 2 de la Tabla I: NMR (CDCl₃): 1.70-2.34 (m, 11H), 2.53 (s, 3H), 3.00 (m, 5H), 3.18 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.87 (d, 2H).

Compuesto No. 3 de la Tabla I: NMR: 2.08 (2H, m), 2.22 (2H, m), 2.61 (2H, m), 2.92 (2H, m), 3.01 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.21 (2H, s), 3.29 (1H, m), 3.59 (2H, m), 4.20 (1H, t), 4.24 (2H, m).

Compuesto No. 4 de la Tabla I: NMR: 2.08 (2H, m), 2.21 (2H, m), 2.62 (2H, m), 2.91 (2H, m), 3.01 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.27 (1H, m), 3.58 (2H, m), 4.08 (2H, s), 4.20 (1H, m), 7.32 (10H, m), 7.64 (2H, m), 7.87 (2H, m), 10.90 (1H, br s).

Compuesto No. 5 de la Tabla I: NMR (CDCl₃): 2.19 (m, 8H), 2.36 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 3.06 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 4.18 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 7.24 (m, 5H), 7.47 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.40 (s, 1H).

Compuesto No. 6 de la Tabla I: NMR: 2.07 (2H, m), 2.22 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.60 (2H, m), 2.92 (2H, m), 3.02 (2H, m), 3.59 (2H, m), 3.59 (2H, dd), 4.04 (2H, s), 4.20 (1H, t), 7.24 (2H, m), 7.33 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.87 (2H, m), 10.71(1H, br s).

Compuesto No. 7 de la Tabla I: NMR (CDCl₃): 2.10 (m, 2H), 2.20 (m, 6H), 2.35 (m, 2H), 2.89 y 4.35 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.12 (m, 5H), 4.25 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.39 (s, 1H).

Compuesto No. 8 de la Tabla I: NMR (CDCl₃): 2.22 (m, 9H), 2.40 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 4.28 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.88 (m, 3H), 8.20 (s, 1H), 8.41 (s, 1H).

Compuesto No. 9 de la Tabla I: NMR (CDCl₃) : 2.20 (m, 9H), 2.39 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.88 (m, 3H), 8.20 (s, 1H), 8.41 (s, 1H).

Compuesto No. 10 de la Tabla I: NMR (CDCl₃): 2.20 (m, 9H), 2.39 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 4.26 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.89 (m, 3H), 8.20 (s, 1H), 8.40 (s, 1H).

Compuesto No. 11 de la Tabla I: NMR (CDCl₃): 2.20 (m, 10H), 2.38 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 4.19 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.88 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.41 (s, 1H).

Compuesto No. 12 de la Tabla I: NMR (CDCl₃): 1.40 (d, 6H), 1.82 (m, 2H), 2.10 (m, 5H), 2.30 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 3.03 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.90 (d, 2H).

Compuesto No. 13 de la Tabla I: NMR: 2.32 (3H, m), 2.60-2.92 (9H, m), 2.95

(3H, s), 3.40 (2H, m), 3.64 (2H, m), 4.06 (1H, m), 7.18 (2H, m), 7.26 (2H, m), 7.42 (2H, m), 7.80 (2H, m).

Compuesto No. 14 de la Tabla I: NMR (CDCl₃): 1.9 (m, 2H), 2.05 (m, 4H), 2.25 (m, 4H), 2.9 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 4.2 (m, 1H), 5.7 (s, 2H), 6.7 (m, 1H), 6.75 (d, 2H), 7.3 (m, 4H), 7.4 (d, 2H), 7.9 (d, 2H).

Compuesto No. 15 de la Tabla I: NMR (CDCl₃): 1.9 (m, 2H), 2.1 (m, 4H), 2.25 (m, 4H), 2.9 (m, 3H), 3.05 (s, 6H), 4.2 (m, 1H), 5.8 (s, 2H), 6.65 (m, 1H), 6.75 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.0 (d, 2H).

Compuesto No. 16 de la Tabla I: NMR (CDCl₃): 1.65 (m, 2H), 1.83 (d, 2H), 1.99 (t, 2H), 2.23 (m, 4H), 2.48 (tt, 2H), 2.89 (t, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.66 (tt, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.41 (d, 2H), 7.87 (d, 2H).

Compuesto No. 17 de la Tabla I: NMR (CDCl₃): 2.2 (m, 9H), 2.35 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.1 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 6.85 (dd, 1H), 7.0 (dd, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.9 (m, 3H), 8.2 (s, 1H), 8.45 (s, 1H).

Compuesto No. 18 de la Tabla I: NMR (CDCl₃): 1.12-1.15 (t, 3H), 1.54-1.76 (m, 6H), 1.90-1.95 (t, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.38-2.45 (tt, 1H), 2.80-2.86 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.94-3.99 (q, 2H), 4.06-4.10 (t, 1H), 5.65 (s, 1H), 6.56-6.62 (tt, 1H), 6.66-6.71 (m, 2H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.34-7.6 (d, 2H), 7.80-7.82 (d, 2H).

Compuesto No. 19 de la Tabla I: NMR (CDCl₃): 1.6 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 4H), 2.1-2.2 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (bs, 2H), 6.0 (s, 1H), 6.6 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.8 (d, 2H).

Compuesto No. 20 de la Tabla I: 1 NMR (CDCl₃): 1.4 (d, 3H), 1.6 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.1 (m, 4H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.9 (m, 1H), 4.0 (q, 1H), 4.2 (m, 1H), 5.5 (s, 1H), 6.6 (m, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.8 (d, 2H).

Compuesto No. 21 de la Tabla I: NMR(CDCl₃): 1.6 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.2

(m, 4H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.0 (m, 3H), 3.9 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 5.0 (s, 1H), 5.8 (s, 1H), 6.6 (m, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 7H), 7.8 (d, 2H).

Compuesto No. 22 de la Tabla I: NMR (CDCl₃): 1.75 (m, 2H), 2.05 (m, 4H), 2.3 (m, 4H), 2.75 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 4.15 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 6.65 (m, 1H), 6.8 (m, 3H), 7.3 (m, 4H), 7.45 (d, 2H), 7.9 (d, 2H).

Compuesto No. 23 de la Tabla I: NMR (CDCl₃): 1.0 (t, 3H), 1.6 (m, 2H), 1.7-1.9 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.1 (m, 4H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.0 (m, 3H), 3.8 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 5.5 (s, 1H), 6.6 (m, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.8 (d, 2H).

Compuesto No. 24 de la Tabla I: NMR (CDCl₃): 1.94-2.17 (6H, m), 2.25-2.42 (5H, m), 2.97 (3H, m), 3.02 (3H, s), 4.27 (3H, s), 6.58 (1H, t), 6.75 (2H, d), 7.43 (2H, d), 7.88 (2H, d).

Compuesto No. 25 de la Tabla I: NMR (CDCl₃): 2.0-2.4 (m, 10H), 3.0-3.05 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 4.2 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.7 (m, 3H), 7.1-7.3 (m, 3H), 7.4 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.9 (d, 2H).

Compuesto No. 26 de la Tabla I: NMR (CDCl₃): 1.9 (m, 2H), 2.0 (m, 4H), 2.25 (m, 4H), 2.9 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 4.1 (m, 1H), 4.25 (t, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.6 (s, 2H).

Compuesto No. 27 de la Tabla I: NMR (CDCl₃): 1.75 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.25 (m, 4H), 2.35 (s, 6H), 2.9 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.9 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.9 (d, 2H).

Compuesto No. 28 de la Tabla I: NMR (CDCl₃): 1.5 (m, 4H), 2.05-2.3 (m, 6H), 3.0 (m, 5H), 4.1 (m, 2H), 6.6 (m, 1H), 6.7 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.5 (dd, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.1 (m, 2H).

Compuesto No. 29 de la Tabla I: NMR (CDCl₃): 1.5 (m, 2H), 2.05-2.3 (m, 8H), 2.95-3.0 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 4.15 (m, 2H), 6.6 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.95 (s, 1H).

Compuesto No. 30 de la Tabla I: NMR (CDCl₃): 1.55 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 4.1 (m, 2H), 6.6 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.2 (d, 1H).

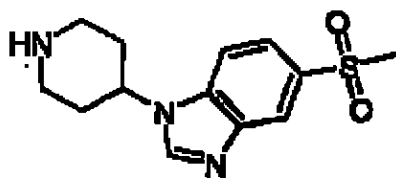
Compuesto No. 1 de la Tabla II: NMR (CDCl₃): 1.31 (d, 6H), 1.58 (m, 4H), 1.94 (m, 2H), 2.13 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 2.466 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.966 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 6.61 (m, 1H), 6.7 (m, 2H), 7.366 (m, 2H), 7.825 (m, 2H).

Compuesto No. 2 de la Tabla II: NMR (CDCl₃): 1.6 (m, 2H) 1.9 (m, 2H) 2.1-2.2 (m, 2H) 2.3 (m, 4H) 2.8 (m, 2H) 3.1 (s, 3H) 3.2 (s, 3H) 3.4 (m, 2H) 4.3 (m, 1H) 4.8 (m, 1H) 6.8 (m, 1H) 6.9 (m, 2H) 7.5 (d, 2H) 7.6 (d, 2H) 8.0 (m, 3H) 8.2 (s, 1H) 8.5 (s, 1H).

Compuesto No. 3 de la Tabla II: NMR (CDCl₃): 1.8 (m, 2H) 2.0 (m, 4H) 2.2-2.3 (m, 4H) 2.4 (m, 2H) 3.0 (s, 3H) 3.1 (s, 3H) 3.4 (m, 2H) 4.3 (t, 1H) 4.6 (m, 1H) 6.7 (m, 1H) 6.8 (m, 1H) 7.4 (d, 2H) 7.6 (d, 2H) 7.9 (m, 3H) 8.2 (s, 1H) 8.4 (s, 1H)

Método A

5-Metanosulfonil-1-piperidin-4-il-1*H*-benzoimidazol



Paso 1: Se agregó 4-amino-1-bencilpiperidina (87g) lentamente durante 20 minutos a una mezcla agitada de 2-fluoro-5-metilsulfonil-nitrobenceno (100g) y carbonato de sodio anhidro (35g) en 500mL de DMSO, la temperatura interna subió de 20 °C a 50°C. La mezcla se agitó a 90 °C por 12 horas, luego de vertió en hielo/agua y el sólido amarillo fue filtrado, redissuelto en diclorometano, secado y evaporado para dar 175g de *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-nitro-4-metilsulfonilanilina.

Paso 2: El material crudo del paso 1 (170g) se disolvió en 3 litros de metanol en un recipiente de presión, se agregaron 20g de catalizador de Pd/C al 5% húmedo y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 3 bar (3×10^5 Pa) y 50 °C por una hora. Luego la reacción fue enfriada, filtrada y evaporada para dar 133g de *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-amino-4-metilsulfonilanilina como un sólido café.

Paso 3: El material crudo del paso 2 (130g) se agitó en 300mL de trimetilortoformato que contiene ácido 4-toluensulfónico (8g) a 90°C por una hora, recolectando el destilado de metanol. La reacción fue enfriada y filtrada para dar 108g de 1-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-metilsulfonil-1*H*-bencimidazol como un sólido café.

Paso 4: El material crudo del paso 3 (100g) se disolvió en 1 litro de metanol en un recipiente de presión, se agregaron 20g de catalizador de Pd/C al 10% húmedo y 100mL de ácido acético, y se agitaron bajo una atmósfera de hidrógeno a 5 bar (5×10^5 Pa) y 50 °C por 8 horas. La reacción fue enfriada, filtrada y evaporada. El residuo se disolvió en agua y se basificó con solución de hidróxido de sodio, se extrajo en diclorometano, se secó y evaporó. El sólido café fue triturado con isopropanol, filtró, y lavó con éter para dar el compuesto del título (60g) como un sólido gris pálido; NMR : 2.00 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.56 (s, 1H).

Preparación de 1-piperidin-4-il-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo

En una forma similar al Método A, paso 1-3, se preparó *ter*-butil-4-(5-ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato, excepto que se usó 4-fluoro-3-nitrobenzonitrilo y *ter*-butil 4-aminopiperidin-1-carboxilato. El grupo *ter*-butiloxicarbonilo fue removido usando el siguiente método.

Se disolvió *ter*-butil-4-(5-ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato (326mg) en DCM (10ml) y se agregó sílica gel (10g), y la mezcla se evaporó hasta sequedad. Se añadió tolueno (100ml) y la mezcla se sometió a reflujo por 15 horas. La mezcla fue evaporada hasta sequedad y la sílica fue entonces lavada con diclorometano. Los orgánicos fueron evaporados hasta una goma que fue purificada mediante cromatografía

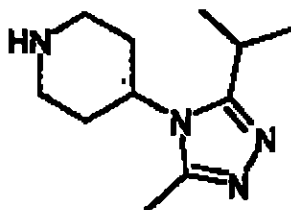
sobre sílica, eluyendo con $\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{diclorometano}$ (2:18:80) para dar el compuesto del título como un sólido. Rendimiento 77mg. NMR (d_6 DMSO): 2.0 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.6 (s, 1H). MS 227 (MH^+).

Preparación de 2-metil-5-(metilsulfonil)-1-piperidin-4-il-1H-benzimidazol

De una forma similar al Método A, pasos 1-4, excepto que se usa trimetilortoacetato, se preparó 2-metil-5-(metilsulfonil)-1-piperidin-4-il-1H-benzimidazol. MS 293 (MH^+).

Método B

4-(3-isopropil-5-metil-1,2,4-triazol-4-il)-piperidina

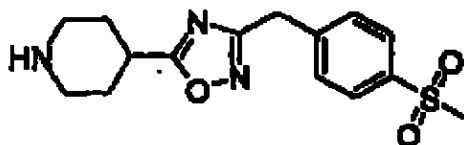


Paso 1: A una solución del 2-metil-N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-propanamida (5.89g) en piridina (11.2mL) y cloroformo (15mL) a 0 °C bajo Argón, se le agregó oxidloruro de fósforo (6.33mL). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó por 24 horas, luego se evaporó. El residuo se disolvió en cloroformo (30mL) y se adicionó hidrazida acética (3.36g), y la mezcla se calentó a reflujo por 5 hrs, se diluyó con hidrógeno carbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano, se secó (MgSO_4) y evaporó. El residuo se disolvió en HCl 6M (30mL) y se calentó a reflujo por 21 horas y luego se evaporó. Se agregó carbonato de potasio saturado (300mL) y se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y evaporó. El aceite amarillo resultante fue purificado sobre sílica (90g) usando 2% de una soln de amoníaco 7M en metanol en 98% de diclorometano, para dar un sólido amarillo (3.04g); NMR(CDCl_3): 1.40 (d, 6H), 1.80 (m, 2H), 2.0-2.3 (m, 5H), 2.55 (s, 3H), 3.0-3.1 (m, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.85 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 5H).

Paso 2: El N-bencilpiperidina triazol (3.03g) se disolvió en etanol (50mL) y se agregaron hidróxido de paladio al 20% (0.70g) y formato de amonio (3.22g), y la mezcla se calentó a reflujo por 150 minutos. La suspensión fue filtrada a través de celita y el filtrado fue evaporado para dar el producto como un sólido amarillo (2.20g). NMR (CDCl₃): 1.2 (d, 6H), 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.1 (br s, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.6 (t, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 4.0 (m, 1H).

Método C

Clorhidrato de 4-[3-(4-Metanosulfonil-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina



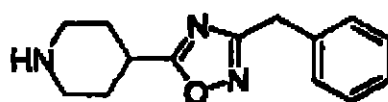
Paso 1: *ter*-butil 4-[3-[4-(metiltio)bencil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-carboxilato (3.10g, 7.96mmol) (Método E, paso 1) se disolvió en diclorometano (100mL), a temperatura ambiente, bajo argón. Se agregó ácido 3-cloroperbenzónico (60% p, 6.87g, 23.88 mmol) por porciones y se agitó por 1 hora. Se agregó metabisulfito de sodio (1M, 250mL) y se agitó, y los orgánicos fueron separados y lavados con hidróxido de sodio 1N y salmuera, secados (MgSO₄) y los solventes fueron evaporados hasta un aceite claro cristalizado a la adición de dietil éter (50mL). El sólido fue filtrado, lavado con un mínimo de dietil éter y se secó para dar *ter*-butil 4-[3-[4-(metilsulfonil)bencil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-carboxilato como un sólido blanco esponjoso (2.61g, 78% de rendimiento); NMR (CDCl₃): 1.46 (9H, s), 1.61 (3H, s), 1.79 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.93 (2H, m), 3.04 (3H, s), 4.15 (2H, s), 7.53 (2H, d), 7.90 (2H, d).

Paso 2: Una solución premezclada de cloruro de acetilo (0.97mL, 11.86mmol) se agregó por gotas a metanol (10mL), se agitó por 10 minutos y se agregó *ter*-butil 4-[3-[4-(metilsulfonil)bencil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-carboxilato (2.50g, 5.93mmol), y la mezcla se calentó a reflujo por 2 horas. Los solventes fueron evaporados y el residuo fue triturado con dietil éter, filtrado y secado para dar el compuesto del título como un polvo blanco fino (2.05g, 97%); NMR 1.97 (2H, m), 2.17 (2H, dd), 3.02 (2H, m),

4 70
3.31 (2H, m), 3.41(1H, m), 4.25 (2H, s), 7.59(2H, d), 7.89 (2H, d), 9.27(1H, br s), 9.35(1H, br s); MS: 322 (MH+).

Método D

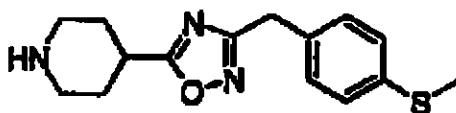
Clorhidrato de 4-(3-bencil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina



Este se preparó a partir de *N*-hidroxi-2-feniletanimidamida y ácido 1-(*ter*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico usando un método similar al usado para preparar clorhidrato de 4-{3-[4-(metiltio)bencil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}piperidina (Método E, Pasos 1, 2); NMR: 1.96 (2H, m), 2.15 (2H, dd), 3.01 (2H, t), 3.24 (2H, dd), 3.40(1H, m), 4.09 (2H, s), 7.25(5H, m), 9.31 (2H, br s); MS: 244 (MH+).

Método E

Clorhidrato de 4-{3-[4-(metiltio)bencil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}piperidina



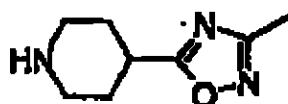
Se disolvieron ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (1.00g, 4.36mmol), 1-hidroxibenzotriazol (589mg, 4.36mmol) y *N*-metilmorfolina (0.97mL, 8.72mmol) en diclorometano (50mL), bajo argón, y se agregaron clorhidrato de (3-dimetilaminopropil)carbodiimida (921mg, 8.72mmol) y *N*-hidroxi-2-[4-(metiltio)fenil]etanimidamida (855mg, 4.36mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 92 horas. Los orgánicos fueron lavados con hidróxido de sodio (0.1N) y ácido cítrico (0.5M), secados (filtro de separación de fase), y el solvente fue evaporado para dar un aceite Amarillo que se redisolvió en 1,4-dioxano (100mL) y se calentó hasta reflujo por 5 horas, se enfrió y el solvente fue evaporado y cromatografiado (50g Silica Isolute, eluyente 20% de acetato de etilo/isohexano) para dar un aceite amarillo, *ter*-butil 4-{3-[4-(metiltio)bencil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}piperidin-1-carboxilato (920mg, 54%); NMR (CDCl₃): 1.46 (9H, s), 1.71-1.87 (2H, m),

2.03(2H, m), 2.48(3H, m), 2.92 (2H, t), 3.05(1H, m), 4.00 (2H, s), 4.07 (2H, m), 7.24 (4H, m).

Paso 2. Se agregó cloruro de acetilo (86 μ l, 1.21mmol) por gotas a metanol (0.5mL) y se agitó por 10 minutos, luego se agregó a *ter*-butil 4-{3-[4-(metiltio)bencil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}piperidin-1-carboxilato (237mg, 0.61mmol) en MeOH (5mL) y la mezcla se calentó hasta 60 °C por 1 hora, y los solventes fueron evaporados para dar el compuesto del título como un polvo amarillo, (199mg, 100%); MS: 290 (MH⁺).

Método F

Clorhidrato de 4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidina



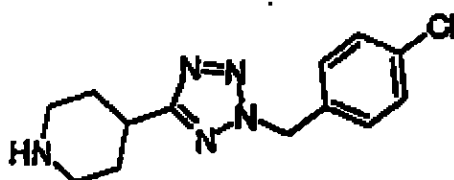
Paso 1: Se agregó hidroxilamina (solución al 50% p/v en agua, 20mL, 10.0g) a acetonitrilo (19.0mL, 14.9g, 364mmol, 1.2 equivalentes) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 64 horas con la formación de un precipitado blanco fino, que fue filtrado y lavado con agua y dietiléter, secado, y combinado con los filtrados evaporados, y recristalizado de metanol caliente (50mL), y secado para dar *N*-hidroxietanimidamida como agujas blancas; NMR: 1.63 (3H, s), 5.32 (2H, s), 8.67(1H, s).

Paso 2: Se disolvieron ácido 1-(*ter*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (5.00g, 21.83mmol), 1-hidroxibenzotriazol (2.95g, 21.83mmol) y *N*-metilmorfolina (4.8mL, 43.67mmol) en diclorometano (100mL), bajo argón, y se agregaron clorhidrato de (3-dimetilaminopropil)carbodiimida (4.60g, 24.0mmol) y *N*-hidroxietanimidamida (1.62g, 21.83mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se agregó agua (50mL) y la mezcla se agitó por 30 minutos. Los orgánicos fueron separados, secados y el solvente fue evaporado para dar un aceite amarillo que se redisolvió en 1,4-dioxano (100mL) y se calentó hasta 100 °C por 3 horas, se enfrió y el solvente se evaporó para dar el *ter*-butil 4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-carboxilato crudo como un aceite café (5.74g, 98.5%).

Paso 3: Se disolvió ter-butil 4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-carboxilato crudo (5.73g, 21.3mmol) en MeOH (100mL) y se agregó una solución premezclada de cloruro de acetilo (1.53mL, 42.8mmol) en MeOH (10mL), y la mezcla se calentó hasta 60 °C por 1 hora, luego los solventes fueron evaporados y la goma resultante fue triturada con diclorometano/dietil éter (1:1) para dar un sólido cremoso que fue filtrado, lavado con dietil éter y secado, para dar el compuesto del título como un sólido (1.98g, 55% rendimiento); MS: 168 (MH⁺).

Método G

4-[2-(4-cloro-bencil)-2H-tetrazol-5-il]-piperidina



Paso 1: Se agregó isonipecotamida (10g) por porciones durante 15 minutos a oxiclورو de fósforo a 0 °C. La mezcla resultante se sometió a reflujo por 2 horas y luego se enfrió y vertió lentamente sobre agua manteniendo la temperatura por debajo de los 20 °C. La mezcla resultante fue neutralizada usando hidróxido de potasio concentrado, y se extrajo con diclorometano. Los orgánicos fueron secados (MgSO₄) y evaporados para dar 4-cianopiperidina como un aceite, que se usó sin purificación adicional.

Paso 2: La 4-cianopiperidina cruda se disolvió en metanol (50mL) y se agregó di-ter-butildicarbonato (17g). La mezcla resultante se agitó por 5 horas. La mezcla fue concentrada hasta un aceite que fue purificado mediante cromatografía de columna eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/isohexano (10:90 a 40:60 v/v) para dar ter-butil 4-cianopiperidin-1-carboxilato (9.25g) como un aceite; NMR (CDCl₃): 1.45 (s, 9H), 1.85 (m, 4H), 2.8 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 3.7 (m, 2H).

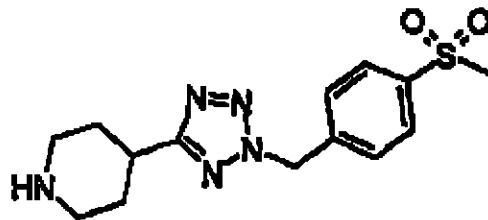
Paso 3: Una mezcla de *ter*-butil 4-cianopiperidin-1-carboxilato (2.1g), azida de sodio (1.95g) y cloruro de amonio (1.6g) en dimetilformamida, se calentó hasta 100 °C por 18 horas. La mezcla fue enfriada y dividida entre HCl 1N y diclorometano. La capa orgánica fue lavada con agua, secada (MgSO₄) y evaporada para dar una goma que fue purificada mediante cromatografía de columna eluyendo con MeOH/diclorometano (1:99) para dar *ter*-butil 4-(2*H*-tetrazol-5-il)piperidin-1-carboxilato (1.31g); NMR (CDCl₃): 1.5 (s, 9H), 1.9 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 4.2 (m, 2H).

Paso 4: A una solución de *ter*-butil 4-(2*H*-tetrazol-5-il)piperidin-1-carboxilato (873mg) en dimetilformamida (5mL), enfriada hasta 5 °C, se le agregó hidruro de sodio (165mg 60% de dispersión en aceite). La mezcla resultante se agitó por 30 minutos antes de la adición de una solución de bromuro de 4-clorobencilo (780mg) en dimetilformamida (1mL). La mezcla se dejó tibia hasta temperatura ambiente y se agitó por 3 horas adicionales. La mezcla fue vertida sobre agua y extraída con acetato de etilo. El extracto fue entonces secado (MgSO₄) y evaporado hasta una goma. La purificación mediante cromatografía de columna, eluyendo con un gradiente lento de acetato de etilo/isohexano (10:90 a 70:30) produjo primero *ter*-butil 4-[2-(4-clorobencil)-2*H*-tetrazol-5-il]piperidin-1-carboxilato (539mg); NMR (CDCl₃): 1.5 (s, 9H), 1.8 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 3.1 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 5.7 (s, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.4 (d, 2H); seguido de *ter*-butil 4-[1-(4-clorobencil)-2*H*-tetrazol-5-il]piperidin-1-carboxilato (488mg); NMR (CDCl₃) 1.5 (s, 9H), 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.9 (m, 3H), 4.15 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.4 (d, 2H).

Paso 5: A una solución de *ter*-butil 4-[2-(4-clorobencil)-2*H*-tetrazol-5-il]piperidin-1-carboxilato (532mg) en diclorometano (4mL) se le agregó ácido trifluoroacético (4mL), y la mezcla resultante se agitó por 3 horas. La mezcla fue concentrada y azeotropada con NH₃ 7N en metanol. La goma resultante fue purificada mediante cromatografía de columna eluyendo con NH₃ 7N en metanol/diclorometano (1:99 a 5:95 v/v) para dar 4-[2-(4-clorobencil)-2*H*-tetrazol-5-il]piperidina (328mg); NMR (CDCl₃): 1.8 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 5.7 (s, 2H), 7.3-7.4 (dd, 4H).

Método H

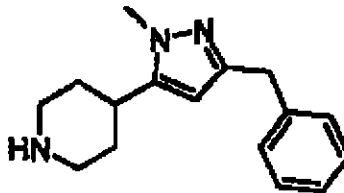
4-[2-(4-metanosulfonil-bencil)-2H-tetrazol-5-il]-piperidina



Este se preparó a partir de bromuro de 4-metanosulfonilbencilo y *ter*-butil 4-(2H-tetrazol-5-il)piperidin-1-carboxilato usando un método similar al usado para preparar 4-[2-(4-cloro-bencil)-2H-tetrazol-5-il]-piperidina (Método G, Pasos 4 y 5); NMR (CDCl₃): 1.8 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 5.8 (s, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.95 (d, 2H).

Método I

4-(5-bencil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-piperidina



Paso 1: A una solución agitada de bromuro de metil magnesio (3.0 M en THF, 76mL) se le agregó, mediante una cánula durante 10 minutos, una solución de *ter*-butil éster del ácido 4-ciano-piperidin-1-carboxílico (12.00 g; preparado como se describe en *Chem. Pharm. Bull.*, 2001,49,822) en THF anhidro (120mL). La solución verde turbia fue entonces dejada en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La reacción fue neutralizada mediante transferencia de cánula en una solución agitada rápidamente de cloruro de amonio acuoso saturado (500mL), que fue luego agitada por 15 minutos antes de neutralización a pH 7 mediante la adición de HCl 1M acuoso. La mezcla de reacción fue luego extraída en Et₂O (700mL) y lavada con ácido cítrico acuoso al 10% seguido por salmuera. Los extractos orgánicos fueron entonces secados sobre sulfato de magnesio y filtrados a succión antes de la evaporación de los solventes a presión reducida para dar

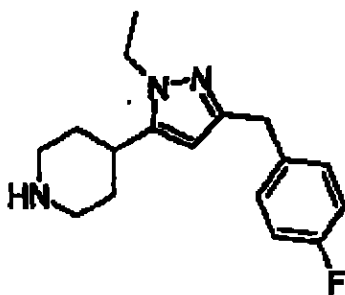
el producto crudo como un aceite amarillo móvil (7.00g). Este fue purificado mediante cromatografía de columna sobre sílica gel, eluyendo en un gradiente polar en aumento de Et₂O en DCM como eluyente. La evaporación de los solventes a presión reducida produjo el producto deseado como un aceite incoloro claro (4.00g); NMR (CDCl₃): 1.45 (s, 9H), 1.52 (m, 2H), 1.83 (br d, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.45 (tt, 1H), 2.79 (br t, 2H), 4.10 (br d, 2H).

Paso 2: Se disolvió *ter*-butil éster del ácido 4-acetil-piperidin-1-carboxílico (1.00g) en THF anhidro (6mL) y se enfrió hasta 0 °C. A este se le agregó una solución de hexametildisilazano de sodio (1.0 M en hexanos; 4.84mL). Este se dejó en agitación a 0 °C por 10 minutos antes de la adición de una solución en THF (2mL) de metil fenilacetato (0.661g). La mezcla de reacción se dejó en agitación por un total de 4 horas antes de ser neutralizada mediante la adición de HCl 1M acuoso (50mL). La mezcla de reacción se extrajo con Et₂O (3 x 75mL), luego los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio y filtrados. La evaporación de los solventes a presión reducida produjo un aceite amarillo espeso que fue purificado mediante cromatografía de columna sobre sílica gel, usando un gradiente polar en aumento de Et₂O en DCM como eluyente. La evaporación de solventes a presión reducida produjo el *ter*-butil éster del ácido 4-(3-oxo-4-fenil-butiril)-piperidin-1-carboxílico deseado como un aceite claro (0.225g); NMR (CDCl₃): 1.45 (s, 9H), 1.54 (m, 2H), 1.76 (d, 2H), 2.28 (tt, 1H), 2.71 (br t, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.12 (br d, 2H), 5.44 (s, 1H), 7.12-7.36 (m, 5H), 15.30 (s, 1H); MS: 344(M-1⁺).

Paso 3: *ter*-butil éster del ácido 4-(3-oxo-4-fenil-butiril)-piperidin-1-carboxílico (0.118g) se disolvió en MeOH (4mL) y se agregó a una solución en reflujo de hidrazina de metilo (0.019g) en metanol (2mL). Después de 45 minutos a reflujo la mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y los solventes fueron evaporados a presión reducida para dar el producto crudo como un aceite claro que fue purificado mediante cromatografía de columna sobre sílica usando Et₂O como eluyente, para dar *ter*-butil éster del ácido 4-(5-bencil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico (0.032g) como un aceite claro; NMR (CDCl₃): 1.46 (s, 9H), 1.46-1.54 (m, 2H), 1.82 (br d, 2H), 2.64 (tt, 1H), 2.78 (br t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.18 (br d, 2H), 5.72 (s, 1H), 7.16-7.29 (m, 5H); MS: 356 (MH⁺).

Paso 4: *ter*-butil éster del ácido 4-(5-bencil-2-metil-2*H*-pirazol-3-*il*)-piperidin-1-carboxílico (0.032g) se disolvió en una solución al 25% v/v de ácido trifluoroacético en DCM (7mL) y se agitó por 30 minutos. Los solventes fueron entonces evaporados a presión reducida para dar un aceite claro que fue purificado mediante cromatografía de columna sobre una fase estacionaria SCX-2 usando un gradiente de DCM hasta 50% NH₃ 7N en MeOH, en DCM como eluyente. La evaporación del solvente a presión reducida produjo el compuesto del título como un aceite claro (0.018g); NMR (CDCl₃): 1.50-1.60 (qd, 2H), 1.85 (br d, 2H), 2.64 (tt, 1H), 2.66-2.76 (qd, 2H), 3.17 (br d, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 5.76 (s, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.24-7.30 (m 4H); MS: 256 (MH⁺).

Preparación de 4-[2-etil-5-(4-fluoro-bencil)-2*H*-pirazol-3-*il*]-piperidina

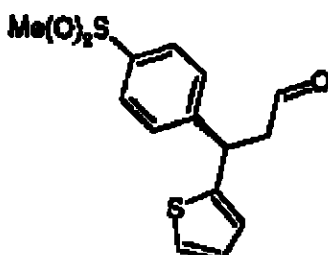


Este material se preparó de una forma similar al descrito en el Método I excepto que el metil fenilacetato usado en el Paso 2 fue sustituido por metil (4-fluorofenil)acetato, para dar *ter*-butil éster del ácido 4-[4-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-butiril]-piperidin-1-carboxílico [NMR (CDCl₃): 1.45 (s, 9H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.74-1.80 (br d, 2H), 2.24-2.34 (tt, 1H), 2.68-2.77 (br t, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.07-4.18 (br m, 2H), 5.44 (s, 1H), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.16-7.22 (m, 2H), 15.30 (s, 1H); MS: 362(M-1)], y la hidracina de metilo usada en el Paso 3 fue sustituida por oxalato de etil hidrazina y diisopropiletilamina (en relación equimolar) para dar *ter*-butil éster del ácido 4-[2-etil-5-(4-fluoro-bencil)-2*H*-pirazol-3-*il*]-piperidin-1-carboxílico [NMR (CDCl₃): 1.41-1.45 (t, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.49-1.54 (m, 2H), 1.79-1.83 (br d, 2H), 2.60-2.69 (tt, 1H), 2.74-2.82 (br t, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.03-4.08 (q, 2H), 4.15-4.25 (br d, 2H), 5.68 (s, 1H), 6.93-6.98 (m, 2H), 7.17-7.21 (m, 2H); MS: 388 (MH⁺)], y la posterior remoción del

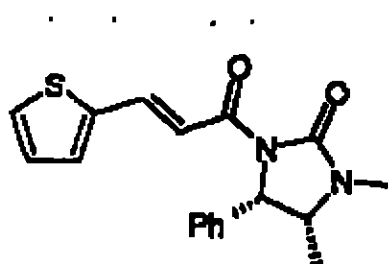
grupo protector produjo el compuesto del título como una goma clara (0.042g) ; MS: 288 (MH⁺).

Método J

(R)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-3-tiofen-2-il-propionaldehído

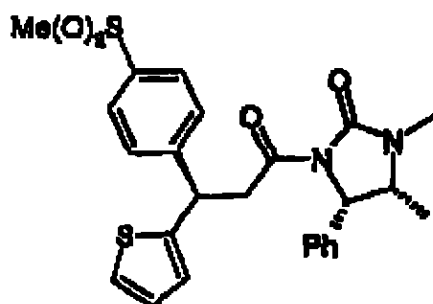


Paso 1: Preparación de (4S,5R)-1,5-dimetil-4-fenil-3-(3-tiofen-2-il-acrilóil)-2-imidazolidin-2-ona



Se suspendió ácido (2-tiofen)cinámico (1.22g, 7.88 mmol) en diclorometano (10mL) y se agregó cloruro de oxalilo (0.86mL, 9.86mmol) por gotas. Después de agitación por 2h, el cloruro ácido fue concentrado al vacío y azeotropado con tolueno hasta sequedad. (4S,5R)-1,5-dimetil-4-fenil-imidazolidin-2-ona (1.25g, 6.57mmol) y DIPEA (2.52mL, 14.5mmol) fueron premezclados en diclorometano (3 mL) y se agregaron al cloruro ácido como una porción. Este fue entonces agitado durante la noche. El trabajo acuoso (lavado con agua, luego salmuera y concentración) seguido por cromatografía de columna (hexano a diclorometano) produjo el compuesto del sub-título (1.13g, 44%) como un aceite amarillo; NMR (CDCl₃): 0.85 (d, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 5.42 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.28 (m, 7H), 7.90 (d, 1H), 8.00 (d, 1H); LCMS: 327 (MH⁺).

Paso 2: Preparación de (4*R*,5*S*)-1-[(*R*)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-3-tiofen-2-il-propionil]-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-ona



Se suspendió yoduro de cobre (I) (1.31 g, 6.89mmol) en tetrahidrofurano (10mL) bajo argón y se agregó TMEDA (1.14mL, 7.58mmol) como una sola porción. Después de agitación por 10 min la solución fue enfriada hasta -78 °C y se agregó bromuro de 4-tioanisil fenilmagnesio (14mL, 6.89mmol) por gotas. La solución resultante se agitó por un adicional de 30 min a -78 °C. A esta mezcla se le adicionó luego lentamente una mezcla de (4*S*,5*R*)-1,5-dimetil-4-fenil-3-(3-tiofen-2-il-acriloil)-imidazolidin-2-ona (1.13g) y triflato de dibutilboro (4.2mL, 4.14mmol) en tetrahidrofurano (10mL) a -78 °C, y luego la mezcla resultante se agitó y se dejó tibia hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue entonces neutralizada con cloruro de amonio acuoso saturado y lavada con solución de EDTA tetrasodio concentrada. Los orgánicos fueron luego separados, concentrados y redissueltos en acetate de etilo (100mL). Se añadió ácido meta-cloroperbenzónico (1.7g, 6.9mmol) como una sola porción, y la solución se agitó por 2h. Esta fue luego neutralizada con solución de hidróxido de sodio 2M acuoso, y el precipitado resultante fue recolectado mediante filtración. Esto produjo el compuesto del sub-título (1.06g, 64%) como un sólido blanco; NMR (CDCl₃): 0.80 (d, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.72 (dd, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.05 (dd, 1H), 4.95 (t, 1H), 5.22 (d, 1H), 6.90 (m, 3H), 7.21 (m, 5H), 7.44 (d, 2H), 7.79 (d, 2H); LCMS: 483 (MH⁺).

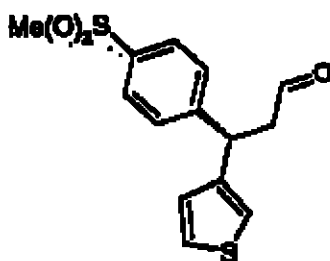
Paso 3: Preparación del compuesto del título

(4*R*,5*S*)-1-[(*R*)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-3-tiofen-2-il-propionil]-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-ona (1.05 g, 2.18 mmol) se disolvió en

diclorometano (40mL) bajo argón, y la solución fue enfriada hasta -78 °C. Luego se adicionó una solución de DIBAL (7mL, 6.53mmol) por gotas, y la solución se agitó a -78 °C por un adicional de 2h. Luego se agregó sal de Glauber triturada (7g) y la reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente por 1h. Esta fue entonces filtrada y agitada con alúmina básica (7g) por 4h. La filtración y concentración produjo el compuesto del título (0.25g, 38%) como un aceite incoloro; NMR (CDCl₃): 3.05 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 4.96 (t, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 9.76 (s, 1H).

Método K

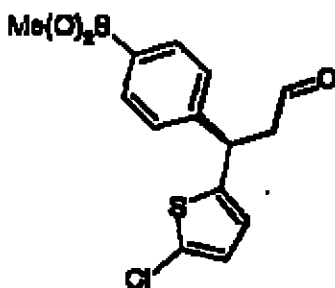
(R)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-3-tiofen-3-il-propionaldehído



Este se preparó a partir del ácido (3-tiofen)cinámico usando una secuencia de reacciones similar a las usadas para preparar (R)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-3-tiofen-2-il-propionaldehído (Método J); NMR (CDCl₃): 3.03 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 4.79 (t, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 9.75 (s, 1H).

Método L

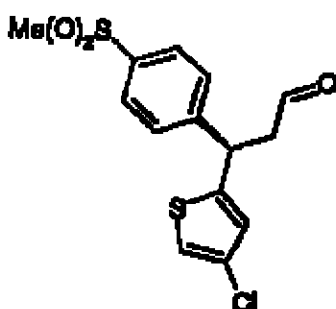
(R)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-3-(5-clorotiofen-2-il)-propionaldehído



Este se preparó a partir del ácido (2-[5-clorotiofen])cinámico usando una secuencia de reacciones similar a la usada para preparar (*R*)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-3-tiofen-2-il-propionaldehído (Método J); NMR (CDCl₃): 3.05 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 4.82 (t, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.72(m, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 9.73 (s, 1H).

Método M

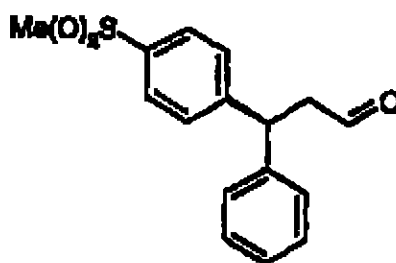
(*R*)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-clorotiofen-2-il)-propionaldehído



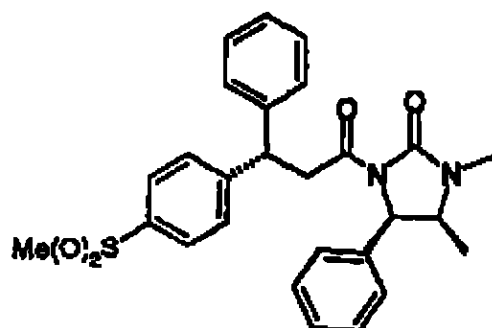
Este se preparó a partir del ácido (2-[4-clorotiofen])cinámico usando una secuencia de reacciones similar a la usada para preparar (*R*)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-3-tiofen-2-il-propionaldehído (Método J); NMR (CDCl₃): 3.04 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 4.86 (t, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 9.75 (s, 1H).

Método N

(*S*)-3-fenil-3-(4-metanosulfonilfenil)propionaldehído



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



A una mezcla de yoduro de cobre (I) (960mg, 5.0mmol) y THF(20mL) se le agregó *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (0.83mL, 5.5mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 10 min., luego se enfrió hasta -78 °C. Se adicionó bromuro de fenilmagnesio (5.0mL, 1M en THF, 5.0mmol), y la mezcla resultante se agitó a -78 °C por 15min. Se agregó una solución de triflato de di-*n*-butilboro (3.0mL, 1M en dietil éter, 3.0mmol) y (*E*)-(4*S*, 5*R*)-1-(3-[4-metanosulfonilfenil]acrilóil)-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-ona (Método D, 1.0g, 2.51mmol) en THF (15mL), y la mezcla resultante se agitó mientras se dejó tibia hasta temperatura ambiente por 18h. La mezcla de reacción se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y evaporó. El residuo fue purificado eluyendo a través de un Bond Elut de 20 g con gradiente de isohexano a acetato de etilo, produciendo el compuesto del sub-título (1.49g, 100%); NMR (CDCl₃): 0.78 (d, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.78 (dd, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.72 (m, 1H), 5.19 (d, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.22 (m, 8H), 7.48 (d, 2H), 7.79 (d, 2H); MS: 477 (MH⁺).

Paso 2: Preparación de (*S*)-3-fenil-3-(4-metanosulfonilfenil)propan-1-ol

A una solución de (4*S*,5*R*)-1-[(*S*)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-3-fenil-propionil]-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-ona (846mg, 1.78mmol) en THF (20mL) a 0 °C se le agregó hidruro de litio aluminio (3.6mL, 1M en THF, 3.6mmol) y la mezcla resultante se agitó por 15min. La reacción fue neutralizada mediante la adición de hidróxido de sodio 2M acuoso. Las fases fueron separadas y la fase orgánica fue pre-absorbida en un Bond Elut y eluida con un gradiente de isohexano a acetato de etilo produciendo el compuesto del sub-título como un sólido blanco (285mg, 55%); NMR

58 82

(CDCl₃): 1.63 (br s, 1H), 2.33 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 4.28 (t, 1H), 7.23 (m, 5H), 7.43 (d, 2H), 7.82 (d, 2H).

Paso 3: Preparación del compuesto del título

A una solución de (S)-3-fenil-3-(4-metanosulfonilfenil)propan-1-ol (244mg, 0.84mmol) en DCM (5mL) se le agregó peryodinano de Dess-Martin (392mg, 0.92mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1.5h. La mezcla se lavó con hidróxido de sodio 2M acuoso (2 x 10mL), secada y evaporada para dar el compuesto del título.

Método Q

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

Este se preparó a partir de (4S,5R)-1-(3-[4-metanosulfonilfenil]acrilóil)-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-ona y bromuro de 3-fluorofenilmagnesio usando un método similar al usado para preparar (S)-3-fenil-3-(4-metanosulfonil-fenil)propionaldehído a partir de bromuro de fenilmagnesio (Método N); NMR (CDCl₃): 3.01 (s, 3H), 3.24 (d, 2H), 4.73 (t, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 9.76 (s, 1H).

Método P

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

Ese se preparó a partir de (4S, 5R)-1-(3-[4-metanosulfonilfenil]acrilóil)-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-ona y bromuro de 3,5-difluorofenilmagnesio usando un método similar al usado para preparar (S)-3-fenil-3-(4-metanosulfonil-fenilo)propionaldehído a partir de bromuro de fenilmagnesio (Método N).

Método Q

(R)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-(4-metanosulfonilfenil)propionaldehído

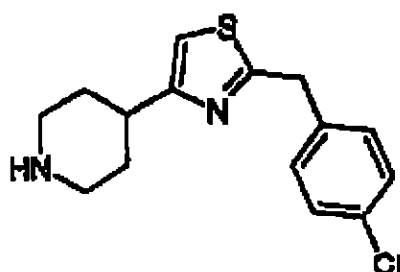
Este se preparó a partir de (4S,5R)-1-(3-[4-metanosulfonilfenil]acrilóil)-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-ona y bromuro de 3-cloro-5-fluorofenilmagnesio usando un método similar al usado para preparar (S)-3-

85

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

Método R

4-[2-(4-clorobencil)-1,3-tiazol-4-il]piperidina



Paso 1: A una solución de ácido 1-[(aliloxi)carbonil]piperidin-4-carboxílico (7g) en diclorometano (60ml) y DMF (4 gotas), enfriado hasta 5 °C, se le agregó cloruro de oxalilo (6ml). La mezcla de reacción se agitó por 2 horas a temperatura ambiente, evaporó y azeotropó con THF anhidro. El residuo resultante se disolvió en THF anhidro (100ml), se enfrió hasta 5 °C, y se agregó trimetilsilildiazometano (45.5ml de solución 2M en THF) por gotas. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se adicionó dietil éter (100ml) y los orgánicos fueron lavados con bicarbonato de sodio saturado (50ml). Los orgánicos fueron separados, secados y evaporados. El residuo se disolvió en dietil éter (60ml), se enfrió hasta 5 °C y se agregó HBr en ácido acético (6.55ml, 33% de solución). La mezcla resultante se agitó por 1 hora. La reacción fue basificada con bicarbonato de sodio saturado y extraída con dietil éter (x2). Los orgánicos fueron secados y evaporados hasta sequedad. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con un gradiente de isohexano a acetato de etilo hexano/isohexano (2:5) para dar alil 4-(bromoacetil)piperidin-1-carboxilato como un aceite. Rendimiento 4.92g. NMR (CDCl₃): 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 4.1 (m, 2H), 4.6 (m, 2H), 5.3 (m, 2H), 5.95 (m, 1H).

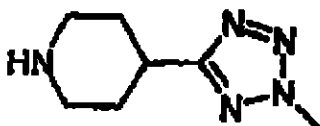
Paso 2: Una mezcla de alil 4-(bromoacetil)piperidin-1-carboxilato (547mg) y 2-(4-clorofenil)etanotioamida (366mg) en etanol (15ml) se sometió a reflujo por 5 horas. La mezcla de reacción fue evaporada hasta sequedad y el residuo resultante fue purificado mediante cromatografía sobre sílica

eluyendo con metanol/diclorometano (2:98) para dar alil 4-[2-(4-clorobencil)-1,3-tiazol-4-il]piperidin-1-carboxilato. Rendimiento 698mg. NMR (CDCl_3): 1.65 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 4.55 (m, 4H), 5.3 (m, 2H), 6.0 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.35 (m, 4H).

Paso 3: A una solución de alil 4-[2-(4-clorobencil)-1,3-tiazol-4-il]piperidin-1-carboxilato (692mg) en THF anhidro (20ml) se le agregó dimedona (2.06g) seguido de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (201mg), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. Una porción adicional de dimedona (1.03g) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100mg) se agregó, y la mezcla se agitó por un adicional de 18 horas. La mezcla de reacción se dividió entre hidróxido de sodio 1N (50ml) y acetato de etilo (100ml). Los orgánicos fueron separados, secados y evaporados hasta sequedad. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna sobre una fase estacionaria SCX-2 usando un gradiente de DCM hasta 50% de NH_3 7N en MeOH en diclorometano como eluyente para dar 4-[2-(4-clorobencil)-1,3-tiazol-4-il]piperidina como un sólido. Rendimiento 162mg). NMR (CDCl_3): 1.8 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.4 (bs, 1H), 2.8-3.0 (m, 3H), 3.3 (m, 2H), 4.4 (s, 2H), 7.4 (m, 5H).

Método S

4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-piperidina

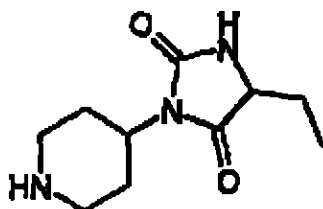


A una solución de *ter*-butil 4-(2H-tetrazol-5-il)piperidin-1-carboxilato (CAS 91419-58-8) (0.98g, 3.89mmol) y trifenilfosfina (3.06g) en THF, bajo una capa de Ar, se le agregó el diisopropil azodicarboxilato (2.30ml) y la mezcla se agitó por 10 minutos. Se agregó metanol (473 μl) y la reacción se agitó por 18 horas y luego la solución fue concentrada *in vacuo*. El residuo fue purificado sobre sílica usando un cartucho Biotage de 90g y una elución de gradiente de 25 a 35% de acetato de etilo en hexanos. Esta mezcla semi-pura se disolvió parcialmente en una solución de HCl 4M en dioxano y se agitó por 1 hora, luego se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió parcialmente en DCM (40ml) y se agregó trietilamina (162gel) y MP-

Carbonato (4.17g, cargando 2.8 mmol/g) y la suspensión se agitó por 64 horas. La resina fue filtrada y lavada con una solución al 10% de metanol en DCM, y el filtrado fue concentrado *in vacuo*. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna sobre una fase estacionara SCX-2 usando metanol y luego una solución de amoníaco 1M en metanol. La evaporación del solvente a presión reducida produjo el compuesto del título como un sólido amarillo (0.502g); NMR (CDCl₃): 1.78 (2H, m), 2.06 (2H, d), 2.77 (2H, m), 3.08 (1H, m), 3.19 (2H, d), 3.08 (3H, s).

Método T

5-etil-3-piperidin-4-ilimidazolidin-2,4-diona



Paso 1: A una solución de 5-etilimidazolin-2,4-diona (1g) en DMF (40ml) se le agregó carbonato de potasio (2.16g) seguido de *ter*-butil 4-[(metilsulfonil)oxi]piperidin-1-carboxilato (2.18g), y la mezcla resultante se calentó hasta 100 °C por 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida y luego fue dividida entre diclorometano y agua. La capa orgánica fue recolectada, secada y evaporada hasta sequedad. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con un gradiente de isohexano a acetato de etilo/isohexano (1:1) para dar *ter*-butil 4-(4-etil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-carboxilato como un sólido. Rendimiento 1.12g. NMR (CDCl₃): 0.95 (t, 3H), 1.5 (s, 9H), 1.9 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 3.8-4.0 (m, 3H), 4.1 (q, 2H), 5.6 (bs, 1H).

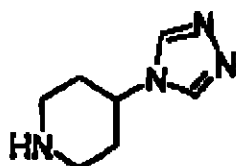
Paso 2: A una suspensión de *ter*-butil 4-(4-etil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-carboxilato (1.12g) en dioxano (10ml) se le agregó una solución de HCl 4M en dioxano (10ml), y la mezcla resultante se agitó por 1 hora. Se añadió dietil éter (20ml) y la mezcla se filtró y lavó con dietil éter para dar 5-etil-3-piperidin-4-ilimidazolidin-2,4-diona. Rendimiento 687mg. MS 212 MH⁺.

De una manera similar pero usando 5-fenilimidazolin-2,4-diona, se preparó 5-fenil-3-piperidin-4-ilimidazolidin-2,4-diona. MS 260 MH⁺.

De una manera similar pero usando 5-metilimidazolin-2,4-diona, se preparó 5-metil-3-piperidin-4-ilimidazolidin-2,4-diona. MS 198 MH⁺.

Método U

4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidina

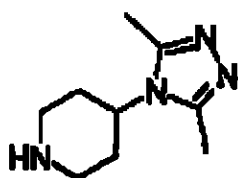


Paso 1: A una solución de 1,2-bis[(dimetilamino)metilen]hydrazina (660mg) en tolueno (10ml) se le agregó 1-bencilpiperidin-4-amina (0.8ml) y ácido p-toluensulfónico (75mg), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 8 horas y luego se evaporó hasta sequedad. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica gel eluyendo con un gradiente de metanol/acetato de etilo para dar 1-bencil-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidina. Rendimiento 220mgs. NMR (d6 DMSO): 2.0 (m, 4H), 2.1 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.5 (s, 2H), 4.2 9m, 1H), 7.35 9m, 5H), 8.65 9s, 2H).

Paso 2: A una solución de 1-bencil-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidina (200mg) en etanol (10ml) se le agregó hidróxido de paladio (170mg) seguido de formato de amonio 9262mg). La mezcla resultante se sometió a reflujo por 1 hora. La mezcla fue enfriada, filtrada a través de Celita y evaporada hasta sequedad para dar 4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidina como un sólido blanco. Rendimiento 100mg. NMR (d6 DMSO) 1.75 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.3 (bs, 1H), 4.2 (m, 1H), 8.6 (s, 2H).

Método V

4-(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidina



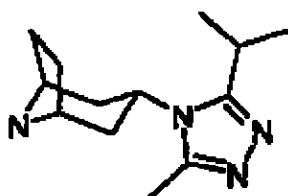
Paso 1: A una solución de 1-bencilpiperidin-4-amina (10g) en diclorometano (80ml), enfriada a 5 °C, se le agregó piridina (5.1ml) seguido de cloruro de acetilo (4.5ml), y la mezcla resultante se agitó por 5 horas. La mezcla de reacción fue lavada con NaOH 1N (x2) y luego las capas orgánicas fueron secadas y evaporadas hasta sequedad para dar un sólido que fue recrystalizado de acetato de etilo para dar *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)acetamida. Rendimiento 8.8g. NMR (d6 DMSO): 1.4 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.8 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.55 (m, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.75 (d, 1H).

Paso 2: A una solución de *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)acetamida (8.8g) en cloroformo (30ml), enfriada a 5 °C, se le agregó por gotas oxidicloruro de fósforo (10.6ml) manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla resultante se agitó a 5 °C por 18 horas. La mezcla de reacción fue encentada y azeotropada con tolueno. El residuo fue redissuelto en cloroformo (30ml) y se agregó hidrazida acética (4.21g). La mezcla resultante se sometió a reflujo por 18 horas. La mezcla de reacción fue enfriada, basificada con bicarbonato de sodio saturado, extraída con diclorometano (x2), secada y evaporada. El residuo se disolvió en HCl 7M y se sometió a reflujo por 8 horas. La mezcla de reacción fue enfriada, basificada con carbonato de potasio acuoso, extraída con diclorometano (x2), secada y evaporada. El residuo fue purificado mediante cromatografía eluyendo con acetato de etilo/isohexano (20:80) para dar 1-bencil-4-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)piperidina. Rendimiento 1g. NMR (d6 DMSO): 1.8 (m, 2H), 2.1 (m, 4H), 2.4 (s, 6H), 2.95 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.35 (m, 5H).

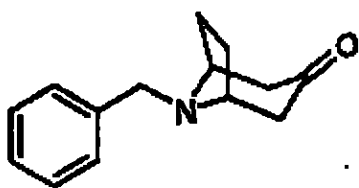
Paso 3: En una manera similar al Método U, paso 2, se preparó 4-(3,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)piperidina. NMR (d6 DMSO): 1.75 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.4 (s, 6H), 2.6 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 4.0 (M, 1H).

Método W

Preparación de 3-(3-isopropil-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]octano

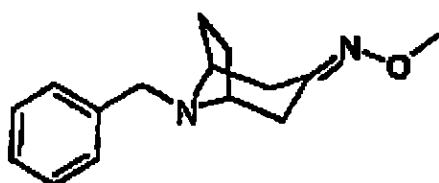


Paso 1: Preparación de 8-bencilbicyclo[3.2.1]octan-3-ona



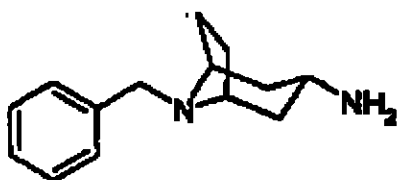
Una solución de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (22.2ml) en HCl 0.1M se sometió a reflujo por 1 hora y luego se enfrió hasta 0 °C. Se agregaron ácido 1,3-acetondicarboxílico (25g), bencilamina (15.6ml) y acetato de sodio al 10% (95ml) en una porción, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, y luego se calentó hasta 50 °C por 5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada, basificada con hidróxido de sodio 2M, extraída con diclorometano y lavada con agua. Los orgánicos fueron extraídos con ácido clorhídrico 1M y lavados con diclorometano. La capa acuosa fue basificada con hidróxido de sodio 2M y extraída con acetato de etilo (3x100ml). Los extractos orgánicos fueron secados y evaporados hasta sequedad para dar el compuesto del título como un aceite café que se usó sin purificación adicional. Rendimiento 13.66g. MS 216 MH⁺.

Paso 2: Preparación de 8-bencilbicyclo[3.2.1]octan-3-ona-O-metiloxima



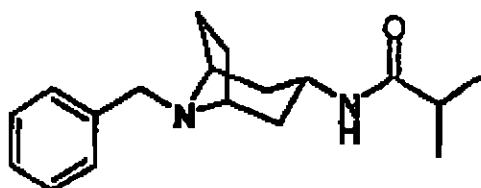
A una solución de 8-bencilbicyclo[3.2.1]octan-3-ona (13.66g) en etanol (250ml) se le agregó piridina (5.69ml) seguida de clorhidrato de hidroxilamina (4.85g) y la mezcla resultante se sometió a reflujo por 18 horas. La mezcla de reacción se dejó engriar hasta temperatura ambiente y luego se dividió entre agua y diclorometano. La capa orgánica fue secada para dar el compuesto del título como un sólido café que se usó sin purificación adicional. Rendimiento 10.79g. MS 231 MH⁺.

Paso 3: Preparación de 8-bencil-8-azobicyclo[3.2.1]octan-3-exo-amina



Una solución de 8-bencilbicyclo[3.2.1]octan-3-ona-O-metiloxima (27.78g) en pentanol (500ml) se calentó hasta 165 °C. Se agregó sodio (10g) por porciones, durante 6 horas. La reacción se calentó por un adicional de 4 horas y luego se enfrió hasta 5 °C. La reacción fue acidificada con ácido clorhídrico 6M y las fases fueron separadas. Los extractos acuosos fueron basificados con hidróxido de sodio y extraídos con acetato de etilo (3x100ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados y evaporados hasta sequedad para dar el compuesto del título como un acetite café pálido. Rendimiento 20.21g. MS 217 MH⁺.

Paso 4: Preparación de N-(8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-exo)-2-metilpropanamida

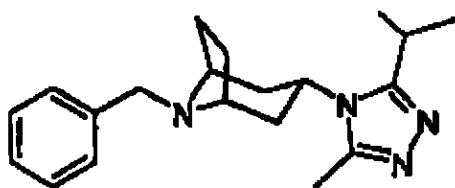


A una solución de 8-bencil-8-azobicyclo[3.2.1]octan-3-exo-amina (10g) en DMF(20ml) se le agregó trietilamina (9.7ml) y ácido isobutírico (6.43ml) seguido por hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1il)-N,N,N'-N'-

81 90

tetrametiluronio (HATU, 26.36g), y la mezcla resultante se dejó en agitación por 18 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua y extraída con acetato de etilo (3x50 ml). Los orgánicos fueron extraídos con ácido clorhídrico 6M. Los extractos ácidos fueron basificados con hidróxido de sodio y luego extraídos con acetato de etilo (3x50 ml). Los extractos orgánicos fueron secados y evaporados hasta sequedad para dar el compuesto del título como un sólido café pálido. Rendimiento 5.99g. MS 287 MH⁺; NMR CDCl₃ 1.1 (d, 6H), 1.5 (m, 2H), 1.6-2.05 (m, 6H), 2.3 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H).

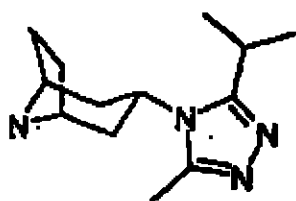
Paso 5: Preparación de 8-bencil-3-(3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]octano



Se agregó lentamente oxiclورو de fósforo (13ml) a una solución de N-(8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-exo)-2-metilpropanamida (13.27g) en piridina (25ml) y cloroformo (50ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó tibia hasta temperatura ambiente y luego se dejó en agitación por 18 horas. La mezcla fue evaporada y azeotropada con tolueno. El residuo se disolvió en cloroformo (50ml) se agregó diisopropiletilamina (24ml) y se añadió anhídrido acético (5.15g), y la mezcla resultante se sometió a reflujo por 18 horas. Se adicionó carbonato de sodio acuoso saturado (250ml) y el producto se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos fueron secados y evaporados. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico 6M y se sometió a reflujo por 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se basificó con hidróxido de sodio 6M, se extrajo con diclorometano (3x50 ml), se secó y evaporó hasta sequedad. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna sobre sílica eluyendo con un gradiente de diclorometano a 5% (NH₃ 7M en metanol) en diclorometano, para dar el compuesto del título como un sólido color hueso. Rendimiento 2.31g. MS 325MH⁺. NMR CDCl₃ 1.4 (d, 6H), 1.7 (m, 4H), 2.1-2.4 (m, 4H), 2.6 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.4 (bs, 2H), 3.6 (s, 2H), 4.3 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H).

93

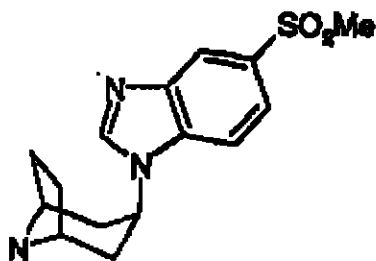
Paso 6: Preparación de 3-(3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]octano



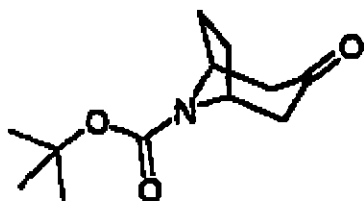
A una solución de 8-bencil-3-(3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]octano (2.3g) en etanol (70ml) se le agregó hidróxido de paladio al 20% (230mg), y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno por 18 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y evaporada para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 1.88g. NMR CDCl₃ 1.4 (d, 6H), 1.7-1.8 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 2.1-2.3 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 4.35 (m, 1H).

Método X

Preparación de 1-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-(metilsufonil)-1H-benzamidazol

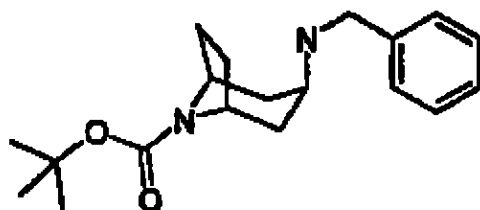


Paso 1: Preparación de *ter*-butil 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato



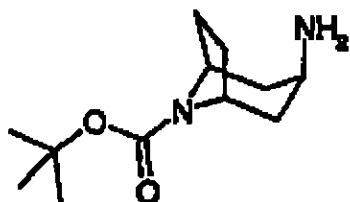
A una solución de 8-bencilbicyclo[3.2.1]octan-3-ona (8.48g, Método W, paso 1) en etanol (100ml) se le agregó paladio sobre carbono al 30 % (850mg), seguido de formato de amonio (8.5g), y la mezcla resultante se sometió a reflujo por 4 horas. La mezcla fue enfriada, filtrada y evaporada hasta sequedad. El residuo se disolvió en THF (50ml) y se agregó agua (50ml) y *d*-*ter*-butil dicarbonato (8.61g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y luego dividida entre diclorometano y ácido cítrico 1M. Los extractos orgánicos fueron lavados con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, saturados y evaporados hasta sequedad. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con acetato de etilo/isohexano (20:80) para dar el compuesto del título como un aceite que se solidificó al permanecer. Rendimiento 4.43g. NMR CDCl₃: 1.5 (s, 9H), 1.7 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 4.5 9m, 2H).

Paso 2: Preparación de *ter*-butil 3-endo-(bencilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato



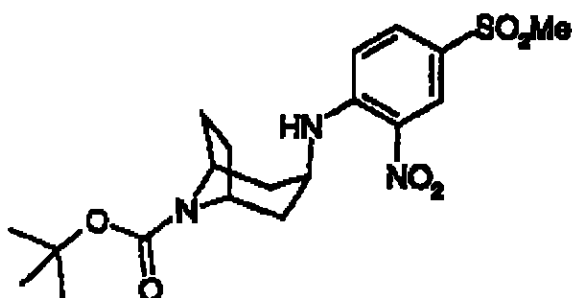
A una solución de *ter*-butilo 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato (4.43g) en diclorometano (90ml) y ácido acético (10ml) se le agregó bencilamina (2.37ml) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (6.3g) y la mezcla resultante se agitó por 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada, redisuelta en acetato de etilo y lavada con bicarbonato de sodio saturado. Las capas orgánicas fueron secadas y evaporadas hasta sequedad. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/isohexano para dar el compuesto del título como un sólido. Rendimiento 2.84g. NMR CDCl₃: 1.5 (s, 9H), 1.6 (m, 2H), 1.9-2.2 (m, 5H), 3.0 (m, 1H), 3.75 9s, 2H), 4.1 (m, 2H), 7.3 (m, 5H).

Paso 3: Preparación de *ter*-butil 3-*endo*-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato



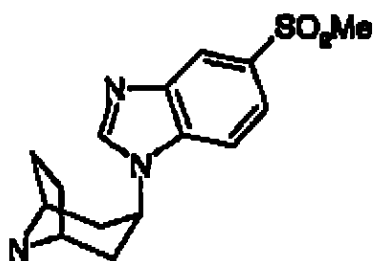
A una solución de *ter*-butil 3-*endo*-(bencilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato (2.84g) en etanol (50ml) se le agregó paladio sobre carbono al 30% (286mg), seguido de formato de amonio (3g), y la mezcla resultante se sometió a reflujo por 2.5 horas. La mezcla fue enfriada, filtrada y evaporada hasta sequedad para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. MS 227 MH⁺.

Paso 4: Preparación de *ter*-butil 3-[[4-(metilsulfonil)-2-nitrofenil]amino]-8-*endo*-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato.



Preparado en manera similar al Método A, paso 1, pero usando *ter*-butil 3-*endo*-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato (2.12g) para dar el compuesto del título como una espuma. Rendimiento 3.24g. NMR CDCl₃: 1.5 (s, 9H), 1.8 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 6H), 3.1 (3,3H), 4.0 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.9 (dd, 1H), 8.8 9d, 1H), 9.1 (d, 1H).

Paso 5: Preparación de 1-*endo*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-(metilsufonil)-1*H*-benzamidazol

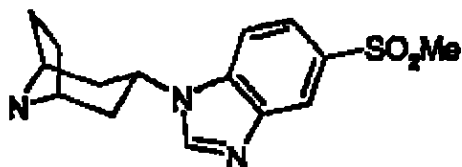


Paso A: A una solución de *ter*-butil 3-[[4-(metilsulfonil)-2-nitrofenil]amino]-8-*endo*-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato (3.25g) y ortoformato de trimetilo (4.2ml) en etanol (100ml) se le agregó ácido acético (1ml) y paladio sobre carbono al 10% (100mg). La mezcla se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno (5bar = 5×10^5 Pa) y se calentó hasta 80 °C por 18 horas. La mezcla fue enfriada y filtrada hasta una goma.

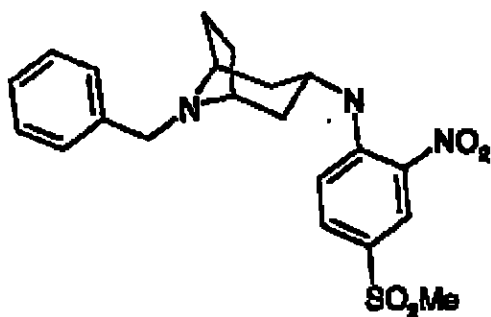
Paso B: El producto del paso A se disolvió en dioxano (20ml) y se agregó HCl 4M (20ml). La mezcla resultante se agitó por 1 hora. Se añadió dietil éter (50ml) y la mezcla fue filtrada y lavada con dietil éter para dar el compuesto del título. MS 306 MH⁺.

Método Y

Preparación de 1-*exo*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-(metilsufonil)-1*H*-benzamidazol

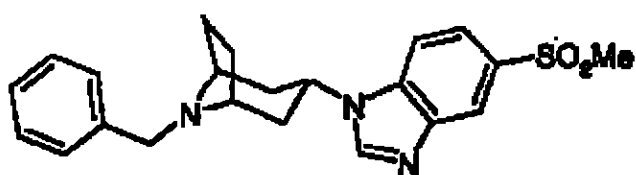


Paso 1: Preparación de 8-bencil-*N*-[4-(metilsulfonil)-2-nitrofenil]-8-*exo*-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina



De una manera similar al Método A, paso 1, pero usando 8-bencil-8-azobicyclo[3.2.1]octan-3-exo-amina (Método W paso 3), se preparó 8-bencil-*N*-[4-(metilsulfonil)-2-nitrofenil]-8-exo-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina. NMR CDCl_3 : 1.8 (m, 4H), 2.1 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.7 (s, 2H), 4.0 (m, 1H), 7.1 (dd, 1H), 7.4 (m, 4H), 7.95 (dd, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.85 (d, 1H).

Paso 2: Preparación de 1-(8-bencil-8-exo-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-(metilsufonil)-1*H*-benzamidazol



De una manera similar al Método X paso 4, se preparó el compuesto del título como aceite que se solidificó al permanecer. NMR CDCl_3 : 1.9 (m, 4H), 2.3 (m, 4H), 3.1 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.65 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.4 (s, 1H).

Paso 3: Preparación de 1-exo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-(metilsufonil)-1*H*-benzamidazol

A una solución de 1-(8-bencil-8-exo-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-(metilsufonil)-1*H*-benzamidazol (1.1g) en etanol (50ml) se le agregó paladio sobre carbono al 30% (110mg) seguido de formato de amonio (1.1g), y la mezcla resultante se calentó hasta 90 °C por 5 horas. Se agregó una porción adicional de formato de amonio (1.1g) y paladio sobre carbono al 30% (110

87 96

mgs), y la mezcla se calentó por un adicional de 8 horas. La mezcla fue enfriada, filtrada y evaporada para dar una goma, que fue purificada sobre una columna de SCX para dar el compuesto del título como un sólido. Rendimiento 750mg. NMR CDCl₃: 1.8-2.3 (m, 8H), 3.1 (s, 3H), 3.8 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.6 9d, 1H), 7.9 9dd, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.4 9s, 1H). MS 306 MH⁺.

EJEMPLO 3

Se evaluó la habilidad de los compuestos para inhibir el enlace de MIP-1 α mediante un ensayo de enlace de radioligando *in vitro*. Las membranas fueron preparadas a partir de células de ovario de hámster Chino que expresaban el receptor CRR5 humano recombinante. Estas membranas fueron incubadas con MIP-1 α yodinato 0.1 nM, lechos de proximidad de escintilación y diferentes concentraciones de los compuestos de la invención en placas de 96 agujeros. Se determine la cantidad de MIP-1 α enlazado al receptor mediante conteo de escintilación. Las curvas de competencia se obtuvieron para los compuestos y se calculó la concentration de compuesto que desplazó el 50% del MIP-1 α yodinado (IC₅₀). Los compuestos preferidos de formula (I) tienen un IC₅₀ de menos de 50 μ M.

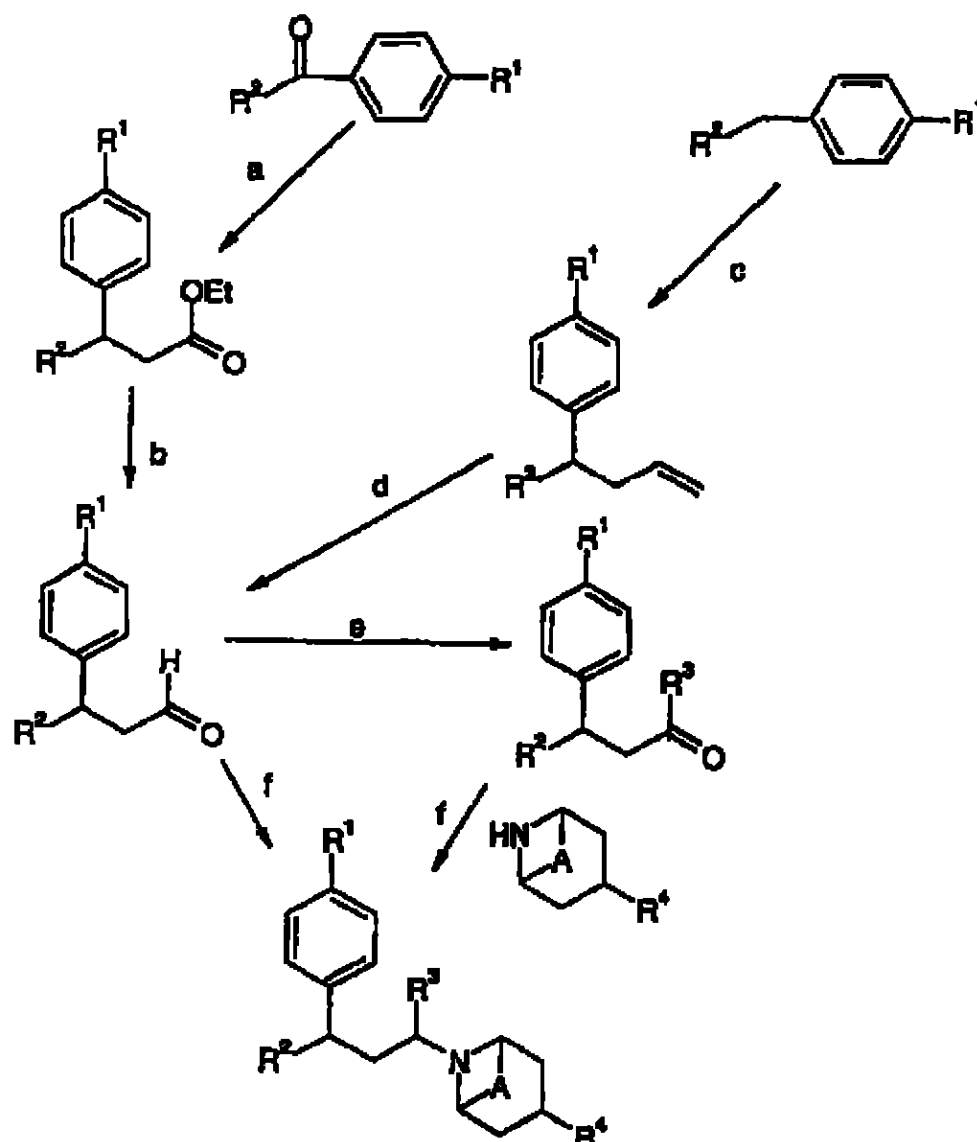
Los resultados de esta prueba para ciertos compuestos de la invención de la Tabla I están presentados en la Tabla III. En la Tabla III los resultados están presentados como valores Pic₅₀. Un valor Pic₅₀ es el log negativo (en base 10) del resultado del IC₅₀, de forma que un IC₅₀ de 1 μ M (esto es 1 x 10⁻⁶M) produce un Pic₅₀ de 6. Si un compuesto fue probado más de una vez, los datos siguientes son un promedio de los resultados de pruebas confirmadoras.

99

Tabla III

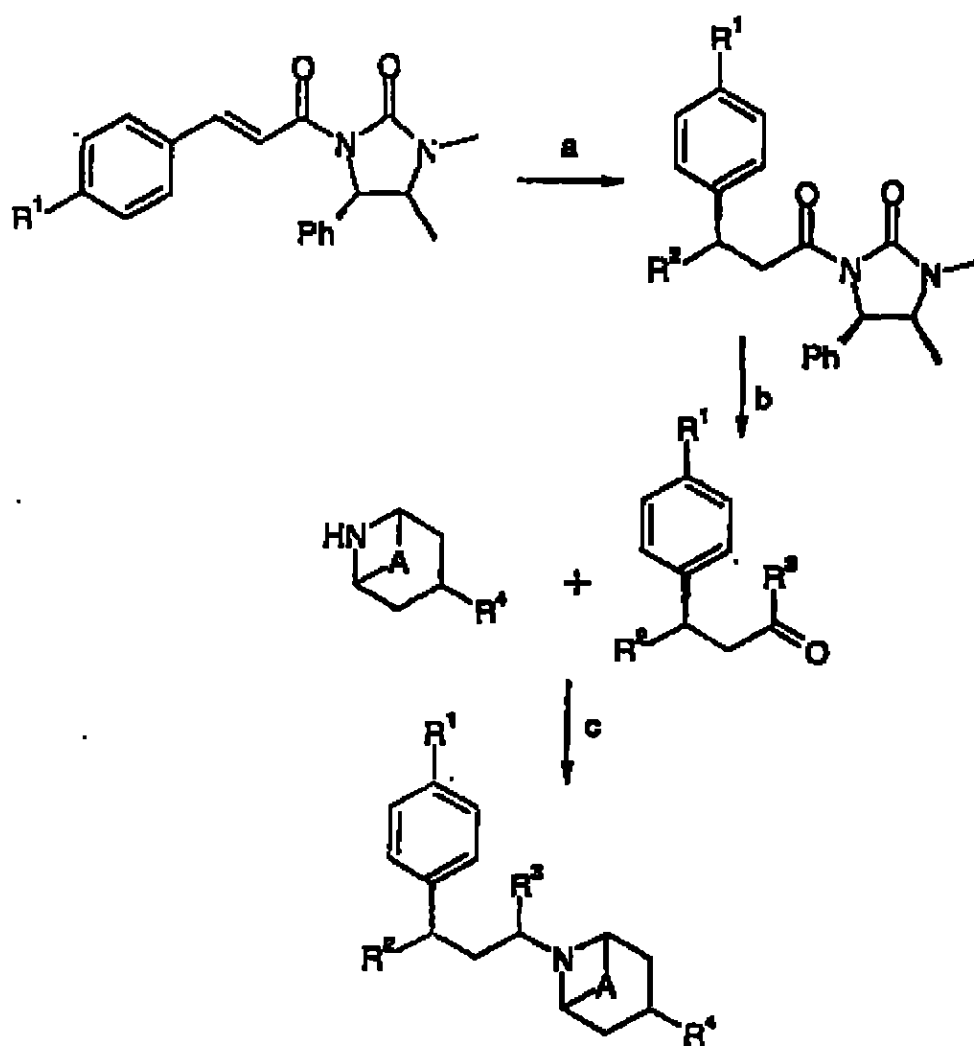
Compuesto No.	Pic50
1	9.0
2	7.4
3	8.9
4	7.8
5	8.4
6	7.2
7	8.0

Compuesto No.	Pic50
8	8.0
9	7.7
10	7.7
11	9.0
12	7.7
13	6.8

ESQUEMA 1**Condiciones**

- a) (i) $(EtO)_2P(=O)CH_2CO_2Et$, base; (ii) hidrogenación (e.g. $Pd(OH)_2, H_2$)
- b) (i) Reducción (e.g., $LiAlH_4$); (ii) Oxidación (e.g., peryodinato de Dess-Martin)
- c) Bromuro de Alilo, base (e.g., LDA)
- d) O_3 luego Me_2S
- e) (i) R^3MgBr (ii) Oxidación
- f) Aminación reductiva ($NaBH(OAc)_3$, AcOH)

ESQUEMA 2



Condiciones

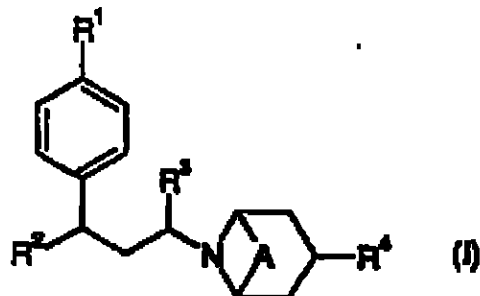
a) R^2MgBr , CuI , TMEDA, $n-Bu_2BOTf$

b) Reducción-oxidación (para cuando R^3 es H), o Reducción-oxidación, luego R^3MgBr (para cuando R^3 es alquilo) luego oxidación

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I):



en donde:

A está ausente o es CH_2CH_2 ;

R^1 es halo, hidroxilo, nitro, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_2\text{NHCHO}$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})_2$, $\text{OS}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})$, ciano, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})_2$, $\text{C}(\text{O})[\text{heterociclilo enlazado a N}]$, CO_2H , $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})$, $\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})$, $\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})$, $(\text{CH}_2)_n\text{NHS}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})$, $\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})$, CF_3 , OCF_3 , fenilo, heteroarilo, $(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{fenilo}$, $(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{heteroarilo}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{fenilo}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{heteroarilo}$, $\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{fenilo}$, $\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{heteroarilo}$, $\text{NHS}(\text{O})_2\text{fenilo}$, $\text{NHS}(\text{O})_2\text{heteroarilo}$, $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{fenilo}$, $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{heteroarilo}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{cicloalquilo } \text{C}_{3-7})$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NHfenilo}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NHheteroarilo}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{fenilo}$ o $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{heteroarilo}$; en donde los grupos fenilo o heteroarilo anteriores están opcionalmente sustituidos por halo, hidroxilo, nitro, $\text{S}(\text{O})_m(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, CO_2H , $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, CF_3 u OCF_3 ;

R^2 es fenilo, halo-fenilo, tienilo o halo-tienilo;

R^3 es hidrógeno o metilo;

R^4 es un heterociclo de cinco miembros que contiene al menos un átomo de carbono, uno a cuatro átomos de nitrógeno y, opcionalmente, un átomo de oxígeno o azufre, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido por oxo, alquilo C_{1-6} , $H_2NC(O)$, (fenilalquilo C_{1-2}) $HNC(O)$, alquilo C_{1-2} (fenilo) [que está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 , OCF_3 , $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$ o $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$], $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-2}(\text{fenilo}))$, NH_2 o fenilo; estando el heterociclo de cinco miembros opcionalmente fusionado a un anillo ciclohexano, piperidina, benceno, piridina, piridazina, pirimidina o pirazina; estando los átomos de carbono de anillo de dicho anillo ciclohexano, piperidina, benceno, piridina, piridazina, pirimidina o pirazina fusionado, opcionalmente sustituidos por halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 , OCF_3 , NH_2 , $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$ o $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$; y estando el nitrógeno del anillo de piperidina fusionado, opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-4} {que está opcionalmente sustituido por oxo, halógeno, OH, alcoxi C_{1-4} , OCF_3 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, CN, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$ o $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$ }, $C(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$ {en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por alcoxi C_{1-4} o fluoro}, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$ o $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ {en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por fluoro};

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

o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este.

2. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde A está ausente.

3. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1 o 2, en donde R^1 es halo, ciano, $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-6})$, $OS(O)_2(\text{alquilo } C_{1-6})$, $CO_2(\text{alquilo } C_{1-6})$, $NHC(O)(\text{alquilo } C_{1-6})$, $NHS(O)_2(\text{alquilo } C_{1-6})$, $NHC(O)\text{fenilo}$, $NHC(O)\text{heteroarilo}$, $NHC(O)(\text{alquilo } C_{1-4})\text{fenilo}$, $NHC(O)(\text{alquilo } C_{1-4})\text{heteroarilo}$, $NHS(O)_2\text{fenilo}$, $NHS(O)_2\text{heteroarilo}$, $NHS(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})\text{fenilo}$ o $NHS(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})\text{heteroarilo}$; en donde los grupos fenilo y heteroarilo anteriores están opcionalmente sustituidos por halo, hidroxilo, nitro, $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$,

$S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(O)_2N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $C(O)NH_2$, $C(O)NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, CO_2H , $CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NHC(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NHS(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$, CF_3 o OCF_3 .

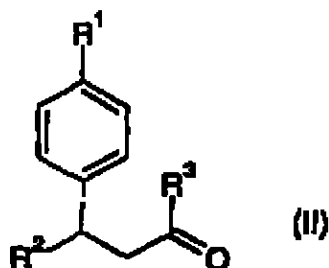
4. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1, 2 o 3, en donde R^1 es halo, ciano, $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $OS(O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $CO_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $NHC(O)(\text{alquilo } C_{1-8})$ o $NHS(O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$.

5. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1, 2, 3 o 4, en donde R^2 es fenilo o halofenilo.

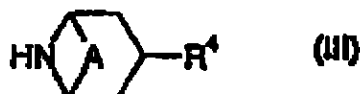
6. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1, 2, 3, 4 o 5, en donde R^3 es hidrógeno.

7. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^4 es imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo o 1,3-tiazolilo, isoxazolilo opcionalmente sustituidos como se describió en la reivindicación 1.

8. Un proceso para preparar un compuesto de formula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1, el proceso comprende la aminación reductiva de un compuesto de formula (II):



con un compuesto de formula (III):



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

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

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

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

104

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-109-11-606
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

TRASPASO

Legalización de un Traspaso de la invención llamada "COMPUESTOS QUIMICOS", documento escrito en inglés y en español.

EXECUCION

Certificado Verificado y Autenticado
en la Ciudad de Egham en Surrey
este día 8 de septiembre de 2005.
(firma: ilegible)

Sello Notarial

Kenneth Greenwood
Notario Público
Home Engall and Freeman

107

105

APOSTILLA

Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
2. ha sido firmado por Kenneth Greenwood
3. actuando como Notario Público
4. y lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

Certificado

5. en Londres
6. el 09 de septiembre de 2005
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. G801320
9. Timbre/Sello
10. Firma (ilegible)
- Aparece el Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
- P. Hunting

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

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 11 de octubre de 2005, en la ciudad de Bogotá, D.C. por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL:
RES. 2177/89 MIN. JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

105

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

476507

Anida Escobar
CUIA FIRMADA POR EL
DOCUMENTO DESEMPE
OP LAS LUGARONES INDICA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 OCT 12 A 10 10

Cus
JEFE DE LEGACIONES
SANTIA DE HUGOTA D.C.

ASSIGNMENT

The undersigned,

John CUMMING
Alan FAULL

domiciled in

AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, United Kingdom
(same address for both inventors)hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

CHEMICAL COMPOUNDS

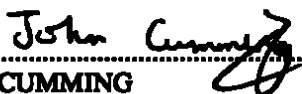
We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

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

TRASPASO

abajo firmado

John CUMMING
Alan FAULL

domiciliado en

AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Reino Unido
(la misma dirección para ambos inventores)decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

COMPUESTOS QUIMICOS

Declaramos asimismo que cedemos y
transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de
Suecia

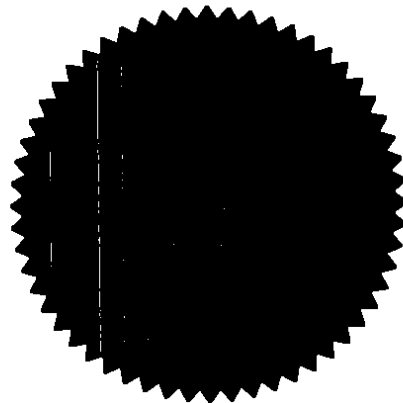
domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Suecia

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.
Alan FAULLEXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This

Day Of

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE 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

107

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/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **09 September 2005**

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 **G801320**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **P. Hunting**



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.

108
410



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 32
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

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

109



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 111-

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado(a) y/o Representante
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA:	Radicación No.	05 112412
	Solicitud Internacional	PCT/SE2004/000697
	Fecha límite inicio fase Nacional	09 – 12 – 2005
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	418
	Oficio No.	1706
	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 la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC 27 DIC. 2005


CLARA CASTELLANOS DE JAIMES
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E)

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 05-112412

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 562 DE

FECHA 31 DE MARZO DEL 2006 EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL 05 DE JULIO DEL 2006

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, ENERO DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

111

RADICACIÓN: 5-112412

EDICTO No. 2840

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 1210 de 29-ENE-2007. 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 a la

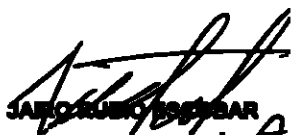
doctora Alicia Lloreda Ricaurte, o a quien haga sus veces, en su calidad de representante legal de AstraZeneca AB., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los

29 DE 2007

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIME RUBIO 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 8:00 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 13-FEB-2007
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 2840

Este edicto se desfija hoy 28-FEB-2007 a las 4:30 p.m.