



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

SOLICITUD  
**PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE N° **05-98396**

54. TÍTULO **"DERIVADOS DE ÁCIDO 4-(PIPERIDIN-1-IL METIL) PIPERIDINA-1-  
ACÉTICO COMO MODULADORES DE CCR<sup>3</sup>"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 211/26** **A01K31/44C5**  
**A61P 35/00.**

71. SOLICITANTE **ASTRAZENCA AB**

DOMICILIO **SÖDERTÄLJE, SUECIA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLORENDA RICAURTE**

22. BOGOTÁ, D.C. **28 SET 2005** **T.P 53.215**

(SS)

## PETITORIO

62-10-28/02/06  
28/02/06



**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05030396 00000000

Folios: 132

Fecha (AMB): 2005-03-28 17:15:10

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT**

**ENTRADA EN FASE NACIONAL 02-11-05**

①

## SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

**SOLICITANTE  
(71)**

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: S-151 85 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

## IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

③

**REPRESENTANTE  
O APODERADO**

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual \_\_\_\_\_

Número 39.690.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)  
(72)**

Nombre: CAFFREY, Moya; LUCKHURST, Christopher; MOCHEL, Tobias; PERRY, Matthew y SPRINGTHORPE, Brian.

Dirección: AstraZeneca R &amp; D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE 11 5RH.

Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2004/000489Fecha: 30/03/04Publicación Internacional No. WO2004/087659 A1Fecha: 14/10/04

⑥

**Título (54) DERIVADOS DE ÁCIDO 4-(PIPERIDIN-1-IL METIL) PIPERIDINA-1-ACÉTICO COMO  
MODULADORES DE CCR<sup>3</sup>**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 211/26

A61K31/4465; A61P35/00.

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

01-04-03

(31) Número de Solicitud

0300957-8

⑨

Comprobante de Pago No. 05-66,591Fecha: Septiembre 1 de 2005

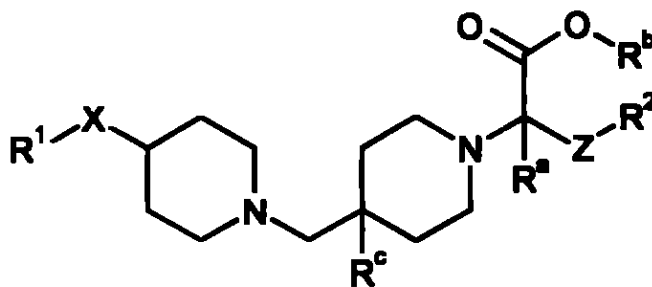
10

ANEX S

- ☒ 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
- ☐ 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. 39.890.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

Radicacion : 05094396 00000000

Folios: 132

Fecha (AMD): 2005-09-28 17:19:10

Tramite : 01/PCI-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 66,591

FECHA : SEPTIEMBRE 1 DE 2005

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE         | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|---------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| LLORED A Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 39307484 | 01/09/2005 | 4,908,040.00 |

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

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                          | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-----------------------------------|----------------|
| 1     | 30005-01-01 | SOLICITUDES                       |                |
| 1     |             | TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 443,000.00     |
|       |             | TOTAL :                           | \$ 443,000.    |

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

**ANEXO**

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

  
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

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

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

domiciled at

SE-15185 Sodertalje  
Sweden

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

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.

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 presentarnos 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 otros, 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 hicieran en nuestro beneficio.

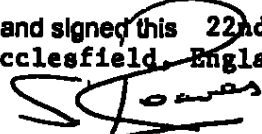
Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which 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 from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

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.

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

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

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

  
SIMON RICHARD REEVES  
Duly Authorised Signatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

(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 período 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  
ostampado 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  
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 26<sup>th</sup> day of July 2004,  
personally Simon Richard Reeves  
came

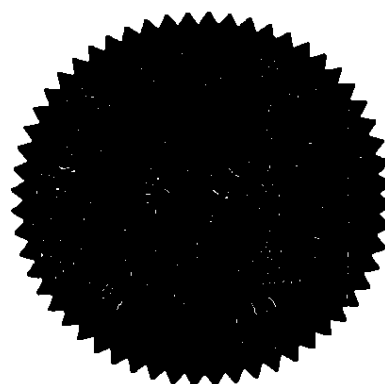
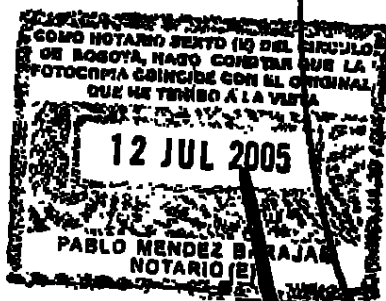
to me known, and known to me to be the person who  
signed the foregoing instrument, who being by me  
duly sworn did depose and say that he is the a  
duly authorised signatory of AstraZeneca AB,  
the company named within, a Corporation organized  
and existing under the laws of Sweden

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



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

Certified/Attesté  
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 Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

9. Stamp:  
timbre:

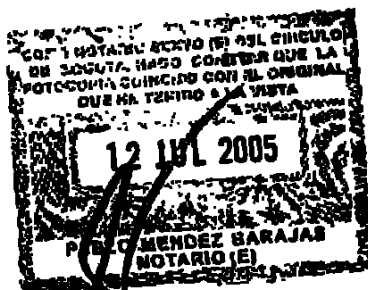
10. Signature: E. M. Fitzgerald



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 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.



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 Lucía  
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**

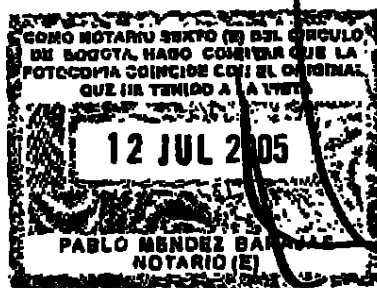
#### **Certificación Notarial**

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

**APOSTILLA**

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

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

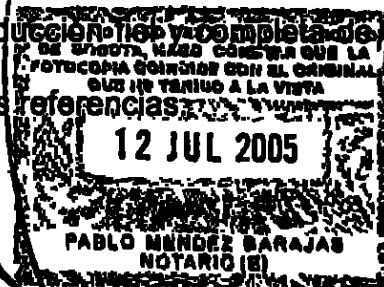
Este documento público

2. ha sido firmado por **John Haig 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.



*Martha Lucia Arciniegas*  
**MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.**  
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL  
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

UNIVERSIDAD  
DE LAS AMÉRICAS  
FACULTAD DE DERECHO  
CARRERA DE ABOGADOS

250159  
*Miguel Arango*  
CARRERA DE ABOGADOS  
FACULTAD DE DERECHO  
UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS

NOTA: EL CIRCULO  
DE ESPERA, HAGO CONSTAR QUE LA  
FOTOCOPIA CUMPLE CON EL ORIGINAL  
QUE HE TENIDO A LA VISTA

12 JUL 2005

PABLO MENDEZ BARAJAS  
NOTARIO (E)



FORMATO DE DIGITALIZACI N  
RELACION DE ANEXOS



Royal  
Technologies S.A.  
Incorporated in the U.S.A.

8

| Expediente No |                            | 05-098396      | No de Folio |
|---------------|----------------------------|----------------|-------------|
| Item          |                            | No de unidades | ✓           |
| 1             | CD                         |                |             |
| 2             | DVD                        |                |             |
| 3             | REVISTA                    |                |             |
| 4             | LIBRO                      |                |             |
| 5             | PERIODICO                  |                |             |
| 6             | DISQUETES                  |                |             |
| 7             | SOBRE DE MANILA <i>✓</i>   | 1              | ✓           |
| 8             | SOBRE BLANCO TAMANO CARTA  |                |             |
| 9             | SOBRE BLANCO TAMANO OFICIO |                |             |
| 10            | OTROS:                     |                |             |

Observaciones:

*Acabado FINAL*

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.  
PCT/SE 2004/000489

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC7: C07D 211/26, A61K 31/4465  
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7: C07D

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

SE, DK, FI, Ningunas clasificaciones 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. |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
|             |                                                                                      |                                   |

- ☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.
- ☐ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

\* Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

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

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

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

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

14 de julio de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

15/07/2004

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

Funcionario autorizado  
Göran Karlsson/EO  
Teléfono No. +46 8 782 25 00

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

Folio 9 extraído  
Folios 10 y 11 tapados

57

**REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.  
PCT/SE2004/000489

**Cañilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Ítem 1 de la primera hoja)**

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

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 17

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

ver siguiente hoja

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

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

3. ☐ Reivindicaciones No.:

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

**Cañilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Ítem 2 de la primera hoja)**

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

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

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

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

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

La reivindicación 17 se refiere a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia o métodos de diagnóstico practicado en el cuerpo humano o animal (Regla 39.1 (iv)). Sin embargo, ha sido ejecutada una búsqueda para esta reivindicación. La búsqueda se ha basado en los efectos alegados de compuestos/composiciones.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2004/000489

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 211/26, A61K 31/4465

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. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
|           |                                                                                    |                       |

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

## \* Special categories of cited documents:

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

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

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another 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

14 July 2004

Date of mailing of the international search report

15-07-2004

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/ED

Telephone No. +46 8 782 25 00

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

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE2004/000489

## 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.: 17  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**see next sheet**
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box 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.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE2004/000489

Claim 17 relates to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy or 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 or compositions.

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual  
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

14 de Octubre de 2004 (14.10.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO2004/087659 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>2</sup>: C07D 211/26,  
A61K 31/4465

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2004/000489

(22) Fecha de Registro Internacional: 30 de marzo de 2004  
(30.03.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:  
0300957-8 1 de Abril de 2003 (01.04.2003) SE

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

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente): CAFFREY, Moya [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE 11 5RH (GB). LUCKHURST, Christopher [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE 11 5RH (GB). MOCHEL, Tobias [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE 11 5RH (GB). PERRY, Matthew [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE 11 5RH (GB). SPRINGTHORPE, Brian [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE 11 5RH (GB).

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

(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera, para toda clase de protección nacional requerida): 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 se indique de otra manera, para toda clase de protección regional requerida): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (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).

**Declaraciones bajo la Regla 4.17:**

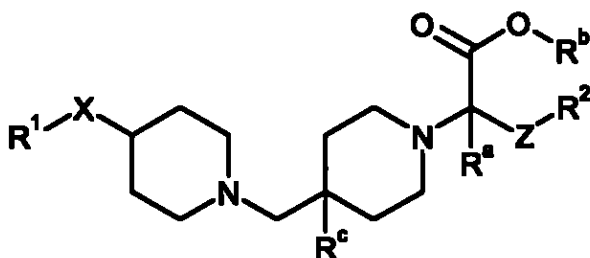
- en cuanto a la facultad del solicitante para aplicar y obtener una patente (Regla 4.17 (ii)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, 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)

**Publicado:**

- con reporte de búsqueda internacional

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

(54) Título: COMPUESTOS QUIMICOS



(57) Resumen: La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I): en donde las variables son como se definen en la presente; un proceso para la preparación de tal compuesto; y al empleo de tal compuesto en el tratamiento de un estado de enfermedad mediada por una quimocina (tal como CCR3) o H1.

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
14 October 2004 (14.10.2004)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2004/087659 A1

(51) International Patent Classification: C07D 211/26,  
A61K 31/4465

(21) International Application Number:  
PCT/SE2004/000489

(22) International Filing Date: 30 March 2004 (30.03.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
0300957-8 1 April 2003 (01.04.2003) SE

CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GB, GD, GH, GI, GM, GR, GU, HT, 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, MY, 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) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Euro-  
pean (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).

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

(72) Inventors; and

(75) Inventor/Applicants (for US only): CAFFREY, Moya  
[GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell  
Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).  
LUCKHURST, Christopher [GB/GB]; AstraZeneca R  
& D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leica-  
stershire LE11 5RH (GB). MOCHEL, Tobias [GB/GB];  
AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Lough-  
borough, Leicestershire LE11 5RH (GB). PERRY,  
Matthew [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood,  
Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH  
(GB). SPRINGTHORPE, Brian [GB/GB]; AstraZeneca  
R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough,  
Leicestershire LE11 5RH (GB).

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-  
traZeneca AB, 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,

#### Declaration under Rule 4.17:

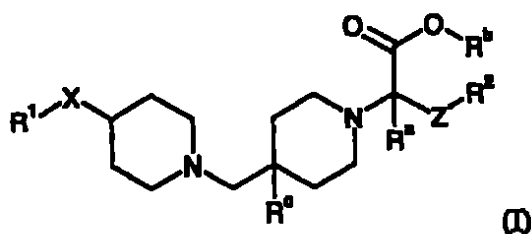
— as to applicant's entitlement to apply for and be granted  
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,  
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,  
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,  
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HT, HU, ID, IL,  
IN, IS, JP, 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, SD,  
SI, 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, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG)

#### 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



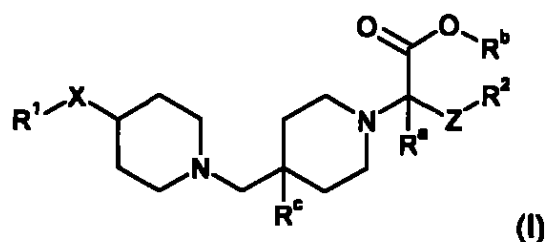
(I)

(57) Abstract: The present invention provides a compound of a for-  
mula (I) wherein the variables are defined herein; to a process for  
preparing such a compound; and to the use of such a compound in  
the treatment of a chemokine (such as CCR3) or H1 mediated dis-  
ease state.

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



5 en donde:

$R^a$  y  $R^b$  son independientemente, hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$  ó  $R^a$  forma parte de un anillo como se define más abajo;

$R^c$  es hidrógeno o hidroxilo;

$X$  es  $CH_2$ ,  $C(O)$ ,  $O$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$  ó  $NR^3$ ;

10  $Z$  es  $CHR^d(CH_2)_n$ ;

$n$  es 0 ó 1;

$R^d$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , hidroxilo o alcoxi  $C_{1-4}$ ;

$R^1$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , arilo o heterociclilo;

$R^2$  es arilo o heterociclilo;

15 en donde, a menos de que se establezca de otra manera, las porciones del arilo y heteroarilo anteriores son sustituidas opcionalmente by: halógeno, ciano, nitró, hidroxilo, oxo,  $S(O)_pR^4$ ,  $OC(O)NR^5R^6$ ,  $NR^7R^8$ ,  $NR^9C(O)R^{10}$ ,  $NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ ,  $NR^{16}S(O)_2R^{17}$ ,  $C(O)NR^{18}R^{19}$ ,  $C(O)R^{20}$ ,  $CO_2R^{21}$ ,  $NR^{22}CO_2R^{23}$ , alquilo  $C_{1-8}$ ,  $CF_3$ , alcoxi  $C_{1-8}$  alquilo( $C_{1-8}$ ), alcoxi  $C_{1-8}$ ,  $OCF_3$ , alcoxi  $C_{1-8}$ alcoxi( $C_{1-8}$ ), alquilotio  $C_{1-8}$ , alquenilo  $C_{2-8}$ , alquinilo  $C_{2-8}$ , cicloalquilo $C_{3-10}$  (en sí mismo sustituido opcionalmente por alquilo $C_{1-4}$  o oxo), metilendioxi, difluorometilendioxi, fenil, fenilalquilo( $C_{1-4}$ ), fenoxi,

20

fenilitio, fenilalcoxi(C<sub>1-4</sub>), heterociclilo, heterocicliloalquilo(C<sub>1-4</sub>), heterocicliloxi o heterociclilalcoxi(C<sub>1-4</sub>); en donde cualquiera de las porciones de fenil y heterociclilo inmediatamente anteriores son sustituidas opcionalmente con halógeno, hidroxilo, nitro, S(O)<sub>q</sub>(alquiloC<sub>1-4</sub>), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(alquiloC<sub>1-4</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(alquiloC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> más abajo), ciano, alquiloC<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquiloC<sub>1-4</sub>), C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> más abajo), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHC(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHS(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), C(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), CF<sub>3</sub> ú OCF<sub>3</sub>;

o Z, R<sup>2</sup> y R<sup>a</sup> junto con el átomo de carbono al cual Z y R<sup>a</sup> están unidos forman un anillo;

p y q son independientemente, 0, 1 ó 2;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> son, independientemente, hidrógeno, alquiloC<sub>1-6</sub> (sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxilo o cicloalquiloC<sub>3-10</sub>), CH<sub>2</sub>(alquenilo C<sub>2-6</sub>), fenil (en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxilo, nitro, NH<sub>2</sub>, NH(alquiloC<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> más abajo), S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(alquiloC<sub>1-4</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> más abajo), ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> más abajo), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHC(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHS(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), C(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), CF<sub>3</sub> ú OCF<sub>3</sub>)

o heterociclilo (en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxilo, nitro,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  más abajo),  $\text{S}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  más abajo), ciano, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  más abajo),  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{CF}_3$  ú  $\text{OCF}_3$ );

alternativamente  $\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ,  $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ,  $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ , pueden, independientemente formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina o piperazina, la última sustituida opcionalmente por alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sobre el nitrógeno distal;

$\text{R}^4$ ,  $\text{R}^{17}$  y  $\text{R}^{23}$  son independientemente, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  (sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxilo o cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$ ),  $\text{CH}_2(\text{alqueno } \text{C}_{2-6})$ , fenil (en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxilo, nitro,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  anteriores),  $\text{S}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  anteriores), ciano, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  anteriores),  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,

C(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), CF<sub>3</sub> ú OCF<sub>3</sub>) o heterociclilo (en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxilo, nitro, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> anteriores), S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> anteriores), ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> anteriores), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHC(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHS(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), C(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), CF<sub>3</sub> ú OCF<sub>3</sub>);

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> o bencilo;

o un N-óxido del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un solvato del mismo.

2. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1 en donde X es O.

3. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1 ó 2 en donde las porciones de arilo y heterociclilo de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son, independientemente, sustituidas opcionalmente por: halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, S(O)<sub>p</sub>R<sup>4</sup>, OC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>16</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, C(O)NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, C(O)R<sup>20</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, NR<sup>22</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>23</sup>, alquilo C<sub>1-8</sub>, CF<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, alquilo(C<sub>1-8</sub>), alcoxi C<sub>1-8</sub> o ú OCF<sub>3</sub>; p es 0, 1 ó 2; R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>,

$R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$  y  $R^{22}$  son, independientemente, hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$  (sustituido opcionalmente por halógeno) o fenil (en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxil, nitro,  $NH_2$ ,  $NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $N$ (alquilo  $C_{1-4})_2$ ,  $S(O)_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $S(O)_2N$ (alquilo  $C_{1-4})_2$ , ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $C(O)N$ (alquilo  $C_{1-4})_2$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $NHC(O)$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $NHS(O)_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $C(O)$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $CF_3$  ú  $OCF_3$ ); y  $R^4$ ,  $R^{17}$  y  $R^{23}$  son, independientemente, alquilo  $C_{1-8}$  (sustituido opcionalmente por halógeno) o fenil (en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxil, nitro,  $NH_2$ ,  $NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $N$ (alquilo  $C_{1-4})_2$ ,  $S(O)_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $S(O)_2N$ (alquilo  $C_{1-4})_2$ , ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $C(O)N$ (alquilo  $C_{1-4})_2$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $NHC(O)$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $NHS(O)_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $C(O)$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $CF_3$  ú  $OCF_3$ ).

15

4. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, 2 ó 3 en donde  $R^1$  es fenilo sustituido opcionalmente con halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-4}$  o alcoxi  $C_{1-4}$ .

20

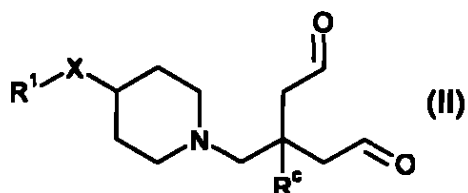
5. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, 2, 3 ó 4 en donde  $R^a$  es hidrógeno.

6. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5 en donde  $R^b$  es hidrógeno o metilo.

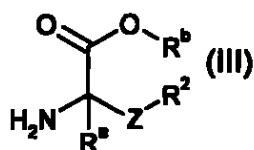
25

7. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 en donde  $R^c$  es hidrógeno.
8. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde  $R^d$  es hidrógeno, hidroxilo o alquilo  $C_{1-4}$ .
9. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde Z es  $CH_2$ ,  $CH_2CH_2$ ,  $CHCH_3$  o  $CHOH$ .
10. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde  $R^2$  es fenilo o heterociclilo sustituido opcionalmente por halógeno, ciano, nitro, hidroxilo,  $NR^7R^8$ , alquilo  $C_{1-6}$  (sustituido opcionalmente con halógeno), alcoxi  $C_{1-6}$  (sustituido opcionalmente con halógeno),  $S(O)_p$ (alquilo  $C_{1-6}$ ),  $S(O)_rCF_3$  o  $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ ; p y r son, independientemente, 0, 1 ó 2; y  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$  son, independientemente, hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  (sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxilo o cicloalquilo  $C_{3-10}$ ),  $CH_2$ (alquenilo  $C_{2-5}$ ), fenil (en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxilo, nitro,  $NH_2$ ,  $NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $N$ (alquilo  $C_{1-4})_2$ ,  $S(O)_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $S(O)_2N$ (alquilo  $C_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $R^7$  y  $R^8$  más abajo), ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $C(O)N$ (alquilo  $C_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $R^7$  y  $R^8$  más abajo),  $CO_2H$ ,  $CO_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $NHC(O)$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $NHS(O)_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $C(O)$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $CF_3$  ó  $OCF_3$

- o heterociclilo (en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxilo, nitro,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  más abajo), ciano, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  más abajo),  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{CF}_3$  ú  $\text{OCF}_3$ ); o alternativamente  $\text{NR}^7\text{R}^8$  o  $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$  pueden, independientemente, formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina o piperazina, la última sustituida opcionalmente por alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sobre el nitrógeno distal.
11. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde  $\text{R}^2$  es fenilo o heterociclilo sustituido opcionalmente por halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-4}$  o alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ .
12. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde heterociclilo es indolilo, imidazolilo, tienilo o piridinilo.
13. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1 el cual comprende:
- a. Hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



con un compuesto de la fórmula (III):



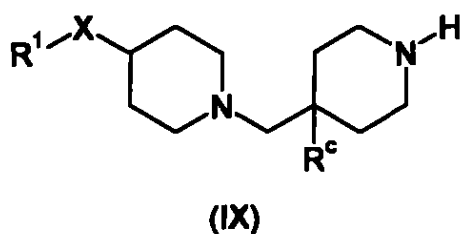
en presencia de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  o  $\text{NaBH}_3(\text{CN})$  en un solvente adecuado a una temperatura adecuada;

5

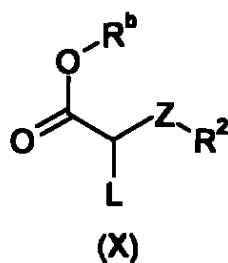
b. cuando  $\text{R}^b$  no es hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III), donde  $\text{R}^b$  no es hidrógeno, en presencia de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  en presencia de una base adecuada en un solvente adecuado a una temperatura adecuada;

10

c. when  $\text{R}^a$  representa H, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IX):

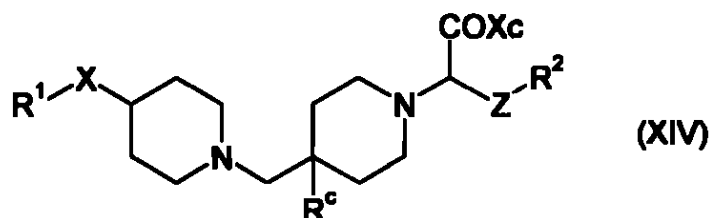


con un compuesto de la fórmula (X):



en donde L es un grupo saliente adecuado, en un solvente adecuado, a una temperatura en el intervalo de 0°C a 30°C, en presencia de una base; ó,

d. cuando R<sup>a</sup> representa H, hidrolizar un compuesto de la fórmula (XIV):



5

en donde Xc es un auxiliar quirál, en un solvente adecuado, a una temperatura entre 10°C y reflujo del solvent.

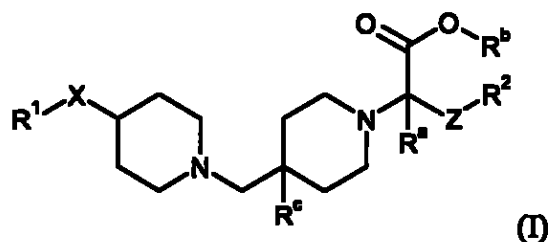
14. Una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de la  
fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato  
del mismo como se reivindica en la reivindicación 1, y un adyuvante,  
diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
15. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del  
mismo o solvato del mismo como se reivindica en la reivindicación 1, por  
empleo en terapia.
16. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del  
mismo o solvato del mismo como se reivindica en la reivindicación 1, en la  
fabricación de un medicamento para el empleo en terapia.

20

17. Un método para el tratamiento de un estado de enfermedad mediado por quimiocina en un mamífero que sufre o se encuentra en riesgo de dicha enfermedad, el cual comprende administrar al mamífero que requiere de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo como se reivindica en la reivindicación 1.
- 5

CLAIMS

1. A compound of formula (I):



5 wherein:

$R^a$  and  $R^b$  are, independently, hydrogen or  $C_{1-4}$  alkyl or  $R^a$  forms part of a ring as defined below;

$R^e$  is hydrogen or hydroxy;

X is  $CH_2$ ,  $C(O)$ , O, S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$  or  $NR^3$ ;

10 Z is  $CHR^d(CH_2)_n$ ;

n is 0 or 1;

$R^d$  is hydrogen,  $C_{1-4}$  alkyl, hydroxy or  $C_{1-4}$  alkoxy;

$R^1$  is hydrogen,  $C_{1-6}$  alkyl, aryl or heterocyclyl;

$R^2$  is aryl or heterocyclyl;

15 wherein, unless stated otherwise, the foregoing aryl and heterocyclyl moieties are optionally substituted by: halogen, cyano, nitro, hydroxy, oxo,  $S(O)_pR^4$ ,  $OC(O)NR^5R^6$ ,  $NR^7R^8$ ,  $NR^9C(O)R^{10}$ ,  $NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ ,  $NR^{16}S(O)_2R^{17}$ ,  $C(O)NR^{18}R^{19}$ ,  $C(O)R^{20}$ ,  $CO_2R^{21}$ ,  $NR^{22}CO_2R^{23}$ ,  $C_{1-6}$  alkyl,  $CF_3$ ,  $C_{1-6}$  alkoxy( $C_{1-6}$ )alkyl,  $C_{1-6}$  alkoxy,  $OCF_3$ ,  $C_{1-6}$  alkoxy( $C_{1-6}$ )alkoxy,  $C_{1-6}$  alkylthio,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl,  $C_{3-10}$  cycloalkyl (itself optionally substituted by  $C_{1-4}$  alkyl or oxo), methylenedioxy, difluoromethylenedioxy, phenyl, phenyl( $C_{1-4}$ )alkyl, phenoxy, phenylthio, phenyl( $C_{1-4}$ )alkoxy, heterocyclyl, heterocyclyl( $C_{1-4}$ )alkyl, heterocycliloxy or heterocyclyl( $C_{1-4}$ )alkoxy; wherein any of the immediately foregoing phenyl and heterocyclyl moieties are optionally substituted with halogen, hydroxy, nitro,  $S(O)_q(C_{1-4}$  alkyl),  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2NH(C_{1-4}$  alkyl),  $S(O)_2N(C_{1-4}$  alkyl)<sub>2</sub> (and these alkyl groups may join to form a ring as described for  $R^5$  and  $R^6$  below), cyano,  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  alkoxy,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH(C_{1-4}$  alkyl),  $C(O)N(C_{1-4}$  alkyl)<sub>2</sub> (and these alkyl groups may join to form a ring as described for  $R^5$  and  $R^6$

20

25

below),  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{NHC(O)}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{NHS(O)}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{C(O)}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{CF}_3$  or  $\text{OCF}_3$ ;

or Z,  $\text{R}^2$  and  $\text{R}^a$  together with the carbon atom to which Z and  $\text{R}^a$  are attached form a ring;

5 p and q are, independently, 0, 1 or 2;

$\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{18}$ ,  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{20}$ ,  $\text{R}^{21}$  and  $\text{R}^{22}$  are, independently, hydrogen,  $\text{C}_{1-6}$  alkyl (optionally substituted by halogen, hydroxy or  $\text{C}_{3-10}$  cycloalkyl),  $\text{CH}_2(\text{C}_{2-6} \text{ alkenyl})$ , phenyl (itself optionally substituted by halogen, hydroxy, nitro,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$  (and these alkyl groups may join to form a ring as described for  $\text{R}^5$  and  $\text{R}^6$  below),  $\text{S(O)}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{S(O)}_2\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{S(O)}_2\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$  (and these alkyl groups may join to form a ring as described for  $\text{R}^5$  and  $\text{R}^6$  below), cyano,  $\text{C}_{1-4}$  alkyl,  $\text{C}_{1-4}$  alkoxy,  $\text{C(O)}\text{NH}_2$ ,  $\text{C(O)}\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{C(O)}\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$  (and these alkyl groups may join to form a ring as described for  $\text{R}^5$  and  $\text{R}^6$  below),  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{NHC(O)}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{NHS(O)}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{C(O)}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{CF}_3$  or  $\text{OCF}_3$ ) or heterocyclyl (itself optionally substituted by halogen, hydroxy, nitro,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$  (and these alkyl groups may join to form a ring as described for  $\text{R}^5$  and  $\text{R}^6$  below),  $\text{S(O)}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{S(O)}_2\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{S(O)}_2\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$  (and these alkyl groups may join to form a ring as described for  $\text{R}^5$  and  $\text{R}^6$  below), cyano,  $\text{C}_{1-4}$  alkyl,  $\text{C}_{1-4}$  alkoxy,  $\text{C(O)}\text{NH}_2$ ,  $\text{C(O)}\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{C(O)}\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$  (and these alkyl groups may join to form a ring as described for  $\text{R}^5$  and  $\text{R}^6$  below),  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{NHC(O)}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{NHS(O)}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{C(O)}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{CF}_3$  or  $\text{OCF}_3$ );

alternatively  $\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ,  $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ,  $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ , may, independently, form a 4-7 membered heterocyclic ring, azetidine, pyrrolidine, piperidine, azepine, morpholine or piperazine, the latter optionally substituted by  $\text{C}_{1-4}$  alkyl on the distal nitrogen;

$\text{R}^4$ ,  $\text{R}^{17}$  and  $\text{R}^{23}$  are, independently,  $\text{C}_{1-6}$  alkyl (optionally substituted by halogen, hydroxy or  $\text{C}_{3-10}$  cycloalkyl),  $\text{CH}_2(\text{C}_{2-6} \text{ alkenyl})$ , phenyl (itself optionally substituted by halogen, hydroxy, nitro,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$  (and these alkyl groups may join to form a ring as described for  $\text{R}^5$  and  $\text{R}^6$  above),  $\text{S(O)}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{S(O)}_2\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{S(O)}_2\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$  (and these alkyl groups may join to form a ring as described for  $\text{R}^5$  and  $\text{R}^6$  above), cyano,  $\text{C}_{1-4}$  alkyl,  $\text{C}_{1-4}$  alkoxy,

C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub> alkyl), C(O)N(C<sub>1-4</sub> alkyl)<sub>2</sub> (and these alkyl groups may  
 join to form a ring as described for R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> above), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> alkyl),  
 NHC(O)(C<sub>1-4</sub> alkyl), NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> alkyl), C(O)(C<sub>1-4</sub> alkyl), CF<sub>3</sub> or OCF<sub>3</sub>) or  
 heterocyclyl (itself optionally substituted by halogen, hydroxy, nitro, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-4</sub>  
 5 alkyl), N(C<sub>1-4</sub> alkyl)<sub>2</sub> (and these alkyl groups may join to form a ring as described  
 for R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> above), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> alkyl), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-4</sub> alkyl),  
 S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub> alkyl)<sub>2</sub> (and these alkyl groups may join to form a ring as described for  
 R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> above), cyano, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> alkoxy, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub> alkyl),  
 C(O)N(C<sub>1-4</sub> alkyl)<sub>2</sub> (and these alkyl groups may join to form a ring as described for  
 10 R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> above), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> alkyl), NHC(O)(C<sub>1-4</sub> alkyl), NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>  
 alkyl), C(O)(C<sub>1-4</sub> alkyl), CF<sub>3</sub> or OCF<sub>3</sub>);  
 R<sup>3</sup> is hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl or benzyl;  
 or an N-oxide thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof; or a solvate  
 thereof.

15

2. A compound of formula (I) as claimed in claim 1 wherein X is O.

3. A compound of formula (I) as claimed in claim 1 or 2 wherein the aryl and  
 heterocyclyl moieties of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are, independently, optionally substituted by:  
 20 halogen, cyano, nitro, hydroxy, oxo, S(O)<sub>p</sub>R<sup>4</sup>, OC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>,  
 NR<sup>11</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>16</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, C(O)NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, C(O)R<sup>20</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>,  
 NR<sup>22</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>23</sup>, C<sub>1-6</sub> alkyl, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub> alkoxy(C<sub>1-6</sub>)alkyl, C<sub>1-6</sub> alkoxy or OCF<sub>3</sub>; p is 0, 1  
 or 2; R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> and R<sup>22</sup>  
 are, independently, hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl (optionally substituted by halogen) or  
 25 phenyl (itself optionally substituted by halogen, hydroxy, nitro, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-4</sub>  
 alkyl), N(C<sub>1-4</sub> alkyl)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> alkyl), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-4</sub> alkyl),  
 S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub> alkyl)<sub>2</sub>, cyano, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> alkoxy, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub> alkyl),  
 C(O)N(C<sub>1-4</sub> alkyl)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> alkyl), NHC(O)(C<sub>1-4</sub> alkyl), NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>  
 alkyl), C(O)(C<sub>1-4</sub> alkyl), CF<sub>3</sub> or OCF<sub>3</sub>); and R<sup>4</sup>, R<sup>17</sup> and R<sup>23</sup> are, independently, C<sub>1-6</sub>  
 30 alkyl (optionally substituted by halogen) or phenyl (itself optionally substituted by  
 halogen, hydroxy, nitro, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-4</sub> alkyl), N(C<sub>1-4</sub> alkyl)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> alkyl),  
 S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-4</sub> alkyl), S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub> alkyl)<sub>2</sub>, cyano, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> alkoxy,

C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub> alkyl), C(O)N(C<sub>1-4</sub> alkyl)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> alkyl), NHC(O)(C<sub>1-4</sub> alkyl), NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> alkyl), C(O)(C<sub>1-4</sub> alkyl), CF<sub>3</sub> or OCF<sub>3</sub>).

4. A compound of formula (I) as claimed in claim 1, 2 or 3 wherein R<sup>1</sup> is phenyl optionally substituted with halogen, cyano, C<sub>1-4</sub> alkyl or C<sub>1-4</sub> alkoxy.
5. A compound of formula (I) as claimed in claim 1, 2, 3 or 4 wherein R<sup>a</sup> is hydrogen.
6. A compound of formula (I) as claimed in claim 1, 2, 3, 4 or 5 wherein R<sup>b</sup> is hydrogen or methyl.
7. A compound of formula (I) as claimed in claim 1, 2, 3, 4, 5 or 6 wherein R<sup>c</sup> is hydrogen.
8. A compound of formula (I) as claimed in any preceding claim wherein R<sup>d</sup> is hydrogen, hydroxy or C<sub>1-4</sub> alkyl.
9. A compound of formula (I) as claimed in any preceding claim wherein Z is CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CHCH<sub>3</sub> or CHO.
10. A compound of formula (I) as claimed in any preceding claim wherein R<sup>2</sup> is phenyl or heterocyclyl optionally substituted by halogen, cyano, nitro, hydroxy, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>1-6</sub> alkyl (optionally substituted with halogen), C<sub>1-6</sub> alkoxy (optionally substituted with halogen), S(O)<sub>p</sub>(C<sub>1-6</sub> alkyl), S(O),CF<sub>3</sub> or S(O)<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>; p and r are, independently, 0, 1 or 2; and R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>14</sup> and R<sup>15</sup> are, independently, hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl (optionally substituted by halogen, hydroxy or C<sub>3-10</sub> cycloalkyl), CH<sub>2</sub>(C<sub>2-5</sub> alkenyl), phenyl (itself optionally substituted by halogen, hydroxy, nitro, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-4</sub> alkyl), N(C<sub>1-4</sub> alkyl)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> alkyl), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-4</sub> alkyl), S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub> alkyl)<sub>2</sub> (and these alkyl groups may join to form a ring as described for R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> below), cyano, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> alkoxy, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub> alkyl), C(O)N(C<sub>1-4</sub> alkyl)<sub>2</sub> (and these alkyl groups may join to form a ring as described for R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> below), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> alkyl), NHC(O)(C<sub>1-4</sub> alkyl), NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> alkyl), C(O)(C<sub>1-4</sub> alkyl), CF<sub>3</sub> or OCF<sub>3</sub>) or heterocyclyl (itself optionally substituted

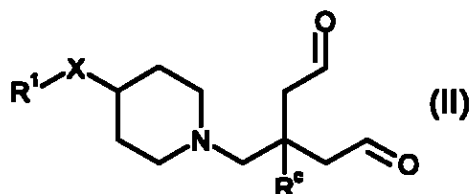
by halogen, hydroxy, nitro,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$  (and these alkyl groups may join to form a ring as described for  $\text{R}^7$  and  $\text{R}^8$  below), cyano,  $\text{C}_{1-4} \text{ alkyl}$ ,  $\text{C}_{1-4} \text{ alkoxy}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$  (and these alkyl groups may join to form a ring as described for  $\text{R}^7$  and  $\text{R}^8$  below),  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ ,  $\text{CF}_3$  or  $\text{OCF}_3$ ; or alternatively  $\text{NR}^7\text{R}^8$  or  $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$  may, independently, form a 4-7 membered heterocyclic ring, azetidine, pyrrolidine, piperidine, azepine, morpholine or piperazine, the latter optionally substituted by  $\text{C}_{1-4} \text{ alkyl}$  on the distal nitrogen.

11. A compound of formula (I) as claimed in any preceding claim wherein  $\text{R}^2$  is phenyl or heterocyclyl optionally substituted by halogen, cyano, hydroxy,  $\text{C}_{1-4} \text{ alkyl}$ ,  $\text{C}_{1-4} \text{ haloalkyl}$  or  $\text{C}_{1-4} \text{ alkoxy}$ .

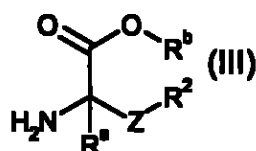
12. A compound of formula (I) as claimed in any preceding claim wherein heterocyclyl is indolyl, imidazolyl, thienyl or pyridinyl.

13. A process for preparing a compound of formula (I) as claimed in claim 1 comprising:

a. reacting a compound of formula (II):



with a compound of formula (III):

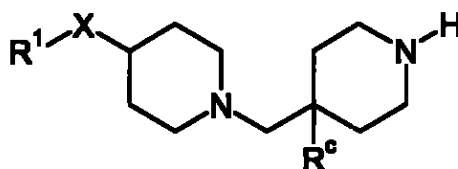


in the presence of  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  or  $\text{NaBH}_3(\text{CN})$  in a suitable solvent at a suitable temperature;

b. when  $\text{R}^b$  is not hydrogen, reacting a compound of formula (II) with a compound of formula (III), where  $\text{R}^b$  is not hydrogen, in the presence of

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  in the presence of a suitable base in a suitable solvent at a suitable temperature;

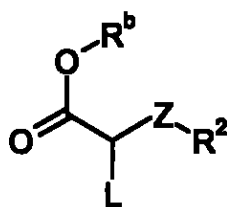
- c. when  $\text{R}^a$  represents H, reacting a compound of formula (IX):



(IX)

5

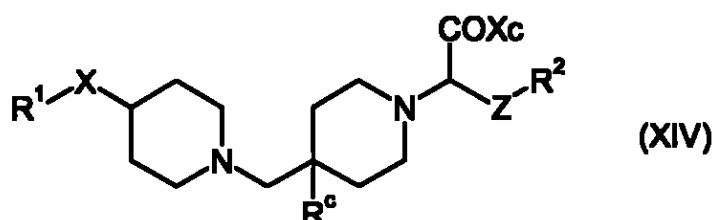
with a compound of formula (X):



(X)

wherein L is a suitable leaving group, in a suitable solvent, at a temperature in the range  $0^\circ\text{C}$  to  $30^\circ\text{C}$ , in the presence of a base; or,

- d. when  $\text{R}^a$  represents H, hydrolysing a compound of formula (XIV):



(XIV)

10

wherein Xc is a chiral auxiliary, in a suitable solvent, at a temperature between  $10^\circ\text{C}$  and reflux of the solvent.

14. A pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula (I), or  
 15 a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof as claimed in claim 1, and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.
15. A compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof as claimed in claim 1, for use in therapy.

20

16. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof as claimed in claim 1, in the manufacture of a medicament for use in therapy.

5 17. A method of treating a chemokine mediated disease state in a mammal suffering from, or at risk of, said disease, which comprises administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof as claimed in claim 1.

10

## **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.

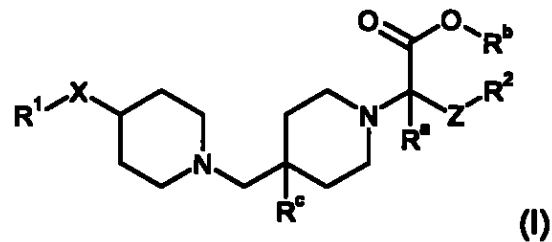
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente Invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

**DERIVADOS DE ÁCIDO 4-(PIPERIDIN-1-IL METIL) PIPERIDINA-1-ACÉTICO**  
**COMO MODULADORES DE CCR<sup>3</sup>**

**RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

5

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



10

en donde las variables son como se definen en la presente; un proceso para la preparación de tal compuesto; y al empleo de tal compuesto en el tratamiento de un estado de enfermedad mediado por una quimiocina (tal como CCR3) o H1.

**DERIVADOS DE ÁCID 4-(PIPERIDIN-1-IL METIL) PIPERIDINA -1-ACÉTIC**  
**COMO MODULADORES DE CCR<sup>3</sup>**

La presente invención hace referencia a derivados de piperidina que tienen actividad farmacéutica, a procesos para preparar tales derivados, a  
5 composiciones farmacéuticas que comprenden dichos derivados y al empleo de tales derivados como agentes terapéuticos.

Los derivados de piperidina farmacéuticamente activos son revelados en los documentos WO99/38514, WO99/04794 y WO00/35877.

10

La histamina es una amina básica, 2-(4-imidazolil)-etilamina, y se forma a partir de histidina por histidina descarboxilasa. Se ha encontrado en muchos de los tejidos del cuerpo, pero está presente en altas concentraciones en el pulmón, la piel y en el tracto gastrointestinal. A nivel celular, las células  
15 inflamatorias tal como mastocitos y basófilos almacenan grandes cantidades de histamina. Se ha reconocido que la desgranulación de mastocitos y basófilos y la subsiguiente liberación de histamina es un mecanismo fundamental responsable para la manifestación clínica de procesos alérgicos. La histamina produce sus acciones mediante un efecto sobre receptores específicos  
20 acoplados de proteína G de histamina, que son de tres tipos principales, H1, H2 y H3. Los antagonistas de Histamina H1 comprenden la clase más grande de medicamentos utilizados en el tratamiento de pacientes con trastornos alérgicos, por ejemplo rinitis o urticaria. Los antagonistas H1 son útiles en el control de la respuesta alérgica mediante por ejemplo el bloqueo de la acción  
25 de histamina sobre el músculo de la vénula pos-capilar, que resulta en la permeabilidad vascular disminuida, exudación y edema. Los antagonistas

también producen el bloqueo de las acciones de la histamina sobre los receptores H1 en fibras nerviosas nociceptivas del tipo c, que resulta en la disminución de la comezón y el estomudo.

5 Las quimiocinas son citocinas quimiotácticas que son liberadas por una amplia variedad de células para captar macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos en los sitios de inflamación y también desempeñan un papel en la maduración de células del sistema inmunológico. Las quimiocinas desempeñan un papel importante en la respuesta inmune e inflamatoria en  
10 varias enfermedades y trastornos que incluyen asma y enfermedades alérgicas, como también patologías autoinmunes tal como la artritis reumatoidea y la aterosclerosis. Estas moléculas pequeñas secretadas son una superfamilia de proteínas del crecimiento de 8 a 14 KDa, caracterizadas por un motivo conservado de cuatro cisteínas. La superfamilia de quimiocina puede ser  
15 dividida en dos grupos principales que exhiben motivos estructurales característicos, las familias Cys-X-Cys (C-X-C, o  $\alpha$ ) y Cys-Cys (C-C, o  $\beta$ ). Estas son distinguidas en la base de una inserción de aminoácido sencillo entre el par NH-proximal de residuos de cisteína y en la similitud de secuencia.

20 Las quimiocinas C-X-C incluyen diversos quimioattractores potentes y activadores de neutrófilos tal como Interleucina-8 (IL-8) y péptido activador de neutrófilo 2 (NAP-2).

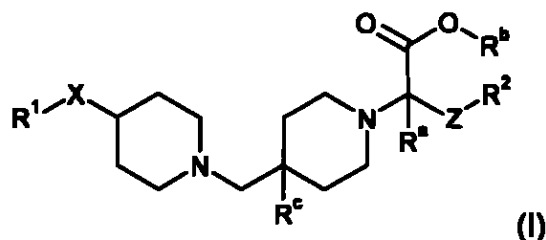
Las quimiocinas C-C incluyen quimioattractores potentes de monocitos y  
25 linfocitos pero no de neutrófilos tal como proteínas quimiotácticas de monocitos humanos 1-3 (MCP-1, MCP 2 y MCP-3), RANTES (Regulado sobre la

Activación, Normal T Expresado y Secretado), eotaxina y las proteínas inflamatorias de macrófagos  $1\alpha$  y  $1\beta$  (MIP- $1\alpha$  y MIP- $1\beta$ ).

Estudios han demostrado que las acciones de las quimiocinas son  
 5 mediadas por subfamilias de receptores acoplados a proteína G, entre los  
 cuales se encuentran los receptores designados CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3 y CXCR4. Estos receptores representan buenos objetivos  
 10 serían útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades tales como  
 aquellas mencionadas anteriormente.

Las infecciones virales son conocidas porque causan inflamación del pulmón. Se ha demostrado de manera experimental que el resfriado común  
 15 incrementa la salida mucosa de eotaxina en las vías respiratorias. La instilación de eotaxina dentro de la nariz puede imitar algunos de los signos y síntomas de un resfriado común. (Véase, Greiff L y otros *Allergy* (1999) 54 (11) 1204-8 [Experimental common cold increase mucosal output of eotaxin in atopic individuals] y Kawaguchi M y otros *Int. Arch. Allergy Immunol.* (2000) 122 S1 44  
 20 [Expression of eotaxin by normal airway epithelial cells after virus A infection].)

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



en donde:

$R^a$  y  $R^b$  son, independientemente, hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$  o  $R^a$  forma parte de un anillo como se define más abajo;

$R^c$  es hidrógeno o hidroxilo;

$X$  es  $CH_2$ ,  $C(O)$ ,  $O$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$  o  $NR^3$ ;

5  $Z$  es  $CHR^d(CH_2)_n$ ;

$n$  es 0 ó 1;

$R^d$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , hidroxilo o alcoxi  $C_{1-4}$ ;

$R^1$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , arilo o heterociclilo;

$R^2$  es arilo o heterociclilo;

- 10 en donde, a menos de que se establezca de otra manera, las porciones del arilo y heteroarilo anteriores son, sustituidas opcionalmente por: halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, oxo,  $S(O)_pR^4$ ,  $OC(O)NR^5R^6$ ,  $NR^7R^8$ ,  $NR^9C(O)R^{10}$ ,  $NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ ,  $NR^{16}S(O)_2R^{17}$ ,  $C(O)NR^{18}R^{19}$ ,  $C(O)R^{20}$ ,  $CO_2R^{21}$ ,  $NR^{22}CO_2R^{23}$ , alquilo  $C_{1-6}$ ,  $CF_3$ ,  $C_{1-6}$  alcoxialquilo( $C_{1-6}$ ), alcoxi  $C_{1-6}$ ,  $OCF_3$ , alcoxi  $C_{1-6}$  alcoxil( $C_{1-6}$ ), alquilotio  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$  (en sí mismo sustituido opcionalmente por alquilo  $C_{1-4}$  u oxo), metilendioxi, difluorometilendioxi, fenil, fenilalquilo( $C_{1-4}$ ), fenoxi, feniltio, fenilalcoxi( $C_{1-4}$ ), heterociclilo, heterociclilalquilo( $C_{1-4}$ ), heterocicliloxi o heterociclilalcoxi( $C_{1-4}$ ); en donde cualquiera de las porciones de fenil y
- 20 heterociclilo inmediatamente anteriores son, sustituidos opcionalmente con halógeno, hidroxilo, nitro,  $S(O)_q$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $S(O)_2N$ (alquilo  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $R^5$  y  $R^6$  más abajo), ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $C(O)N$ (alquilo  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo
- 25 pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $R^5$  y  $R^6$  más abajo),

CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHC(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHS(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), C(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), CF<sub>3</sub> o OCF<sub>3</sub>;

o Z, R<sup>2</sup> y R<sup>a</sup> junto con el átomo de carbono al cual Z y R<sup>a</sup> están unidos forman un anillo;

5 p y q son independientemente, 0, 1 ó 2;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> son, independientemente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> (sustituidos opcionalmente por halógeno, hidroxilo o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>), CH<sub>2</sub>(alquenilo C<sub>2-6</sub>), fenil (en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxilo, nitro, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-4</sub>),

10 N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> más abajo), S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> más abajo), ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y

15 estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> más abajo), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHC(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHS(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), C(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), CF<sub>3</sub> u OCF<sub>3</sub>) o heterociclilo (en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxilo, nitro, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un

20 anillo como el descrito para R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> más abajo), S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> más abajo), ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito

25 para R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> más abajo), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHC(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHS(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), C(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), CF<sub>3</sub> u OCF<sub>3</sub>);

alternativamente  $\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ,  $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ,  $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ , pueden, independientemente, formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina o piperazina, la última sustituida opcionalmente por alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sobre el nitrógeno distal;

- 5  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^{17}$  y  $\text{R}^{23}$  son, independientemente, alquilo  $\text{C}_{1-8}$  (sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxilo o cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$ ),  $\text{CH}_2$ (alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ ), fenil (en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxilo, nitrógeno,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}$ (alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ),  $\text{N}$ (alquilo  $\text{C}_{1-4}$ )<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  anterior),  $\text{S}(\text{O})_2$ (alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ),  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,
- 10  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ (alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ),  $\text{S}(\text{O})_2\text{N}$ (alquilo  $\text{C}_{1-4}$ )<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  anterior), ciano, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ),  $\text{C}(\text{O})\text{N}$ (alquilo  $\text{C}_{1-4}$ )<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  anterior),  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2$ (alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ),  $\text{NHC}(\text{O})$ (alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ),
- 15  $\text{NHS}(\text{O})_2$ (alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ),  $\text{C}(\text{O})$ (alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ),  $\text{CF}_3$  o  $\text{OCF}_3$ ) o heterocíclico (en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxilo, nitrógeno,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}$ (alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ),  $\text{N}$ (alquilo  $\text{C}_{1-4}$ )<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  anterior),  $\text{S}(\text{O})_2$ (alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ),  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ (alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ),  $\text{S}(\text{O})_2\text{N}$ (alquilo  $\text{C}_{1-4}$ )<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden
- 20 unirse para formar un anillo como el descrito para  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  anterior), ciano, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ),  $\text{C}(\text{O})\text{N}$ (alquilo  $\text{C}_{1-4}$ )<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  anterior),  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2$ (alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ),  $\text{NHC}(\text{O})$ (alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ),  $\text{NHS}(\text{O})_2$ (alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ),  $\text{C}(\text{O})$ (alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ),  $\text{CF}_3$  u  $\text{OCF}_3$ );
- 25  $\text{R}^3$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-8}$  o bencilo;

o un N-óxido del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un solvato del mismo.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas isoméricas diferentes (tal como enantiómeros, diastereoisómeros, isómeros geométricos o tautómeros). La presente invención cubre todos aquellos isómeros y mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Las sales adecuadas incluyen sales de adición ácida tal como clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato, acetato, diacetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metansulfonato, o *p*-toluensulfonato.

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

Halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Halógeno es, por ejemplo, flúor o cloro.

Los grupos y porciones de alquilo son de cadena recta o ramificada y comprenden, por ejemplo, 1 a 6 (tal como 1 a 4) átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo son, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo o *tert*-butilo.

Alquilo sustituido opcionalmente por halógeno y haloalquilo comprende una parte alquilica y uno o más (por ejemplo 1 a 6) de los mismos o diferentes

átomos de halógeno. Alquilo sustituido opcionalmente por halógeno y haloalquilo son, por ejemplo, CF<sub>3</sub>.

Los grupos alquenilo y alquinilo comprenden, por ejemplo, 2 a 6 (tal como 2 a 4) átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquenilo son, vinilo o alilo; y un ejemplo de un grupo alquinilo es propargilo.

Aro incluye fenilo y naftilo y en una realización de la invención es, por ejemplo fenilo.

10

En una realización, los grupos cicloalquilo comprenden de 3 a 10 (tal como 3 a 8, por ejemplo 3 a 6) átomos de carbono y son mono-, bi o tricíclicos. Cicloalquilo es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo o camforilo. El anillo de cicloalquilo es opcionalmente fusionado a un anillo de benceno (por ejemplo formando un sistema de anillo biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienilo o indanilo). En una realización adicional cicloalquilo es monocíclico.

Heterociclilo es un anillo aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros, opcionalmente fusionado a uno o más anillos distintos, que comprende al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un N-óxido del mismo, o un S-óxido o S-dióxido del mismo. Heterociclilo es, por ejemplo, furilo, tienilo (también conocido como tiofenilo), pirrolilo, 2,5-dihidropirrolilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, piperidinilo, morfolinilo, piridinilo, dihidropiridinilo (por ejemplo en una parte de 6-oxo-1,6-dihidro-piridinil), pirimidinilo, indolilo, 2,3-dihidroindolilo, benzo[b]furilo (también conocido como benzfurilo), benz[b]tienilo (también conocido como

benztienilo o benztiofenilo), 2,3-dihidrobenz[b]tienilo (por ejemplo en una parte de 1-dioxo-2,3-dihidrobenz[b]tienilo), indazolilo, benzimidazolilo, benztriazolilo, benzoxazolilo, benztiazolilo (por ejemplo en una parte de 1H-benztiazol-2-onail), 2,3-dihidrobenztiazolilo (por ejemplo en una parte de 2,3-dihidrobenztiazol-2-onail), 1,2,3-benzotiadiazolilo, un imidazopiridinilo (tal como imidazo[1,2a]piridinilo), tieno[3,2-b]piridin-6-ilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo, benzo[1,2,3]tiadiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzofurazano (también conocido como 2,1,3-benzoxadiazolilo), quinoxalinilo, dihidro-1-benzopiriliumilo (por ejemplo en una parte de coumarinilo o un cromonilo), 3,4-dihidro-1H-2,1-benzotiazinilo (por ejemplo en una parte de 2-dioxo-3,4-dihidro-1H-2,1-benzotiazinilo), un pirazolopiridino (por ejemplo 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo), una purina (por ejemplo en una parte de 3,7-dihidro-purin-2,6-diona-8-il), quinolinilo, isoquinolinilo, dihidroisoquinolinilo (por ejemplo en una parte de 2H-isoquinolin-1-onail), un naftiridinilo (por ejemplo [1,6]naftiridinilo o [1,8]naftiridinilo), un dihidro[1,8]naftiridinilo (por ejemplo en una parte de 1H-[1,8]naftiridin-4-onail), a benzotiazinilo, un dihidrobenzotiazinilo (por ejemplo en una parte de 4H-benzo[1,4]tiazin-3-one-ilo), benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-ilo o dibenzotiofenilo (también conocido como dibenzotienilo); o un N-óxido del mismo, o un S-óxido o S-dióxido del mismo.

20

Un N-óxido de un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, es un compuesto 1-oxi-[1,4']bipiperidinil-1'-ilo.

En un aspecto particular la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son, independientemente, hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> o R<sup>a</sup> forma parte de un anillo como se define más abajo; R<sup>c</sup> es hidrógeno o

25

hidroxi; X es  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C(O)}$ ,  $\text{O}$ ,  $\text{S}$ ,  $\text{S(O)}$ ,  $\text{S(O)}_2$  o  $\text{NR}^3$ ; Z es  $(\text{CH}_2)_n$ ; n es 1 ó 2;  $\text{R}^1$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , arilo o heterociclilo;  $\text{R}^2$  es arilo o heterociclilo; en donde, a menos de que se establezca de otra manera, las porciones del arilo y heteroarilo anteriores son sustituidas opcionalmente por: halógeno, ciano, nitro, hidroxi, oxo.  $\text{S(O)}_p\text{R}^4$ ,  $\text{OC(O)NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $\text{NR}^9\text{C(O)R}^{10}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C(O)NR}^{12}\text{R}^{13}$ ,  $\text{S(O)}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ,  $\text{NR}^{16}\text{S(O)}_2\text{R}^{17}$ ,  $\text{C(O)NR}^{18}\text{R}^{19}$ ,  $\text{C(O)R}^{20}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^{21}$ ,  $\text{NR}^{22}\text{CO}_2\text{R}^{23}$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{CF}_3$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ), alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{OCF}_3$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$  alcoxi( $\text{C}_{1-6}$ ), alquiltio  $\text{C}_{1-6}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$  (en sí mismo sustituido opcionalmente por alquilo  $\text{C}_{1-4}$  u oxo), metilendioxi, difluorometilendioxi, fenilo, fenilalquilo( $\text{C}_{1-4}$ ), fenoxi, feniltio, fenilalcoxi( $\text{C}_{1-4}$ ), heterociclilo, heterocicliloalquil( $\text{C}_{1-4}$ ), heterocicliloxi o heterociclilalcoxi( $\text{C}_{1-4}$ ); en donde cualquiera de las porciones de fenilo y heterociclilo inmediatamente anteriores son sustituidas opcionalmente con halógeno, hidroxi, nitro,  $\text{S(O)}_q(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{S(O)}_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{S(O)}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  más abajo), ciano, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ ,  $\text{C(O)NH}_2$ ,  $\text{C(O)NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{C(O)N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  más abajo),  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{alquil}(\text{C}_{1-4})$ ,  $\text{NHC(O)}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{NHS(O)}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{C(O)}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{CF}_3$  ú  $\text{OCF}_3$ ; o Z,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^8$  junto con el átomo de carbono al cual Z y  $\text{R}^8$  son unidos forman un anillo; p y q son independientemente, 0, 1 ó 2;  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{18}$ ,  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{20}$ ,  $\text{R}^{21}$  y  $\text{R}^{22}$  son, independientemente, hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  (sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxi o cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$ ),  $\text{CH}_2(\text{alquenilo } \text{C}_{2-6})$ , fenilo (en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxi, nitro,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$ ,  $\text{S(O)}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{S(O)}_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{S(O)}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo

pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $R^5$  y  $R^6$  más abajo), ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH(\text{alquilo } C_{1-4})$ ,  $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $R^5$  y  $R^6$  más abajo),  $CO_2H$ ,  $CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ ,  $NHC(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$ ,  $NHS(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ ,  $C(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$ ,  $CF_3$  ú  $OCF_3$ ) o heterociclilo (en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxí, nitro,  $NH_2$ ,  $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$ ,  $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$ ,  $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2NH(\text{alquilo } C_{1-4})$ ,  $S(O)_2N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $R^5$  y  $R^6$  más abajo), ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH(\text{alquilo } C_{1-4})$ ,  $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $R^5$  y  $R^6$  más abajo),  $CO_2H$ ,  $CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ ,  $NHC(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$ ,  $NHS(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ ,  $C(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$ ,  $CF_3$  ú  $OCF_3$ ); alternativamente  $NR^5R^6$ ,  $NR^7R^8$ ,  $NR^{12}R^{13}$ ,  $NR^{14}R^{15}$ ,  $NR^{18}R^{19}$ , pueden independientemente, formar a un anillo heterociclico de 4 a 7 miembros, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina o piperazina, la última sustituida opcionalmente por alquilo  $C_{1-4}$  sobre el nitrógeno distal;  $R^4$ ,  $R^{17}$  y  $R^{23}$  son, independientemente, alquilo  $C_{1-6}$  (sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxí o cicloalquilo  $C_{3-10}$ ),  $CH_2(\text{alquenilo } C_{2-6})$ , fenilo (en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxí, nitro,  $NH_2$ ,  $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$ ,  $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $R^5$  y  $R^6$  anteriores),  $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2NH(\text{alquilo } C_{1-4})$ ,  $S(O)_2N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $R^5$  y  $R^6$  anteriores), ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH(\text{alquilo } C_{1-4})$ ,  $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $R^5$  y  $R^6$  anteriores),  $CO_2H$ ,  $CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ ,  $NHC(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$ ,

NHS(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), C(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), CF<sub>3</sub> ú OCF<sub>3</sub>) o heterociclilo (en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxí, nítro, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> anteriores), S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  
 5 S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> anteriores), ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> anteriores), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHC(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>),  
 10 NHS(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), C(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), CF<sub>3</sub> ú OCF<sub>3</sub>); R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o bencilo; o un N-óxido del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un solvato del mismo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de la  
 15 fórmula (I) en donde X es O.

En otro aspecto de la invención, las partes anteriores de arilo (por ejemplo fenilo) y heterociclilo de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son, independientemente sustituidas opcionalmente por: halógeno, ciano, nítro, hidroxí, oxo, S(O)<sub>p</sub>R<sup>4</sup>, OC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  
 20 NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>16</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, C(O)NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, C(O)R<sup>20</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, NR<sup>22</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>23</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, CF<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo(C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub> ú OCF<sub>3</sub>; p es 0, 1 ó 2; R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> son, independientemente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> (sustituido opcionalmente por halógeno) o fenilo (en sí mismo  
 25 sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxí, nítro, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-4</sub>),

S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHC(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHS(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), C(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), CF<sub>3</sub> ú OCF<sub>3</sub>; y R<sup>4</sup>, R<sup>17</sup> y R<sup>23</sup> son, independientemente, alquilo C<sub>1-6</sub> (sustituido opcionalmente por halógeno) o

5 fenilo (en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxilo, nitro, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHC(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHS(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), C(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), CF<sub>3</sub> ú OCF<sub>3</sub>).

10

Cuando Z, R<sup>2</sup> y R<sup>a</sup> junto con el átomo de carbono al cual Z y R<sup>a</sup> están unidos forman un anillo, el anillo es, por ejemplo, un anillo de 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo.

15 Aún, en otro aspecto R<sup>1</sup> es fenilo sustituido opcionalmente (por ejemplo mono- ó di-sustituido independientemente) con halógeno (por ejemplo cloro o flúor), ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo metilo) o alcoxi C<sub>1-4</sub> (por ejemplo metoxi).

En un aspecto adicional R<sup>1</sup> es fenilo sustituido opcionalmente (por

20 ejemplo mono- ó di-sustituido independientemente) con halógeno (por ejemplo cloro o flúor), alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo metilo) o alcoxi C<sub>1-4</sub> (por ejemplo metoxi).

Aún, en otro aspecto R<sup>1</sup> es fenilo sustituido opcionalmente (por ejemplo con uno, dos, tres de los mismos o diferentes) con flúor, cloro, ciano, alquilo C<sub>1-</sub>

25 4 (por ejemplo metilo) o alcoxi C<sub>1-4</sub> (por ejemplo metoxi).

En otro aspecto  $R^1$  es fenilo sustituido opcionalmente (por ejemplo con uno, dos o tres de los mismos o diferentes) con flúor, cloro, alquilo  $C_{1-4}$  (por ejemplo metilo) o alcoxi  $C_{1-4}$  (por ejemplo metoxi).

5        Aún, en otro aspecto  $R^1$  es fenilo substituido por uno, dos o tres (por ejemplo dos o tres) sustituyentes independientemente seleccionados de: flúor, cloro, ciano y metilo.

10       En un aspecto adicional  $R^1$  es fenilo sustituido por uno, dos o tres (por ejemplo dos o tres) sustituyentes independientemente seleccionados de: flúor, cloro y metilo.

Por ejemplo  $R^1$  es 3,4-diclorofenilo, 2,4-dicloro-3-metilfenilo, 3,4-dicloro-2-metilfenilo, 2,4-diclorofenilo, 4-cloro-2-metilfenilo o 4-fluorofenilo.

15

Aún, en un aspecto adicional de la invención,  $R^a$  es hidrógeno.

En otro aspecto de la invención  $R^b$  es hidrógeno o metilo. Aún, en otro aspecto  $R^b$  es hidrógeno.

En un aspecto adicional de la invención  $R^c$  es hidrógeno.

20       Aún, en un aspecto adicional de la invención,  $R^d$  es hidrógeno, hidroxilo o alquilo  $C_{1-4}$  (tal como metilo).

En otro aspecto  $Z$  es  $CH_2$ ,  $CH_2CH_2$ ,  $CHCH_3$  o  $CHOH$ . En un aspecto adicional  $Z$  es  $CH_2$ .

25       En otro aspecto  $R^2$  es fenilo o heterociclico sustituidos opcionalmente por halógeno, ciano, nitro, hidroxilo,  $NR^7R^8$ , alquilo  $C_{1-6}$  (sustituido opcionalmente

con halógeno), alcoxi C<sub>1-6</sub> (sustituido opcionalmente con halógeno), S(O)<sub>p</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), S(O)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub> o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>; p y r son, independientemente, 0, 1 ó 2; y R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son, independientemente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> (sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxilo o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>),

5 CH<sub>2</sub>(alquenilo C<sub>2-5</sub>), fenilo (en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxilo, nitró, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> más abajo),

10 ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> más abajo), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHC(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHS(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), C(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), CF<sub>3</sub> ú OCF<sub>3</sub>) o heterociclilo (en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxilo, nitró, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-4</sub>),

15 S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> más abajo), ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> más abajo), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHC(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHS(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>),

20 C(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), CF<sub>3</sub> ú OCF<sub>3</sub>); o alternativamente NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> o NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> pueden, independientemente, formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina o piperazina, la última sustituida opcionalmente por alquilo C<sub>1-4</sub> sobre el nitrógeno distal.

25 Aún, en otro aspecto de la invención R<sup>2</sup> es fenilo o heterociclilo sustituidos opcionalmente por halógeno (tal como fluoro o cloro), ciano, hidroxilo,

alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo), haloalquilo C<sub>1-4</sub> (tal como CF<sub>3</sub>) o alcoxi C<sub>1-4</sub> (tal como metoxi).

En un aspecto adicional R<sup>2</sup> es fenilo o heterociclilo sustituido  
5 opcionalmente por halógeno (tal como fluoro o cloro), alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metil), haloalquilo C<sub>1-4</sub> (tal como CF<sub>3</sub>) o alcoxi C<sub>1-4</sub> (tal como metoxi).

Aún, en un aspecto adicional R<sup>2</sup> es fenilo sustituido opcionalmente por  
halógeno (tal como fluoro o cloro), ciano, hidroxil, o alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como  
10 metilo).

En otro aspecto heterociclilo es indolilo, imidazolilo, tienilo o piridinilo.

Aún, en otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto  
de la fórmula (I) en donde: R<sup>c</sup> es hidrógeno; X es O; Z es CH<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> es fenilo  
15 sustituido por halógeno (por ejemplo por uno o dos átomos de cloro) o alquilo  
C<sub>1-4</sub> (por ejemplo metilo); R<sup>2</sup> es fenilo o heterociclilo sustituidos opcionalmente  
por halógeno (tal como fluoro o cloro), alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo), haloalquilo  
C<sub>1-4</sub> (tal como CF<sub>3</sub>) o alcoxi C<sub>1-4</sub> (tal como metoxi); R<sup>b</sup> es hidrógeno; y  
heterociclilo es indolilo, imidazolilo, tienilo o piridinilo. R<sup>a</sup> es hidrógeno.

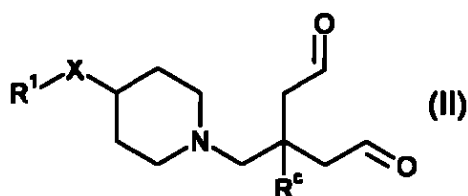
20

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un  
compuesto de la fórmula (I) en donde: R<sup>a</sup> y R<sup>c</sup> son ambos hidrógeno; R<sup>b</sup> es  
hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo o *tert*-butilo); X es O; Z es CH<sub>2</sub>,  
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CHCH<sub>3</sub> o CHOH; R<sup>1</sup> es fenilo sustituido por halógeno (por ejemplo por  
25 uno o dos átomos de cloro), ciano o alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo metilo); R<sup>2</sup> es  
fenilo o heterociclilo sustituidos opcionalmente por halógeno (tal como fluoro o

cloro), ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo), haloalquilo C<sub>1-4</sub> (tal como CF<sub>3</sub>) o alcoxi C<sub>1-4</sub> (tal como metoxi); y heterociclilo es indolilo, imidazolilo, tienilo o piridinilo; o una sal del mismo (tal como un clorhidrato).

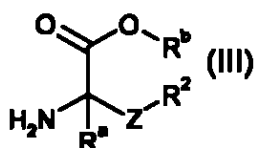
- 5 Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados como se describe más abajo.

Un compuesto de la fórmula (I) puede ser preparado mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (II):



10

con un compuesto de la fórmula (III):



15

en presencia de NaBH(OAc)<sub>3</sub> o NaBH<sub>3</sub>CN en un solvente adecuado (por ejemplo un alcohol alifático tal como metanol o etanol) a una temperatura adecuada (tal como en el intervalo de 0°C a 30°C).

- Alternativamente, un compuesto de la fórmula (I), donde R<sup>b</sup> no es hidrógeno, pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III), donde R<sup>b</sup> no es hidrógeno, en presencia de NaBH(OAc)<sub>3</sub> en presencia de una base adecuada (tal como trietilamina) en un solvente adecuado (tal como tetrahidrofurano) a una temperatura adecuada (tal como en el intervalo de 0°C a 30°C).

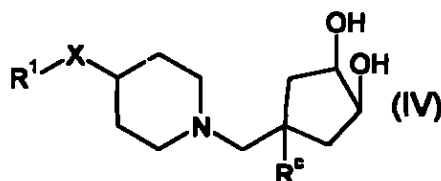
20

Para un compuesto de la fórmula (I):

- cuando  $R^b$  es hidrógeno dicho compuesto puede ser convertido en un compuesto de la invención donde  $R^b$  no es hidrógeno, mediante un método de esterificación estándar bien conocido en el arte; y,
- 5 • cuando  $R^b$  no es hidrógeno dicho compuesto puede ser convertido en un compuesto de la invención donde  $R^b$  es hidrógeno, mediante un método estándar de hidrólisis de éster bien conocido en el arte.

Dichos métodos son descritos en libros universitarios de química orgánica (tal como Advanced Organic Chemistry por J March, 5<sup>ta</sup> edición M B Smith y J March, Wiley, 2001).

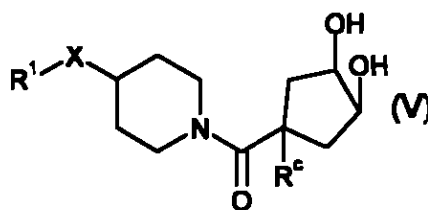
Un compuesto de la fórmula (II) puede ser preparado mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (IV):



15

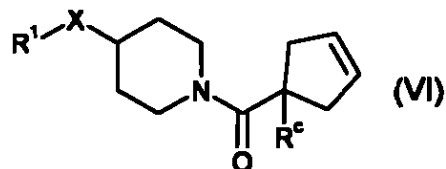
con tetra-acetato de plomo en presencia de carbonato de sodio en diclorometano.

Un compuesto de la fórmula (IV) puede ser preparado mediante la reducción de un compuesto de la fórmula (V):



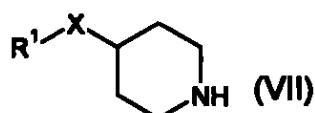
con borano en tetrahidrofurano a reflujo.

Un compuesto de la fórmula (V) puede ser preparado mediante oxidación de un compuesto de la fórmula (VI):

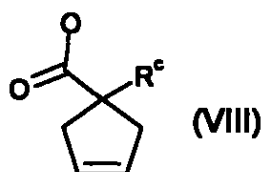


con tetróxido de osmio en presencia de N-óxido de N-metil morfolina (NMMO)  
5 en acetona acuosa a temperatura ambiente (por ejemplo 10 a 30°C).

Un compuesto de la fórmula (VI) puede ser preparado mediante acoplamiento de un compuesto de la fórmula (VII):

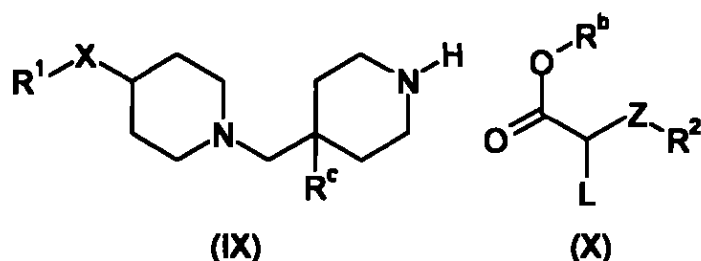


10 y un compuesto de la fórmula (VIII):

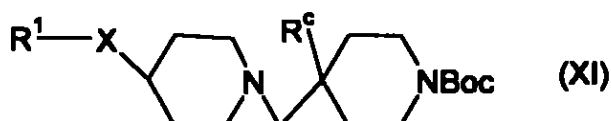


bajo condiciones convencionales (tal como EDCI / HOBT / DMAP) en  
diclorometano a temperatura ambiente (por ejemplo 10 a 30°C).

15 Alternativamente un compuesto de la fórmula (I) en donde R<sup>a</sup> representa H puede ser preparado mediante reacción de un compuesto de la fórmula (IX) con un compuesto de la fórmula (X) en donde L es un grupo saliente adecuado (por ejemplo bromuro, triflato o metansulfonato) en un solvente adecuado, por ejemplo diclorometano, a una temperatura en el intervalo de 0°C a 30°C, en  
20 presencia de una base (tal como una tri(alquilC<sub>1-8</sub>)amina, por ejemplo trietilamina o base de Hunig).

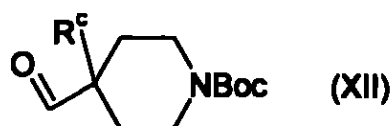


Un compuesto de la fórmula (IX) puede ser preparado mediante la desprotección de un compuesto de la fórmula (XI):



- 5 por ejemplo mediante el uso de ácido trifluoroacético en un solvente adecuado (tal como diclorometano) o mediante el uso de una fuente de cloruro de hidrógeno en un solvente adecuado (tal como dioxano).

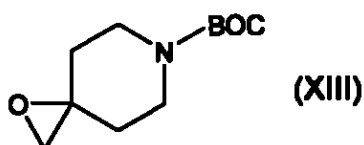
- 10 Un compuesto de la fórmula (XI), en donde Rᶜ es hidrógeno, puede ser preparado mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (VII) con un compuesto de la fórmula (XII):



en presencia de NaBH(OAc)<sub>3</sub> y ácido acético, en un solvente adecuado (tal como tetrahidrofurano o diclorometano).

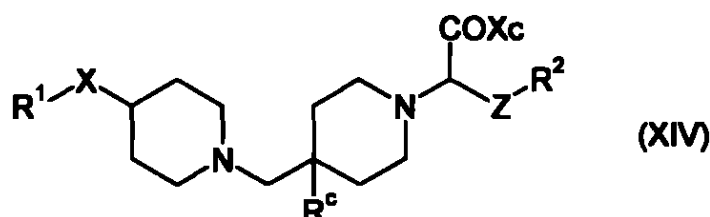
15

Un compuesto de la fórmula (XI), en donde Rᶜ es hidroxilo, puede ser preparado mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (XI) con un compuesto de la fórmula (XIII):

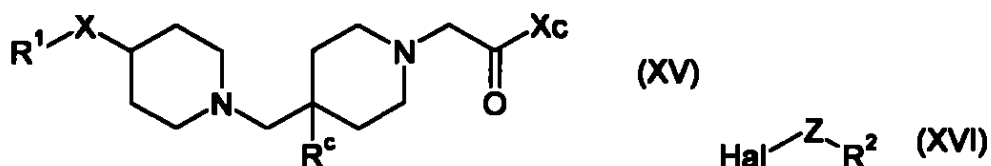


en un solvente adecuado (tal como un alcohol alifático C<sub>1-6</sub>, por ejemplo etanol) a temperatura ambiente (0°C a 30°C, tal como 15°C a 30°C).

Alternativamente un compuesto de la fórmula (I) en donde R<sup>a</sup> representa H puede ser preparado mediante hidrolisis de un compuesto de la fórmula (XIV), en donde Xc representa un auxiliar quiral de un tipo bien conocido en el arte (por ejemplo (4R,5S)-1,5-dimetil-4-fenilimidazolidin-2-ona, (4R)-4-(fenilmetil)-2-oxazolidinona, (4S)-4-(fenilmetil)-2-oxazolidinona o (3aR,6S,7aS)-hexahidro-8,8-dimetil-3H-3a,6-metan-2,1-benzisotiazol 2,2-dióxido), por ejemplo con hidróxido de sodio acuoso en un solvente adecuado (tal como un alcohol alifático, por ejemplo metanol), a una temperatura entre 10°C y reflujo del solvente, típicamente alrededor de 45°C.

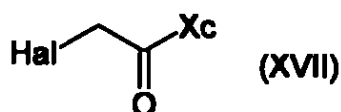


Un compuesto de la fórmula (XIV) puede ser preparado por desprotonación de un compuesto de la fórmula (XV) por ejemplo con disilazida de hexametil litio, a una temperatura entre -78°C y 0°C seguido por la reacción con un compuesto de la fórmula (XVI), a una temperatura entre -78°C y 0°C, típicamente a -20°C.



Un compuesto de la fórmula (XV) puede ser preparado mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (IX) con un compuesto de la fórmula

(XVII) en un solvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano en presencia de una base, por ejemplo bicarbonato de sodio acuoso, a temperatura ambiente.



Compuestos adicionales de la fórmula (I) pueden ser preparados mediante la adaptación de: las rutas descritas anteriormente, métodos descritos en el arte o en los Ejemplos establecidos más abajo.

Los compuestos de la fórmula (III), VII), (VIII) y (XVII) pueden ser preparados mediante el uso o adaptación de los métodos descritos en el arte.

La preparación de varias fenoxi piperidinas es descrita en WO 01/77101.

En los procesos anteriores puede ser deseable o necesario proteger un grupo ácido o un grupo hidroxí u otro grupo potencialmente reactivo. Los grupos protectores adecuados y los detalles de los procesos para la adición y remoción de tales grupos, se puede encontrar en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ra Edición (1999) por Greene y Wuts.

En otro aspecto, la presente invención proporciona procesos para la preparación de compuestos de la fórmula (I).

20

Los compuestos de la fórmula (I) tienen actividad como fármacéuticos, en particular como moduladores de la actividad del receptor de quimiocina (por ejemplo CCR3), y pueden ser empleados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, inflamatorias, proliferativas o hiperproliferativas, o en enfermedades mediadas inmunológicamente (que incluyen el rechazo de

transplante de órganos o tejidos y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)).

Los ejemplos de estas condiciones son:

- 5 (1) (el tracto respiratorio) enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que incluyen: enfermedad de obstrucción crónica pulmonar (COPD) (tal como COPD irreversible); asma {tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o asma por polvo, particularmente crónica o asma inveterada (por ejemplo asma tardía o hiper-sensibilidad de las vías
- 10 respiratorias)); bronquitis {tal como bronquitis eosinofílica}; rinitis aguda, alérgica, rinitis atrófica o rinitis crónica que incluye rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis sicca o rinitis medicamentosa; rinitis membranosa que incluye rinitis cruposa, fibrinosa o pseudorinitis membranosa o escrofulosa; rinitis estacional que incluye rinitis nerviosa
- 15 (fiebre del heno) o rinitis vasomotora; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; poliposis nasal; pulmón fibroide, neumonía intersticial idiopática, actividad antituberculosa, tratamiento de tos crónica asociada con condiciones inflamatorias de las vías respiratorias o tos inducida iatrogénica;
- 20 (2) (huesos y articulaciones) artritis que incluye reumática, infecciosa, autoinmune, espondiloartropatías seronegativas (tal como espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o enfermedad de Reiter), enfermedad de Behçet, síndrome de Sjögren o esclerosis sistémica;
- (3) (Piel y ojos) psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto u otras
- 25 dermatitis por eccemas, dermatitis seborréica, liquen plano, pemphigus, pemphigus buloso, epidermolisis ampollar, urticaria, angiodermas,

eritemas vasculares, eosinofilias cutáneas, uveítis, alopecia areata, úlcera corneal o conjuntivitis primaveral;

(4) (Tracto gastrointestinal) enfermedad de Coeliac, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad del intestino irritable o alergias relacionadas con los alimentos, las cuales tienen efectos a distancia de los intestinos (por ejemplo migraña, rinitis o eccema);

(5) (rechazo de aloinjerto) agudo y crónico a continuación, por ejemplo, de transplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea; ó; injerto crónico versus enfermedad del huésped; y/o

(6) (Otros tejidos o enfermedades) Enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, aterosclerosis, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), trastornos lúpicos (tal como lupus eritematoso o lupus sistémico), eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes tipo I, síndrome nefrótico, eosinofilia fascitis, síndrome de hiper IgE, lepra (tal como lepra lepromatosa), enfermedad periodontal, síndrome de Sezary, trombocitopenia púrpura idiopática o trastornos del ciclo menstrual.

Los compuestos de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, también son antagonistas del H1 (y por lo tanto, pueden ser empleados en el tratamiento de trastornos alérgicos); y también pueden ser usados para el control de un signo y/o síntoma de lo que comúnmente se refiere como resfriado (por ejemplo un signo y/o síntoma de un resfriado común o influenza u otro virus respiratorio infeccioso relacionado).

De acuerdo con una característica adicional de la presente invención se proporciona un método para tratar un estado de enfermedad mediado por quimiocina (por ejemplo un estado de enfermedad mediado por CCR3) en un mamífero, tal como el hombre, que sufre o está en riesgo de dicho estado de enfermedad, el cual comprende administrar a un mamífero que requiere de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de un solvato del mismo.

10 De acuerdo con otra característica de la presente invención, se proporciona un método para realizar antagonismo de H1 en un mamífero, tal como el hombre, que sufre o está en riesgo de un estado de enfermedad mediado por H1, el cual comprende administrar a un mamífero que requiere de tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de un solvato del mismo.

Aún, de acuerdo con otra característica de la presente invención, se proporciona un método para tratar un signo y/o síntoma de lo que comúnmente se refiere como resfriado en un mamífero, tal como el hombre, que sufre o está en riesgo de dicho estado de enfermedad, el cual comprende administrar a un mamífero que requiere de tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de un solvato del mismo.

La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, para uso en terapia.

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona el empleo de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para el empleo en terapia (por ejemplo modulación de la actividad del receptor de quimiocina (por ejemplo la actividad del receptor CCR3), realizar antagonismo de H1 o tratar un signo y/o
- 10 síntoma de lo que comúnmente se refiere como resfriado).

Además, la invención proporciona el empleo de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el empleo en el tratamiento de:

- 15 (1) (Tracto respiratorio) Enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que incluyen: enfermedad de obstrucción crónica pulmonar (COPD) (tal como COPD irreversible), asma {tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o asma por polvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardía o hiper-sensibilidad de las vías
- 20 respiratorias)); bronquitis {tal como bronquitis eosinofílica}; rinitis aguda, alérgica, atrófica o rinitis crónica que incluye rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis sicca o rinitis medicamentosa; rinitis membranosa que incluye rinitis cruposa, fibrinosa o rinitis pseudomembranosa o rinitis escrofulosa; rinitis estacional que incluye
- 25 rinitis nerviosa (fiebre del heno) o rinitis vasomotora; sarcoidosis, pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; poliposis nasal, pulmón fibroide,

neumonía intersticial idiomática, actividad antitusígena, tratamiento de tos crónica asociada con condiciones inflamatorias de las vías respiratorias o tos inducida iatrogénica;

- 5      (2) (huesos y articulaciones) artritis que incluyen reumática, infecciosa, autoinmune, espondiloartropatías seronegativas (tal como espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren o esclerosis sistémica;
- 10     (3) (Piel y ojos) psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto u otras dermatitis por eccemas, dermatitis seborréica, liquen plano, pemfigo, pemfigo buloso, epidermolisis ampollar, urticaria, angiodermas, eritemas vasculares, eosinofilia cutánea, uveítis, alopecia areata, úlcera corneal o conjuntivitis primaveral;
- 15     (4) (Tracto gastrointestinal) enfermedad de Coeliac, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad del intestino irritable o alergias relacionadas con los alimentos, las cuales tienen efectos a distancia de los intestinos (por ejemplo migraña, rinitis o eccema);
- 20     (5) (rechazo de aloinjerto) agudo y crónico a continuación, por ejemplo, de trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea; ó; injerto crónico versus enfermedad huésped; y/o
- 25     (6) (Otros tejidos o enfermedades) Enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, aterosclerosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), trastornos lúpicos (tal como lupus eritematoso, o lupus sistémico), eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes tipo I, síndrome nefrótico, eosinofilia fascitis, síndrome de hiper IgE, lepra (tal

como lepra lepromatosa), enfermedad periodontal, síndrome de Sezary, trombocitopenia purpura idiopática o trastornos del ciclo menstrual; en un mamífero (por ejemplo el hombre).

5 En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el empleo en el tratamiento del asma {tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o asma por polvo, particularmente crónica o asma inveterada (por ejemplo asma tardía o hiper-sensibilidad de las vías respiratorias)); o rinitis

10 {que incluye rinitis aguda, alérgica, atrófica o rinitis crónica, tal como rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis sicca o rinitis medicamentosa; rinitis membranosa que incluye rinitis cruposa, fibrinosa o pseudorinitis membranosa o rinitis escrofulosa; rinitis estacional que incluye rinitis nerviosa (fiebre del heno) o rinitis vasomotora}.

15

Aún, en un aspecto adicional, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es útil en el tratamiento del asma.

La presente invención también proporciona el empleo de un compuesto

20 de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el empleo en el tratamiento del asma {tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o asma por polvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardía o hiper-sensibilidad de las vías respiratorias)); o rinitis {que incluye rinitis aguda,

25 alérgica, atrófica o rinitis crónica, tal como rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis sicca o rinitis medicamentosa; rinitis membranosa que

incluye rinitis cruposa, fibrinosa o pseudorinitis membranosa o rinitis escrofulosa rinitis; rinitis estacional que incluye rinitis nerviosa (fiebre del heno) o rinitis vasomotora}.

5           Con el propósito del empleo de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo, para el tratamiento terapéutico de un mamífero, tal como el hombre, dicho ingrediente es usualmente formulado de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica. En consecuencia, en otro aspecto, la  
10       presente invención proporciona una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo (ingrediente activo), y un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

15           En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de dicha composición, el cual comprende mezclar el ingrediente activo con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Al depender del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá por ejemplo, desde 0.05 a 99 %p (por ciento en  
20       peso), tal como desde 0.05 a 80 %p, por ejemplo desde 0.10 a 70 %p, tal como desde 0.10 a 50 %p del ingrediente activo, todos los porcentajes en peso están basados en la composición total.

          Las composiciones farmacéuticas de esta invención, pueden ser  
25       administradas de manera estándar para la condición de la enfermedad que es deseada tratar, por ejemplo, mediante administración tópica (tal como al

pulmón y/o a las vías respiratorias o a la piel), oral, rectal o parenteral. A fin de estos propósitos, los compuestos de esta invención pueden ser formulados por medios conocidos en el arte. Una composición farmacéutica adecuada de esta invención es una adecuada para la administración oral en forma de dosis unitaria, por ejemplo una tableta o cápsula, la cual contiene entre 0.1 mg y 1 g del ingrediente activo.

Cada paciente puede recibir, por ejemplo, una dosis de  $0.01\text{mgkg}^{-1}$  a  $100\text{mgkg}^{-1}$ , por ejemplo en el intervalo de  $0.1\text{mgkg}^{-1}$  a  $20\text{mgkg}^{-1}$ , del ingrediente activo administrado, por ejemplo, 1 a 4 veces por día.

La invención adicionalmente hace referencia a terapias de combinación en donde un compuesto de la fórmula (1) o una sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* farmacéuticamente aceptables del mismo, o una composición farmacéutica o formulación que comprende un compuesto de la fórmula (1) es administrada simultánea o secuencialmente o como una preparación combinada con agente o agentes terapéuticos diferentes, para el tratamiento de una o más de las condiciones enlistadas.

En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias tal como (pero que no se restringen a) artritis reumatoidea, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad de obstrucción crónica pulmonar (COPD), psoriasis y enfermedad inflamatoria del intestino, los compuestos de la invención pueden ser combinados con agentes tal como: agentes anti-inflamatorios no esteroideos (de aquí en adelante NSAIDs) que incluyen inhibidores no selectivos de ciclo-oxigenasa (COX)-1 / COX-2 si son aplicados de manera

tópica o sistémica (tal como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tal como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tal como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tal como fenilbutazona, salicilatos tal como aspirina); inhibidores COX-2  
 5 selectivos (tal como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); donores de óxido nítrico que inhiben ciclo-oxigenasa (CINODs); glucocorticosteroides (si son administrados por rutas topica, oral, intramuscular, intravenosa, o intra-articular); metotrexato, leflunomida; hidroxiclороquina, d-penicilamina, auranofin u otras preparaciones parenterales o  
 10 doradas orales; analgésicos; diacerein; terapias intra-articulares tal como derivados del ácido hialurónico; y suplementos nutricionales tal como glucosamina.

La presente invención aún hace referencia adicional a la combinación de  
 15 un compuesto de la invención junto con a citocina o agonista o antagonista de la función de citocina, (que incluye agentes los cuales actúan sobre las vías de señalización de citocina tal como moduladores del sistema SOCS) que incluye alfa-, beta-, y gamma-interferones; factor de crecimiento tipo I semejante a insulina (IGF-1); interleucinas (IL) que incluye IL1 a 17, y antagonistas o  
 20 inhibidores de interleucina tal como anakinra; inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) tal como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo infliximab, adalimumab, y CDP-870) y antagonistas del receptor TNF que incluyen moléculas de inmunoglobulina (tal como etanercept) y agentes de peso molecular bajo tal como pentoxifilina.

La presente invención aún hace referencia adicional a la combinación de un compuesto de la invención junto con moduladores de la función del receptor de quimiocina tal como antagonistas de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C);

5 CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX<sub>3</sub>CR1 para la familia C-X<sub>3</sub>-C.

La presente invención aún hace referencia adicional a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de matriz de

10 metaloproteasas (MMPs), es decir, las estromelinas, las colagenasas y las gelatinasas, como también agrecanasa; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelina-1 (MMP-3), estromelina-2 (MMP-10), y estromelina-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, que incluye agnetes tal como doxiciclina.

15

La presente invención aún hace referencia adicional a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de biosíntesis de leucotrieno, inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) antagonista (FLAP) de proteína activadora de 5-lipoxigenasa tal como; zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalin;

20 Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-sustituido)-tiofen-2-alkilsulfonamidas; 2,6-di-tert-butilfenolhidrazonas; metoxitetrahidropiranos tal como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; compuestos de piridinil-sustituido 2-cianonafthaleno como L-739,010; compuestos de 2-cianoquinolina tal como L-746,530; compuestos de indol y quinolina tal como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

25

La presente invención aún hace referencia adicional a la combinación de un compuesto de la invención junto con un antagonista del receptor para leucotrienos (LT) B<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, y LTE<sub>4</sub>. seleccionados del grupo que consiste de fenotiazin-3-1s tal como L-651,392; compuestos de amidino tal como C3S-25019c; benzoxalaminas tal como ontazolast; benzencarboximidamidas tal como BIII 284/260; y compuestos tal como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

La presente invención aún hace referencia adicional a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) tal como las metilzantaninas que incluye teofilina y aminofilina; e inhibidores de isoenzima de PDE selectivos que incluyen inhibidores de PDE4 e inhibidores de la isoforma PDE4D, e inhibidores de PDE5.

La presente invención aún hace referencia adicional a la combinación de un compuesto de la invención junto con antagonistas del receptor tipo I de histamina tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, y mizolastina aplicados oral, tópica o parenteralmente.

La presente invención aún hace referencia adicional a la combinación de un compuesto de la invención junto con a inhibidor de la bomba de protón (tal como omeprazol) o antagonista del receptor tipo 2 de histamina gastroprotector.

La presente invención aún hace referencia adicional a la combinación de un compuesto de la invención con antagonistas del receptor tipo 4 de histamina.

- 5 La presente invención aún hace referencia adicional a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista del adrenoceptor alfa-1/alfa-2 tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, nafazolina clorhidrato, oximetazolina clorhidrato, tetrahidrozolina clorhidrato, 10 xilometazolina clorhidrato, tramazolina clorhidrato, y etilnorepinefrina clorhidrato.

- La presente invención aún hace referencia adicional a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes anticolinérgicos que incluyen 15 antagonistas del receptor muscarínico (M1, M2, y M3) tal como atropina, hioscina, glicopirrolato, ipratropio bromuro, tiotropio bromuro, oxitropio bromuro, pirenzepina y telenzepina.

- La presente invención aún hace referencia adicional a la combinación de 20 un compuesto de la invención junto con un agonista del beta-adrenoceptor (que incluye subtipos 1 a 4 de beta receptor) tal como Isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, bitolterol mesilato y pirbuterol, incluyendo enantiómeros quirales de los mismos.

La presente invención aún hace referencia adicional a la combinación de un compuesto de la invención junto con una cromona, que incluye cromoglicato de sodio y nedocromilo de sodio.

5 La presente invención aún hace referencia adicional a la combinación de un compuesto de la invención junto con un glucocorticoide, tal como flunisolide, triamcinolona acetona, beclometasona dipropionato, budesonida, fluticasona propionato, ciclesonida y mometasona furoato.

10 La presente invención aún hace referencia adicional a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente que modula receptores de hormona nuclear tal como PPARs.

La presente invención aún hace referencia adicional a la combinación de  
15 un compuesto de la invención junto con una inmunoglobulina (Ig) o preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función de Ig tal como anti-IgE (e.g. omalizumab).

La presente invención aún hace referencia adicional a la combinación de  
20 un compuesto de la invención junto con otros agentes anti-inflamatorios aplicados vía tópica que incluyen talidomida y derivados, retinoides, diltanol y calcipotriol.

La presente invención aún hace referencia adicional a la combinación de  
25 un compuesto de la invención junto con combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina tal como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida y olsalazina; y

agentes inmunomoduladores tal como las tiopurinas y corticosteroides tal como budesonida.

La presente invención aún hace referencia adicional a la combinación de  
5 un compuesto de la invención junto con un agente antibacterial que incluye  
derivados de penicilina, tetraciclinas, macrólidos, beta-lactamas,  
fluoroquinolonas, metronidazol, y aminoglicósidos inhalados; y agentes  
antivirales que incluye aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir,  
amantadina, rimantadina; ribavirin; zanamavir y oseltamavir; inhibidores de  
10 proteasa tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir; inhibidores de  
transcriptasa inversa nucleósido tal como didanosina, lamivudina, estavudina,  
zalcitabina, zidovudina; inhibidores de transcriptasa inversa no-nucleosido tal  
como nevirapina, efavirenz.

15 La presente invención aún hace referencia adicional a la combinación de  
un compuesto de la invención junto con agentes cardiovasculares tal como  
bloqueadores del canal de calcio, bloqueadores del beta-adrenorreceptor,  
inhibidores (ACE) de enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del  
receptor de angiotensin-2; agentes reductores de lípidos tal como estatinas, y  
20 fibratos; moduladores de la morfología celular sanguínea tal como pentoxifilina;  
trombolíticos y anticoagulantes que incluyen inhibidores de aglomeración de  
plaquetas.

La presente invención aún hace referencia adicional a la combinación de  
25 un compuesto de la invención junto con agentes CNS tal como antidepresivos  
(tal como sertralina), fármacos anti-Parkinsonismo (tal como deprenil, L-dopa,

ropinirol, pramipexol, inhibidores MAOB tal como selegina y rasagilina, inhibidores comP tal como tasmar, inhibidores A-2, inhibidores de recaptación de dopamina, antagonistas NMDA, agonistas de nicotina, agonistas de dopamina e inhibidores de sintasa óxido nítrico neuronal), y fármacos de anti-  
5 Alzheimer tal como donepezil, rivastigmina, tacrina, inhibidores de COX-2, propentofilina o metrifonato.

La presente invención aún hace referencia adicional a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes para el tratamiento del dolor  
10 agudo y crónico, que incluye analgésicos que actúan de manera central y periféricamente tal como análogos de opioide y derivados, carbamazepina, fenitoina, valproato de sodio, amitriptilina y otros agentes antidepresivos, paracetamol y agentes anti-inflamatorios no esteroideos.

15 La presente invención aún hace referencia adicional a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes anestésicos aplicados parenteralmente o de manera tópica local (incluyendo inhalado) tal como lignocaina y análogos.

20 Los compuestos de la presente invención también pueden ser empleados en combinación con agentes de anti-osteoporosis que incluye agentes hormonales tal como raloxifeno y bifosfonatos tal como alendronato.

La presente invención aún hace referencia adicional a la combinación de  
25 un compuesto de la invención junto con (i) inhibidores de triptasa; (ii) antagonistas del factor activante de plaquetas (PAF); (iii) inhibidores de enzima

convertidora de interleucina (ICE); (iv) inhibidores IMPDH; (v) inhibidores de  
 adhesión molecular que incluye antagonistas VLA-4; (vi) catepsinas; (vii)  
 inhibidores de quinasa que incluye pero no se limitan a inhibidores de quinasas  
 tirosina (tal como Btk, Itk, Jak3 MAP ejemplos de inhibidores pueden incluir  
 5 Gefitinib, Imatinib mesilato), quinasas de serina / treonina (que incluye pero no  
 se limitan a inhibidores de MAP quinasas tal como p38, JNK, quinasas de  
 proteína A, B y C y IKK), y quinasas involucradas en la regulación del ciclo  
 celular (tal como, pero no se limitan a las quinasas dependientes de cilina); (viii)  
 inhibidores de glucosa-6 fosfato dehidrógenasa; (ix) antagonistas del receptor  
 10 de quinina-B<sub>1</sub> - y B<sub>2</sub> -; (x) agentes anti-gota, p. ej., colchicina; (xi) inhibidores de  
 xantina oxidasa, p. ej., alopurinol; (xii) agentes uricosúricos, p. ej., probenecid,  
 sulfipirazona, y benzbromarona; (xiii) secretagogos de hormona del  
 crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGFβ); (xv) factor de  
 crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento del  
 15 fibroblasto, p. ej., factor de factor del fibroblasto (bFGF); (xvii) factor estimulante  
 de colonias de granulocito macrófago (GM-CSF); (xviii) capsaicina crema; (xix)  
 antagonistas del receptor de tachiquinina NK<sub>1</sub> y NK<sub>3</sub> tal como el grupo que  
 consiste de NKP-608C; SB-233412 (talnetant); y D-4418; (xx) inhibidores de  
 elastasa tal como el grupo que consiste de UT-77 y ZD-0892; (xxi) inhibidores  
 20 de enzima convertidora de TNF-alfa (TACE); (xxii) inhibidores de sintasa óxido  
 nítrico inducida (iNOS) o (xxiii) moléculas homólogas del receptor  
 quimiocaptadores expresadas sobre células TH2, (tal como antagonistas  
 CRTH2) (xxiv) inhibidores de P38 (xxv) agentes moduladores de la función de  
 receptores semejantes a Toll (TLR) y (xxvi) agentes moduladores de la  
 25 actividad de receptores purinérgicos tal como P2X7; (xxvii) inhibidores de la  
 activación de factores de transcripción tal como NFκB, API, y STATS.

Los compuestos de la invención también pueden ser empleados en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento del cáncer. Los agentes adecuados para el empleo en combinación incluyen:

5 (i) ármacos antiproliferativos/antineoplásico y combinaciones de los mismos, como se emplean en la oncología médica, tal como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platin, carboplatin, ciclofosfamida, mostaza nitrógeno, melfalan, clorambucil, busulfan y nitrosoúreas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tal como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed,  
10 metotrexato, citosina arabinosida, hidroxiúrea, gemcitabina y paclitaxel; antibiótica antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mithramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como  
15 taxol y taxotero); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etoposida y teniposida, amsacrina, topotecan y camptotecinas);

(ii) agentes citostáticos tal como antioestrógenos (por ejemplo tamoxifen,  
20 toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y idoxifeno), reguladores inferiores del receptor de oestrógeno (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y ciproterona acetato), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelin, leuprorelin y buserelin), progestógenos (por ejemplo megestrol acetato), inhibidores de aromataza (por  
25 ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 $\alpha$ -reductasa tal como finasteride;

(iii) Agentes que inhiben la invasión celular de cáncer (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasa como marimastat e inhibidores de la función del receptor activador de plasminógeno uroquinsa);

5 (iv) inhibidores de la función del factor del crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de  
10 serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidermal (por ejemplo inhibidores de la familia EGFR tirosina quinasa tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinpropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-  
15 cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinpropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocito;

(v) agentes antiangiogénicos tal como aquellos que inhiben los efectos del  
20 factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo bevacizumab anti-factor de crecimiento celular endotelial vascular, compuestos tales como aquellos revelados en las Solicitudes de Patente Internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la  
25 función de integrina  $\alpha v \beta 3$  y angiostatina);

(vi) agentes dañinos vasculares tal como combretastatin A4 y compuestos revelados en las Solicitudes de Patente Internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas que están dirigidas a los  
5 objetivos enlistados anteriormente, tal como ISIS 2503, un anti-ras antisentido;

(viii) acercamientos de terapia de gen, que incluyen por ejemplo acercamientos para reemplazar genes atípicos tal como atípico p53 o atípico BRCA1 ó BRCA2, acercamientos GDEPT (terapia del pro-fármaco de enzima dirigida al gen) tales como aquellos mediante el uso de citosina deaminasa, timidina  
10 quinasa o una enzima nitroreductasa bacterial y acercamientos para incrementar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o a la radioterapia tal como terapia de gen de resistencia a multi-fármacos; y

(ix) acercamientos inmunoterapéuticos, que incluyen por ejemplo acercamientos *ex-vivo* e *in-vivo* para incrementar la inmunogenicidad de las  
15 células tumorales del paciente, tal como la transfección con citocinas como interleucina 2, interleucina 4 ó factor estimulante de colonia granulocito-macrófago, acercamientos a fin de disminuir la anergia de las células T, acercamientos mediante el uso de células inmunes transfectadas tal como células dendríticas transfectadas con citocina, acercamientos mediante el  
20 empleo de líneas celulares tumorales trasfectadas con citocina y acercamientos mediante el uso de anticuerpos anti-idiotípicos.

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

25 (i) cuando se tienen, datos citados de RMN  $^1\text{H}$  y están en la forma de valores delta para un notable diagnóstico de protones, se encuentran dados en partes

ppm) en relación con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, determinados a 300MHz ó 400MHz mediante el uso de DMSO-D<sub>6</sub> (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) o CDCl<sub>3</sub> perdeuterados como solventes a menos de que se establezca de otra manera;

- 5 (ii) los espectros de masas (MS) se corrieron con una energía de electrón de 70 electrón-voltio en el modo de ionización química (CI) mediante el empleo de una sonda de exposición directa; donde la ionización indicada se realizó por impacto electrónico (EI) o por bombardeo atómico rápido (FAB); donde se proporcionan los valores para m/z, en general son reportados únicamente los 10 iones que indican la masa aparente y a menos de que se establezca de otra forma la masa del ión se cita como el ión de masa positivo - (M+H)<sup>+</sup>;

(iii) los compuestos del título y subtítulo de los ejemplos y métodos se nombraron mediante el uso del programa de nombres indexados de Advanced Chemistry Development Inc, versión 6.00;

- 15 (iv) a menos de que se establezca de otra manera, la HPLC de fase inversa se realizó mediante el uso de una columna de sílica en fase inversa "Symmetry", "NovaPak" o "Xerra";

(v) para la HPLC analítica se utilizaron las siguientes condiciones:

- HPLC analítica de fase inversa (Hewlett Packard Series 1100) mediante el uso 20 de columna Waters "Symmetry" C8 3.5µm; columna de 4.6 x 50mm mediante el uso de gradientes de acetato de amonio 0.1% /acetonitrilo a 2 mL/min dado como % acuoso

PATRON 75% a 5% durante 3 min

RAPIDO 45% a 5% durante 2.5 min

- 25 RAPIDO MEDIO 65% a 5% en 2.5 min

LENTO 95% a 50% en 2.5 min

SUPERLENTO 100% a 80% en 2.5 min; y

(vi) Se utilizaron las siguientes abreviaciones:

|      |                                                             |
|------|-------------------------------------------------------------|
| HOBT | 1-hidroxibenzotriazol                                       |
| DMSO | dimetilsulfóxido                                            |
| HPLC | cromatografía líquida de alta presión                       |
| EDCI | Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida |
| DMAP | N,N-dimetilaminopiridina                                    |
| TFA  | ácido trifluoroacético                                      |
| min  | minutos                                                     |
| h    | hora                                                        |

### INTERMEDIARIO 1

#### **4-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1,2-ciclopentanediol**

##### **a) 1-(3-Ciclopenten-1-ilcarbonil)-4-(3,4-diclorofenoxi)-piperidina**

Se disolvió 3,4-diclorofenoxipiperidina (3.09 g) en diclorometano (80 mL).

- 5 Se agregó HOBT (1.77 g) y DMAP (0.44 g) seguido por una solución de ácido 3-ciclopenten-1-carboxílico (1.45 g) en diclorometano (5 mL). Se adicionó EDCI (2.45 g) y la solución se agitó por 60 h. Se agregó agua (100 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 40 mL). Se combinaron las fases orgánicas, secadas con (MgSO<sub>4</sub>), filtradas y
- 10 evaporadas para proporcionar el compuesto del subtítulo (3.40 g) que se empleó sin purificación adicional.

MS [M+H]<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>) 340/342

- RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>) 4.47 - 4.53 (1H, m), 5.67 (2H, s), 7.33 (1H, d), 6.78 (1H, dd), 7.02 (1H, d), 3.62 - 3.84 (3H, m), 3.44 - 3.52 (1H, m), 3.33 (1H, d), 2.68 -
- 15 2.77 (2H, m), 2.54 - 2.64 (2H, m), 1.88 - 1.99 (2H, m), 1.73 - 1.86 (2H, m).

##### **b) 4-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]carbonil]-1,2-ciclopentandiol**

- Se disolvió 1-(3-ciclopenten-1-ilcarbonil)-4-(3,4-diclorofenoxi)-piperidina (1.33 g) en acetona (30 mL) y agua (20 mL). Se agregó N-óxido de N-
- 20 metilmorfolina (1.12 g) seguido por una solución de tetróxido de osmio (1 mL del 2.5% en 2-metilpropan-2-ol) y la mezcla se agitó por 60 h. Se agregó solución acuosa de metabisulfito de sodio (40 mL, saturated) seguido por diclorometano (50 mL) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con solución de cloruro de amonio, se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó
- 25 mediante cromatografía al eluir con diclorometano: metanol (24:1 luego 37:3) para proporcionar el compuesto del subtítulo como una mezcla de isómeros:

Isómero menos polar (0.31 g):

MS  $[M+H]^+$  (ES+) 374/376

RMN  $^1H$   $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 1.79 - 1.98 (6H, m), 2.12 - 2.22 (2H, m), 3.23 (1H, tt),  
3.49 - 3.56 (1H, m), 3.65 - 3.79 (3H, m), 3.93 (1H, d), 3.99 - 4.08 (3H, m),  
5 4.53 (1H, tt), 6.77 (1H, dd), 7.02 (1H, d), 7.34 (1H, d).

Isómero más polar (0.71 g):

MS  $[M+H]^+$  (ES+) 374/376

$^1$ RMN  $^1H$   $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 1.73 - 1.86 (2H, m), 1.86 - 2.00 (4H, m), 2.07 - 2.16  
(2H, m), 2.50 - 2.60 (2H, m), 3.39 (1H, tt), 3.42 - 3.48 (1H, m), 3.61 - 3.78  
10 (3H, m), 4.22 - 4.27 (2H, m), 4.47 - 4.53 (1H, m), 6.77 (1H, dd), 7.01 (1H,  
d), 7.33 (1H, d).

c) 4-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1,2-ciclopentandiol

El isómero más polar de 4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]carbonil]-  
15 1,2-ciclopentandiol (0.71 g) se disolvió en una solución de borano en  
tetrahidrofurano (16 mL de solución 1M) y la mezcla se calentó a reflujo por 1.5  
h. Se adicionó metanol (10 mL) y la solución se calentó bajo reflujo por 1h.  
Los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se cargó sobre un  
cartucho HPLC SCX en metanol y se eluyó con metanol, luego con amoníaco  
20 0.7M en metanol para proporcionar el compuesto del título (0.73 g) como un  
aceite.

MS  $[M+H]^+$  (ES+) 360/362 (gradiente estándar, tiempo de retención 1.33)

El tratamiento similar del isómero minoritario de 4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-  
1-piperidinil]carbonil]-1,2-ciclopentandiol (0.30 g) proporcionó el compuesto del  
25 título (0.26 g) como un aceite.

MS  $[M+H]^+$  (ES+) 360/362 (gradiente estándar, tiempo de retención 1.33)

Los siguientes compuestos se prepararon mediante rutas análogas a partir de la fenoxipiperidina apropiada:

| INTERMEDIARIO | Nombre                                                                     | MS [M+H] <sup>+</sup><br>(ES+) |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 2             | 4-[[4-(2,4-Dicloro-3-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]-1,2-ciclopentandiol | 374/376                        |
| 3             | 4-[[4-(3,4-Dicloro-2-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]-1,2-ciclopentandiol | 374/376                        |

INTERMEDIARIO 4

5 4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-(4-piperidinilmetil)-piperidina

a) 1,1-Dimetiletil4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidincarboxilato

Se disolvió 4-(3,4-diclorofenoxi)piperidina (1.27 g) en tetrahidrofurano (20 mL); ácido acético (0.5 mL) y se adicionó 1,1-dimetiletil 4-formil-1-piperidincarboxilato (1.43 g) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1.53 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se virió en solución de hidróxido de sodio 2M (50 mL) y el producto se extrajo con éter. El éter se lavó con salmuera, se secó, filtró y evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía rápida (al eluir con 979: 20:1 diclorometano:metanol:amoniaco acuoso) para proporcionar el compuesto del subtítulo(2.15 g).

MS 443/445 [M+H]<sup>+</sup> (ES+)

RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>) 1.06 (2H, ddd), 1.45 (9H, s), 1.61 - 1.82 (5H, m), 1.92 - 1.98 (2H, m), 2.16 - 2.27 (4H, m), 2.65 - 2.73 (4H, m), 4.08 (2H, d), 4.25 (1H,

dq), 6.75 (1H, dd), 6.99 (1H, d), 7.30 (1H, d)

**b) 4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-(4-piperidinilmetil)-piperidina**

Se agregó 1,1-dimetiletil 4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidincarboxilato (1.0 g) a una mezcla de TFA al 20% en diclorometano (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1h. Se retiró el solvente mediante evaporación y se adicionó solución de hidróxido de sodio 2M (25 mL) al residuo. El producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, filtró y evaporó para proporcionar el compuesto del título (0.5 g).

**MS 343/345 [M+H]<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)**

**RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>)** 1.10 (2H, qd), 1.60 (1H, qquintet), 1.73 - 1.83 (4H, m), 1.90 - 2.01 (2H, m), 2.16 - 2.26 (4H, m), 2.55 - 2.70 (4H, m), 3.09 (2H, d), 4.24 (1H, dqquintet), 6.75 (1H, dd), 6.99 (1H, d), 7.27 (1H, d)

15

Los siguientes intermediarios se prepararon de manera análoga a partir de la ariloxi piperidina o arilmetilpiperidina adecuadas:

| INTERMEDIARIO | Nombre                                                                         | M+H<br>Tiempo de<br>retención<br>(condiciones) | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5             | 4-[(4-Fluorofenil)metil]-<br>1-(4-piperidinilmetil)-<br>piperidina             | 291<br>1.75<br>(estándar)                      | δ (CD <sub>3</sub> OD+DMSO) 1.19 -<br>1.32 (4H, m), 1.46 -<br>1.54 (1H, m), 1.55 -<br>1.62 (2H, m), 1.77 -<br>1.84 (1H, m), 1.85 -<br>1.93 (4H, m), 2.17<br>(2H, d), 2.51 (2H, d),<br>2.80 - 2.89 (4H, m),<br>3.23 - 3.26 (2H, m),<br>7.01 (2H, t), 7.16 (2H,<br>dd) |
| 6             | 4-(4-Cloro-2-<br>metilfenoxi)-1-(4-<br>piperidinilmetil)-<br>piperidina        | 323/325                                        | δ (CDCl <sub>3</sub> ) 1.08 - 1.21<br>(2H, m), 1.56 - 1.68<br>(1H, m), 1.73 - 1.86<br>(4H, m), 1.90 - 1.99<br>(2H, m), 2.16 - 2.31<br>(7H, m), 2.57 - 2.69<br>(4H, m), 3.12 (2H, d),<br>4.23 - 4.31 (1H, m),<br>6.74 (1H, d), 7.06<br>(1H, dd), 7.11 (1H, d)         |
| 7             | 3-Cloro-4-[[1-(4-<br>piperidinilmetil)-4-<br>piperidinil]oxi]-<br>benzonitrilo | 334/336                                        | δ (CD <sub>3</sub> OD) 1.66 - 1.94<br>(5H, m), 2.00 - 2.11<br>(2H, m), 2.26 (2H, d),<br>2.37 - 2.47 (2H, m),<br>2.58 - 2.77 (4H, m),<br>3.09 (2H, d), 3.30<br>(2H, s), 4.64 - 4.73<br>(1H, m), 7.27 (1H, d),<br>7.63 - 7.66 (1H, m),<br>7.80 (1H, d)                 |

|   |                                                                    |         |                                                                                                                                                                                                                             |
|---|--------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8 | 2-Cloro-4-[[1-(4-piperidinilmetil)-4-piperidinil]oxi]-benzonitrilo | 334/336 | $\delta$ (CD3OD) 1.21 - 1.32 (2H, m), 1.74 - 1.90 (5H, m), 1.99 - 2.10 (2H, m), 2.26 (2H, d), 2.31 - 2.40 (2H, m), 2.67 - 2.79 (4H, m), 3.11 - 3.21 (2H, m), 4.52 - 4.62 (1H, m), 7.05 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 7.70 (1H, d) |
|---|--------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

INTERMEDIARIO 9

(4S,5 R)-1-[[4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinil]acetil]-

5 3,4-dimetil-5-fenil-2-imidazolidinona.

Se agregó 2,6-lutidina (18.26 mL) a una suspensión agitada de (4R,5S)-1,5-dimetil-4-fenilimidazolidin-2-ona (27.33 g) en tetrahidrofurano anhidro (300 mL) a 0°C bajo nitrógeno. Se adicionó bromuro de bromoacetilo (11.95 mL) durante 5 minutos y la mezcla se agitó por 15 minutos adicionales. Se agregó  
10 solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (300 mL) seguido por 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-(4-piperidinilmetil)piperidina (44.86 g) y la mezcla se agitó por 24 horas a temperatura ambiente. Se agregó agua (300 mL) y la mezcla se extrajo con *tert*-butil metil éter (300 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y evaporados bajo presión  
15 reducida. El residuo se suspendió en *tert*-butil metil éter (300 mL) y se agitó por 3 días. El sólido resultante se filtró, lavó con *tert*-butil metil eter (3 x 50 mL) y se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (45.65 g) como un sólido.

MS (APCI) 573/575 [M+H]<sup>+</sup>

20 RMN <sup>1</sup>H  $\delta$  (DMSO) 0.67 (3H, d), 1.02 (2H, qd), 1.37-1.45 (1H, m), 1.55-1.62 (4H, m), 1.85-2.63 (2H, m), 2.02 (1H, t), 2.10 (2H, d), 2.10-2.19 (3H, m), 2.58-2.63 (2H, m), 2.70 (3H, s), 2.78 (2H, d), 3.60 (1H, d), 3.78 (1H, d), 3.96 (1H, dt),

4.39-4.46 (1H, m), 5.28 (1H, d), 6.97 (1H, dd), 7.12 (2H, d), 7.23 (1H, d), 7.27 (1H, t), 7.35 (2H, t), 7.48 (1H, d), (contiene 1 equivalente de (4R,5S)-1,5-dimetil-4-fenilimidazolidin-2-ona).

**EJEMPLO 1**

**4-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]- $\alpha$ -(fenilmetil)-1-piperidinacetato de ( $\alpha$ S)-Metilo**

Se disolvió 4-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]-1,2-ciclopentanediol (0.30 g) en diclorometano (7 mL) y se adicionó carbonato de sodio (0.282 g). La suspensión se enfrió hasta 0°C. Se agregó tetra-acetato de plomo (0.389 g) durante 20 minutos. La mezcla se agitó por 40 min a 0°C.

La suspensión se filtró a través de un colchón de lana de algodón en una solución de L-fenilalanina, metil éster, sal de clorhidrato (0.173 g), trietilamina (0.13 mL), ácido acético (0.06 mL), triacetoxiborohidruro de sodio (0.376 g) y tetrahidrofurano (12 mL). La mezcla de reacción luego se agitó por 16 h a temperatura ambiente, se virió en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL), se extrajo en acetato de etilo (3 x 5 mL), lavada con salmuera (50 mL), secada con (MgSO<sub>4</sub>), filtrada y concentrada. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al eluir con acetato de etilo, y se purificó adicionalmente por HPLC (gradiente acetato de amonio/acetonitrilo 40:60 hasta 5:95) para proporcionar el compuesto del título (0.205 g).

**MS [M+H]<sup>+</sup> (ES+) 519/521**

20

Los Ejemplos 2-31 en la Tabla I (más abajo) se prepararon por el método del Ejemplo 1 mediante el uso del diol apropiado y los precursores del éster de aminoácido.

## EJEMPLO 32

**4-[[4-[(4-fluorofenil)metil]-1-piperidinil]metil]- $\alpha$ -(fenilmetil)-1-piperidincetato de ( $\alpha$ S) Metilo**

A una solución agitada y enfriada en hielo de metil-(*R*)-3-fenil lactato  
 5 (0.191 g) y Tamiz molecular en polvo de 4Å (0.27 g) en diclorometano (2 mL),  
 se adicionó trifluorometansulfónico anhídrido (0.195 mL). Luego de 10 min, se  
 agregó gota a gota 2,6-lutidina (0.27 mL) resultando un color rojo profundo. La  
 mezcla de reacción se agitó por 40 min a 0°C. Se adicionó una mezcla de 4-[[4-  
 10 [[4-fluorofenil)metil]-1-piperidinil]metil]piperidina (0.28 g) y tamiz molecular de 4Å  
 (0.1 g) en diclorometano (1.5 mL). Después de 2 min, se adicionó trietilamina  
 (0.323 mL) y se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente  
 durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y  
 se filtró. Se concentró el filtrado al vacío y se purificó mediante cromatografía  
 rápida en columna y al eluir con acetato de etilo proporcionó un sólido amarillo  
 15 (0.53 g).

Tiempo de Retención: 2.37 min (Estándar).

MS 453 [M+H]<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>RMN 1H  $\delta$  (CD<sub>3</sub>OD) 1.43 - 1.58 (2H, m), 1.70 - 1.89 (6H, m), 2.31 (1H, td),  
 2.42 (1H, td), 2.61 (2H, d), 2.80 - 3.03 (9H, m), 3.03 - 3.10 (1H, m), 3.43 - 3.50  
 20 (3H, m), 3.55 (3H, s), 7.01 (2H, ddd), 7.14 - 7.28 (7H, m).

Los Ejemplos 33 a 35 en la Tabla I (más abajo) se prepararon por el  
 método del Ejemplo 32 mediante el uso de las aminas apropiadas.

**EJEMPLO 36**

4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- $\alpha$ -[(2-hidroxifenil)metil]-1-piperidinacetato de ( $\alpha$ S) Metilo

se enfrió 4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- $\alpha$ -[(2-metoxifenil)metil]-1-piperidinacetato de ( $\alpha$ S) Metilo (120 mg) en diclorometano (6 mL) hasta  $-78^\circ\text{C}$  bajo nitrógeno, y se agregó gota a gota una solución de tribromuro de boro 1M en diclorometano (9 mL). La mezcla luego se dejó agitando a  $-78^\circ\text{C}$  por 30 minutos, y después a  $-5^\circ\text{C}$  por 30 minutos. La mezcla de reacción se extinguió cuidadosamente con metanol (20 mL), se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa mediante el uso de acetato de amonio 0.1% acuoso / acetonitrilo 75:25 a 5:95 durante 6 minutos, columna Symmetry. Esto proporcionó 67 mg del compuesto del título como un aceite.

Lc/ms: RT 1.77 (rápido). m/z 521/523 (M+H).

**EJEMPLO 37**

Ácido ( $\alpha$ S)-4-[[4-(2,4-Dicloro-3-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]- $\alpha$ -(fenilmetil)-1-piperidinacético

Se calentaron juntos 4-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]- $\alpha$ -(fenilmetil)-( $\alpha^1$ S)-1-piperidinacetato de metilo (Ejemplo 1, 0.205 g), ácido clorhídrico 6M (20 mL), y 2-propanol (5 mL) a  $80^\circ\text{C}$  por 24 h, luego se enfrió y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC (gradiente acetato de amonio/acetonitrilo 75:25 a 5:95) para proporcionar el compuesto del título (0.113 g).

MS [M+H]<sup>+</sup> (APCI+) 505/507.

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 1.33 - 1.45 (2H, m), 1.71 - 1.82 (3H, m), 1.84 - 1.97 (4H, m), 2.28 (2H, d), 2.35 (3H, s), 2.37 - 2.47 (2H, m), 2.66 - 2.76 (2H, m), 2.87 (2H, q), 3.07 - 3.19 (2H, m), 3.40 (1H, d), 3.50 (1H, d), 3.63 (1H, t), 4.35 - 4.44 (1H, m), 6.86 (1H, d), 7.09 - 7.27 (6H, m).

5

Los Ejemplos 38 a 70 en la TABLA II (más abajo) se prepararon mediante el uso del método del Ejemplo 37 a partir del éster apropiado (veáse la Tabla I excepto para el ejemplo 58 el cual se preparó a partir de 4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- $\alpha$ -[(*R*)-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]fenilmetil]-  
 10 ( $\alpha^1\text{S}$ )-1-piperidinacetato de ( $\pm$ ) metilo [RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.24 (6H, s), 1.07 (9H, s), 1.35 - 1.47 (2H, m), 1.67 - 1.74 (1H, m), 1.88 - 2.06 (4H, m), 2.15 - 2.24 (2H, m), 2.38 - 2.49 (4H, m), 2.60 (1H, t), 2.70 (1H, t), 2.86 - 2.94 (2H, m), 3.12 (1H, d), 3.36 (1H, d), 3.64 (3H, s), 4.36 (1H, q), 4.44 - 4.51 (1H, m), 5.19 (1H, d), 6.99 (1H, dd), 7.23 (1H, d), 7.43 - 7.57 (6H, m)] preparado de manera análoga  
 15 al Ejemplo 1 a partir del hidroxiaminoácido protegido apropiado).

#### EJEMPLO 71

Sal de clorhidrato del ácido ( $\alpha\text{S}$ )-4-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]- $\alpha$ -(fenilmetil)-1-piperidinacético

20 Se suspendió el ácido ( $\alpha\text{S}$ )-4-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]- $\alpha$ -(fenilmetil)-1-piperidinacético (Ejemplo 12, 0.062 g) en acetonitrilo (5 mL) y se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4M, 5 mL). La suspensión se concentró bajo presión reducida y el procedimiento se repitió de nuevo hasta proporcionar el compuesto del título  
 25 (0.048 g).

MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (APCI+) 505/507

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (DMSO) 1.43 - 1.65 (2H, m), 1.98 - 2.11 (4H, m), 2.18 - 2.30 (3H, m), 2.41 (3H, s), 2.44 - 2.56 (4H, m), 2.99 - 3.13 (6H, m), 3.43 - 3.51 (1H, m), 3.56 - 3.61 (1H, m), 3.64 - 3.74 (1H, m), 4.83 - 4.91 (1H, m), 7.19 (1H, t), 7.27 (3H, d), 7.30 - 7.36 (2H, m), 7.42 (1H, d).

5

Los Ejemplos 72 a 78 en la Tabla II se prepararon a partir del éster adecuado (véase el Ejemplo 1 ó la Tabla I) seguido del método del Ejemplo 37 y, cualquiera de la sal cristalizada a partir de la etapa de hidrólisis y su aislamiento por filtración ó del producto después de la cromatografía, se  
10 convirtió en la sal mediante el método del Ejemplo 71.

#### EJEMPLO 79

Ácido  $(\alpha^1S)$ -4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- $\alpha$ -[(2-hidroxifenil)metil]-1-piperidinacético

15 Se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno el 4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- $\alpha$ -[(2-hidroxifenil)metil]-1-piperidinacetato de  $(\alpha S)$  metilo (Ejemplo 36; 67 mg) en metanol (4 mL). A ésta se agregó gota a gota una solución de hidróxido de litio (22 mg) en agua (1 mL), manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. La mezcla luego se agitó a temperatura  
20 ambiente por 20 horas. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por HPLC mediante el uso de un gradiente de acetato de amonio 0.1% acuoso / acetonitrilo 95:5 a 5:95 para proporcionar el compuesto del título como un sólido (48 mg).

MS: 505/507 (M+H)

25 RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (CD<sub>3</sub>OD) 1.19 - 1.37 (2H, m), 1.52 - 1.62 (1H, m), 1.70 - 1.83 (4H, m), 1.94 - 2.03 (2H, m), 2.23 (2H, d), 2.30 (2H, t), 2.42 (1H, t), 2.66 - 2.74

(2H, m), 2.86 (1H, dd), 2.98 - 3.09 (2H, m), 3.15 (2H, d), 3.22 (1H, t), 4.32 - 4.42 (1H, m), 6.42 (1H, t), 6.61 (1H, dd), 6.82 - 6.89 (2H, m), 7.04 (1H, dd), 7.07 (1H, d), 7.36 (1H, d).

5

**EJEMPLO 80**

**Ácido ( $\alpha$ S)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- $\alpha$ -(2-tienilmetil)-1-piperidinacético**

Se disolvió 4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1,2-ciclopentandiol (0.20 g) en diclorometano (10 mL) y se agregó carbonato de sodio (0.212 g).

10 La suspensión se enfrió hasta 0°C. Se agregó durante 20 minutos tetracetato de plomo (0.248 g) y la mezcla se agitó por 40 min a 0°C.

MS [M+H]<sup>+</sup> (ES+) 358/360.

La suspensión se filtró a través de un colchón de lana de algodón en una  
15 solución de ácido  $\alpha$ -amino-( $\alpha^2$ S)-2-tiofenepropanoico (0.94 g) y ácido acético (0.1 mL) en etanol (10 mL). Se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (0.198 g) y la mezcla de reacción se agitó por 16 h a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo se redisolvió en acetonitrilo y se filtró. Este se purificó por HPLC (gradiente acetato de amonio/acetonitrilo 95% hasta 50%)  
20 para proporcionar el compuesto del título (0.048 g)

MS [M+H]<sup>+</sup> (ES+) 495/497.

RMN <sup>1</sup>H  $\delta$  (CD<sub>3</sub>OD) 1.18 - 1.34 (3H, m), 1.52 - 1.61 (1H, m), 1.71 - 1.81 (4H, m), 1.95 - 2.03 (2H, m), 2.21 - 2.25 (2H, m), 2.26 - 2.52 (4H, m), 2.66 - 2.74 (2H, m), 2.91 - 3.15 (4H, m), 4.34 - 4.41 (1H, m), 6.83 - 6.90 (3H, m), 7.08  
25 (1H, d), 7.12 (1H, dd), 7.37 (1H, d).

El Ejemplo 81 en la Tabla II se preparó siguiendo el método del Ejemplo 80 mediante el uso del aminoácido apropiado.

### EJEMPLO 82

5           Ácido       2-[4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinil]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-carboxílico

          Se           disolvió       4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1,2-ciclopentanediol (0.20 g) en diclorometano (10 mL) y carbonato de sodio (0.212 g). La suspensión se enfrió hasta 0°C. Se adicionó tetracetato de plomo  
10 (0.248 g) durante 20 minutos. La mezcla se agitó por 40 min a 0°C.

MS [M+H]<sup>+</sup> (ES+) 358/360.

La suspensión se filtró a través de un clochón de lana de algodón en una solución de clorhidrato del ácido 2-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-carboxílico  
15 (0.117 g), ácido clorhídrico (0.1 mL), trietilamina (0.1 mL) y metanol (10 mL). Se agregó cianoborohidruro de sodio (0.052 g) y la mezcla de reacción se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y  
20 evaporaron y el residuo se redisolvió en acetonitrilo. Este se purificó por HPLC (gradiente acetato de amonio/acetonitrilo 95% a 50%). El compuesto del título se cristalizó a partir de fracciones de HPLC y se recolectó para proporcionar el producto puro (7 mg).

MS [M+H]<sup>+</sup> (ES+) 503/505.

25           RMN <sup>1</sup>H δ (CD<sub>3</sub>OD) 1.21 - 1.36 (5H, m), 1.55 - 1.62 (1H, m), 1.72 - 1.81 (2H, m), 1.94 - 2.05 (2H, m), 2.16 - 2.25 (2H, m), 2.25 - 2.40 (3H, m), 2.66 -

2.74 (2H, m), 2.90 - 3.03 (4H, m), 3.66 (1H, s), 3.70 (1H, s), 4.34 - 4.41 (1H, m), 6.88 (1H, dd), 7.01 - 7.12 (5H, m), 7.37 (1H, d).

### EJEMPLO 83

5           **Ácido ( $\alpha$ S)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- $\alpha$ -(2-metilfenil)metil]-1-piperidinacético**

Se adicionó gota a gota una solución de hexametildisilazida de litio en tetrahydrofurano (1M, 131 mL) durante 30 min a una suspensión agitada de (4S,5R)-1-[[4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinil]acetil]-3,4-dimetil-5-fenil-2-imidazolidinona (45.65 g) y bromuro de 2-metilbencilo (16.3 mL) en tetrahydrofurano anhidro (130 mL) a -20°C bajo nitrógeno. Después de 20 horas adicionales a -20°C, se agregó agua (300 mL), la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y luego se estrajo con *tert*-butil metil éter (300 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahydrofurano (800 mL), luego en metanol (103 mL) y se agregó una solución de hidróxido de litio monohidratado (3.01 g) en agua (194 mL). La mezcla se agitó a 50°C por 16 horas y entonces se agregó hidróxido de litio monohidratado adicional (3.01 g). Luego de 4 horas adicionales a 50°C, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregaron agua (600 mL), *tert*-butil metil éter (800 mL) y acetato de amonio (200 g). La mezcla se agitó rápidamente por 3 días y luego se recolectó el precipitado mediante filtración de la mezcla de dos fases. El sólido se lavó con agua (50 mL) y luego con *tert*-butil metil éter (50 mL) y se secaron al vacío a 50°C para proporcionar el compuesto del título (8.90 g)

MS (APCI) 503/505 [M-H]<sup>+</sup>

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ( $\text{CD}_3\text{OD} + \text{NaOD}$ ) 1.18-1.35 (2H, m), 1.52-1.62 (1H, m), 1.72-1.82 (4H, m), 2.23 (2H, d), 1.95-2.05 (2H, m), 2.26-2.42 (7H, m), 2.63-2.75 (2H, m), 2.91 (1H, dd), 3.00 (1H, d), 3.05-3.10 (2H, m), 3.15 (1H, dd), 4.37-4.42 (1H, m), 6.88 (1H, dd), 6.98-7.10 (4H, m), 7.21-7.23 (1H, m), 7.37 (1H, d).

TABLA I

| EJEMPLO | Nombre (RMN)                                                                                                      | MS [M+H] <sup>+</sup><br>(ES <sup>+</sup> ) |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2       | 4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]- α-(fenilmetil)-1-pipendinacetato de (αS) metilo                    | 505/507                                     |
| 3       | 4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]- α-(fenilmetil)-1-pipendinacetato de (αS) metilo                    | 505/507                                     |
| 4       | 4-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-1-pipendinil]metil]- α-(fenilmetil)-1-pipendinacetato de (αS) metilo            | 519/521                                     |
| 5       | α-[(4-clorofenil)metil]-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]-1-pipendinacetato de (αS) metilo            | 539/541/543                                 |
| 6       | 4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]- α-[(2-metilfenil)metil]-1-pipendinacetato de (αS) metilo           | 519/521                                     |
| 7       | α-[4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]-1-pipendinil]-3-pindinapropanoato de (αS) metilo                 | 506/508                                     |
| 8       | 4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]- α-[(2-fluorofenil)metil]-1-pipendinacetato de (αS) metilo          | 523/525                                     |
| 9       | 4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]-α-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-pipendinacetato de (αS) metilo | 573/575                                     |
| 10      | 4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]-α-[(4-metoxifenil)metil]-1-pipendinacetato de (αS) metilo           | 535/537                                     |
| 11      | α-[4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]-1-pipendinil]-1H-indol-3-propanoato de (αS) metilo               | 544/546                                     |

8

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |         |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 12 | 4-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-1-pipendinil]metil]-α-[(2-metilfenil)metil]-1-pipendinacetato de (αS) 1,1-dimetilettilo                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 575/577 |
| 13 | 4-[[4-(3,4-Dicloro-2-metilfenoxi)-1-pipendinil]metil]-α-(fenilmetil)-1-pipendinacetato de (αR) metilo<br>RMN <sup>1</sup> H δ (CD <sub>3</sub> OD) 1 24 (2H, td), 1 51 - 1 65 (1H, m), 1 75 - 1 89 (4H, m), 1 97 - 2 08 (2H, m), 2 23 - 2 31 (3H, m), 2 32 - 2 43 (6H, m), 2 66 - 2 76 (2H, m), 2 94 - 3 09 (4H, m), 3 42 - 3 48 (1H, m), 3 57 (3H, s), 4 41 - 4 49 (1H, m), 6 93 (1H, d), 7 16 - 7 32 (6H, m)           | 519/521 |
| 14 | 4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]- α-[(2-metilfenil)metil]-1-pipendinacetato de (αR) metilo<br>RMN <sup>1</sup> H δ (CD <sub>3</sub> OD) 1 16 - 1 31 (2H, m), 1 50 - 1 62 (1H, m), 1 71 - 1 83 (4H, m), 1 95 - 2 03 (2H, m), 2 23 (2H, d), 2 27 - 2 38 (7H, m), 2 67 - 2 75 (2H, m), 2 96 - 3 07 (4H, m), 3 41 (1H, dd), 3 51 (3H, s), 4 35 - 4 42 (1H, m), 6 88 (1H, dd), 7 04 - 7 13 (5H, m), 7 37 (1H, d) | 519/521 |
| 15 | 4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]- α-[(3-fluorofenil)metil]-1-pipendinacetato de (αS) metilo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 523/525 |
| 16 | 4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]- α-[(4-fluorofenil)metil]-1-pipendinacetato de (αS) metilo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 523/525 |
| 17 | α-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]-1-pipendinil]-2-piridinapropanoato de (αS) metilo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 506/508 |
| 18 | α-[(3-cianofenil)metil]-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]-1-pipendinacetato de (αS) metilo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 530/532 |
| 19 | α-[(2-cianofenil)metil]-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]-1-pipendinacetato de (αS) metilo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 530/532 |
| 20 | α-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]-1-pipendinil]-4-piridinapropanoato de (αS) metilo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 506/508 |

|    |                                                                                                                     |                                 |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 21 | 4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- α-[(2-metoxifenil)metil]-1-piperidinacetato de (αS) metilo          | RT 2 22 (rápida)<br>m/z 535/537 |
| 22 | α-[(2-cianofenil)metil]-4-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinacetato de (αS) metilo    | RT 2 22 (rápida)<br>m/z 544/548 |
| 23 | α-[(3-cianofenil)metil]-4-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinacetato de (αS) metilo    | 530/532                         |
| 24 | 4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- α-[(4-metilfenil)metil]-1-piperidinacetato de (αS) metilo           | 519/521                         |
| 25 | 4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- α-[(3-metilfenil)metil]-1-piperidinacetato de (αS) metilo           | 519/521                         |
| 26 | α-[(4-cianofenil)metil]-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinacetato de (αS) metilo            | 530/532                         |
| 27 | α-[(2-clorofenil)metil]-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinacetato de (αS) metilo            | RT (Rápida) 2 32<br>m/z 541/543 |
| 28 | 4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-1-piperidinacetato de (αS) metilo | RT (rápida) 2 58<br>m/z 573/575 |

2

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                              |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 29 | 4-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-1-pipendinil]metil]-α-[(2-metoxifenil)metil]-1-pipendinacetato de (αS) metilo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | RT (rápida) 2 31 m/z 549/551 |
| 30 | 4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]- α-(2-feniletíl)-1-pipendinacetato de (αS) metilo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 519/521                      |
| 31 | 4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]- α-[(1S)-1-feniletíl]-1-pipendinacetato de (±) (αS) metilo<br>RMN <sup>1</sup> H δ (CDCl <sub>3</sub> ) 0 66 (1H, dd), 0 87 (1H, dd), 1 17 (3H, d), 1 25 - 1 36 (1H, m), 1 52 (4H, d), 1 66 - 1 77 (2H, m), 1 87 - 1 95 (2H, m), 2 00 (2H, d), 2 13 (1H, t), 2 26 (1H, td), 2 53 - 2 62 (2H, m), 2 68 (1H, d), 2 87 (1H, d), 3 17 - 3 26 (1H, m), 3 32 (1H, d), 3 73 (3H, s), 4 16 - 4 23 (1H, m), 6 72 (1H, dd), 6 97 (1H, d), 7 13 - 7 21 (3H, m), 7 24 - 7 31 (3H, m) | 519/521                      |
| 33 | 4-[[4-(3-cloro-4-cianofenoxi)-1-pipendinil]metil]- α-(fenilmetil)-1-piperdinacetato de (αS) metilo<br>RMN <sup>1</sup> H δ (CD <sub>3</sub> OD) 1 15 - 1 31 (2H, m), 1 53 - 1 66 (1H, m), 1 72 - 1 89 (4H, m), 2 00 - 2 10 (2H, m), 2 23 - 2 49 (6H, m), 2 75 - 2 85 (2H, m), 2 93 - 3 07 (4H, m), 3 40 - 3 45 (1H, m), 3 53 (3H, s), 4 55 - 4 63 (1H, m), 7 04 (1H, dd), 7 14 - 7 21 (4H, m), 7 22 - 7 27 (2H, m), 7 69 (1H, d)                                                                                       | 496/498                      |
| 34 | 4-[[4-(2-cloro-4-cianofenoxi)-1-pipendinil]metil]-□-(fenilmetil)-1-pipendinacetato de (αS) metilo<br>RMN <sup>1</sup> H δ (CD <sub>3</sub> OD) 1 75 - 1 90 (4H, m), 2 07 - 2 16 (2H, m), 2 18 - 2 29 (2H, m), 2 35 (1H, tm), 2 46 (1H, td), 2 91 - 3 12 (8H, m), 3 17 - 3 35 (3H, m), 3 48 (1H, dd), 3 56 (3H, s), 4 88 - 4 95 (1H, m), 7 14 - 7 20 (3H, m), 7 22 - 7 27 (2H, m), 7 33 (1H, d), 7 67 (1H, dd), 7 82 (1H, d)                                                                                            | 496/498 RT 2 53 min estandar |

3

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |         |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 35 | 4-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-1-pipendinil]metil]- $\alpha$ -(fenilmetil)-1-pipendinacetato de ( $\alpha$ S) metilo<br>RMN $^1\text{H}$ $\delta$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 1 14 - 1 29 (2H, m), 1 50 - 1 62 (1H, m), 1 72 - 1 85 (4H, m), 1 95 - 2 03 (2H, m), 2 18 (3H, s), 2 23 (2H, d), 2 28 - 2 38 (4H, m), 2 65 - 2 73 (2H, m), 2 92 - 3 08 (4H, m), 3 42 (1H, dd), 3 54 (3H, s), 4 35 - 4 42 (1H, m), 6 87 (1H, d), 7 06 - 7 11 (2H, m), 7 15 - 7 19 (3H, m), 7 22-7 27 (2H, m) | 485/487 |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|

TABLA II

| EJEMPLO | Nombre                                                                                                      | MS [M+H] <sup>+</sup><br>(ES <sup>+</sup> ) | RMN $^1\text{H}$                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 38      | Ácido ( $\alpha$ S)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]- $\alpha$ -(fenilmetil)-1-pipendinacético | 491/493                                     | $\delta$ ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{NaOD}$ ) 1 02 - 1 28 (2H, m), 1 38 - 1 52 (1H, m), 1 59 - 1 74 (4H, m), 1 81 - 1 97 (2H, m), 2 10 - 2 37 (6H, m), 2 54 - 2 66 (2H, m), 2 72 (1H, dd), 2 86 - 3 06 (3H, m), 3 07 - 3 17 (1H, m), 4 24 - 4 32 (1H, m), 6 78 (1H, dd), 6 97 - 7 20 (6H, m), 7 27 (1H, d)       |
| 39      | Ácido ( $\alpha$ R)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]- $\alpha$ -(fenilmetil)-1-pipendinacético | 491/493                                     | $\delta$ ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{NaOD}$ ) 1 06 - 1 28 (2H, m), 1 41 - 1 51 (1H, m), 1 60 - 1 74 (4H, m), 1 84 - 1 95 (2H, m), 2 11 - 2 36 (6H, m), 2 54 - 2 66 (2H, m), 2 68 - 2 76 (1H, m), 2 87 - 3 04 (3H, m), 3 08 - 3 16 (1H, m), 4 24 - 4 33 (1H, m), 6 78 (1H, dd), 6 98 - 7 19 (6H, m), 7 27 (1H, d) |

2

|    |                                                                                                      |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 40 | Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-(fenilmetil)-1-piperidinacético  | 505/507              | δ (CD3OD/NsOD) 1 18 - 1 31 (3H, m), 1 46 - 1 58 (1H, m), 1 70 - 1 84 (4H, m), 1 93 - 2 03 (2H, m), 2 20 (2H, d), 2 27 (3H, s), 2 29 - 2 39 (2H, m), 2 56 - 2 65 (2H, m), 2 87 (1H, dd), 2 97 - 3 15 (5H, m), 4 36 - 4 44 (1H, m), 6 88 (1H, d), 7 09 (1H, t), 7 18 (2H, t), 7 21 - 7 27 (3H, m)                                                                                                                               |
| 41 | Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-[(2-metilfenil)metil]-1-piperidinacético | 505/507<br>p f 213°C | δ (CD3OD/NsOD) 1 18-1 37 (2H, m) 1 49 - 1 63 (1H, m), 1 71 - 1 81 (4H, m), 1 95 - 2 04 (2H, m), 2 25 - 2 27 (2H, d), 2 29 - 2 40 (4H, m), 2 33 (3H, s), 2 64 - 2 74 (2H, m) 2 89 - 3 04 (2H, m), 3 05 - 3 22 (3H, m), 4 38 - 4 42 (1H, m), 6 91 (1H, dd), 7 02 - 7 10 (4H, m), 7 21 - 7 24 (m, 1H), 7 40 (1H, d)                                                                                                              |
| 42 | Ácido (αS)-α-[4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinil]-3-pindinapropanoico      | 492/494              | δ (CD3OD/NsOD) 1 16 - 1 28 (2H, m), 1 41 - 1 54 (2H, m), 1 60 - 1 73 (1H, m), 1 84 - 1 97 (4H, m), 2 06 - 2 15 (2H, m), 2 16 - 2 25 (2H, m), 2 27 - 2 41 (2H, m), 2 57 - 2 66 (2H, m), 2 74 - 2 81 (1H, m), 2 82 - 2 90 (1H, m), 2 94 - 3 02 (2H, m), 3 03 - 3 12 (1H, m), 4 25 - 4 32 (1H, m), 6 79 (1H, dd), 7 00 (1H, d), 7 19 - 7 23 (1H, m), 7 27 (1H, d), 7 64 - 7 68 (1H, m), 8 20 - 8 23 (1H, m), 8 34 - 8 35 (1H, m) |
| 43 | Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-[(2-fluorofenil)metil]-1-                | 509/511              | δ (CD3OD) 1 19 - 1 35 (2H, m), 1 52 - 1 61 (1H, m), 1 73 - 1 82 (4H, m), 1 98 - 2 05 (2H, m), 2 21 - 2 27 (2H, m), 2 29 - 2 36 (4H, m), 2 65 - 2 74 (2H, m), 2 96 (1H, t), 3 04 - 3 12 (3H, m), 3 17 - 3 22 (1H, m), 4 36 - 4 42 (1H, m), 6 90 (1H, d), 6 99 (1H,                                                                                                                                                             |

2

|    |                                                                                                               |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | pip endinacético                                                                                              |                  | t), 7 02 - 7 07 (2H, m), 7 15 - 7 21 (1H, m), 7 34 (1H, t), 7 39 (1H, d)                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 44 | Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]-α-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-pipendinacético | 559/561          | δ (CD3OD/NaOD) 1 18 - 1 39 (2H, m), 1 51 - 1 65 (1H, m), 1 71 - 1 85 (4H, m), 1 95 - 2 09 (2H, m), 2 24 (2H, d), 2 28 - 2 47 (4H, m), 2 66 - 2 77 (2H, m), 2 95 (1H, d), 2 99 - 3 14 (3H, m), 3 15 - 3 20 (1H, m), 4 34 - 4 45 (1H, m), 6 90 (1H, dd), 7 09 (1H, d), 7 39 (1H, d), 7 41 - 7 45 (2H, m), 7 51 - 7 59 (2H, m) |
| 45 | Ácido (αS)-α-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]-1-pipendinil]-1H-indol-3-propanoico                  | 530/532          | δ (CD3OD/NaOD) 1 14 - 1 50 (2H, m), 1 52 - 1 70 (1H, m), 1 71 - 1 89 (4H, m), 1 95 - 2 09 (2H, m), 2 22 - 2 56 (6H, m), 2 67 - 2 81 (2H, m), 2 92 - 3 30 (5H, m), 4 35 - 4 46 (1H, m), 6 87 - 7 15 (5H, m), 7 26 - 7 31 (1H, m), 7 39 (1H, d), 7 62 - 7 66 (1H, m)                                                          |
| 46 | Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-1-pipendinil]metil]-α-[(2-metilfenil)metil]-1-pipendinacético    | 517/519<br>(M-H) | δ (CD3OD) 1 31 (2H, dd), 1 57 - 1 66 (1H, m), 1 77 - 1 90 (4H, m), 1 99 - 2 09 (2H, m), 2 28 (2H, d), 2 34 (3H, s), 2 35 - 2 47 (4H, m), 2 39 (3H, s), 2 66 - 2 76 (2H, m), 2 94 (1H, dd), 3 04 - 3 17 (3H, m), 3 21 (1H, dd), 4 42 - 4 50 (1H, m), 6 95 (1H, d), 7 03 - 7 12 (3H, m), 7 25 - 7 28 (1H, m), 7 31 (1H, dd)   |
| 47 | Ácido (αR)-4-[[4-(3,4-Dicloro-2-metilfenoxi)-1-pipendinil]metil]-α-(fenilmetil)-1-pipendinaácido              | 505/507          | δ (CD3OD + 1 drop NaOD) 1 16 - 1 40 (2H, m), 1 52 - 1 66 (1H, m), 1 73 - 1 88 (4H, m), 1 96 - 2 08 (2H, m), 2 25 (2H, d), 2 30 - 2 45 (6H, m), 2 63 - 2 74 (2H, m), 2 85 (1H, dd), 2 99 - 3 15 (3H, m), 3 23 (1H, dd), 4 38 - 4 48 (1H, m), 6 93 (1H, d), 7 09 -                                                            |

8

|    |                                                                                                     |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | acético                                                                                             |               | 7 31 (6H, m)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 48 | Ácido (αR)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]-α-[(2-metilfenil)metil]-1-pipendinacético  | 505/507       | δ (CD3OD) 1 18 - 1 40 (2H, m), 1 51 - 1 66 (1H, m), 1 71 - 1 85 (4H, m), 1 95 - 2 07 (2H, m), 2 22 - 2 48 (9H, m), 2 67 - 2 78 (2H, m), 2 81 (1H, dd), 3 02 - 3 16 (3H, m), 3 22 (1H, ad), 4 34 - 4 45 (1H, m), 6 90 (1H, dd), 6 99 - 7 12 (4H, m), 7 22 - 7 28 (1H, m), 7 39 (1H, d)                                                      |
| 49 | Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]-α-[(3-fluorofenil)metil]-1-pipendinacético | 509/511 (M+H) | δ (CD3OD) 1 18 - 1 35 (2H, m), 1 51 - 1 61 (1H, m), 1 69 - 1 82 (4H, m), 1 95 - 2 04 (2H, m), 2 23 (2H, d), 2 27 - 2 35 (2H, m), 2 39 (2H, d), 2 65 - 2 74 (2H, m), 2 81 - 2 88 (1H, m), 2 97 - 3 11 (3H, m), 3 15 - 3 20 (1H, m), 4 33 - 4 42 (1H, m), 6 81 - 6 90 (2H, m), 7 00 (1H, d), 7 05 - 7 09 (2H, m), 7 21 (1H, q), 7 37 (1H, d) |
| 50 | Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]-α-[(4-fluorofenil)metil]-1-pipendinacético | 507/509 (M-H) | δ (CD3OD) 1 15 - 1 34 (2H, m), 1 50 - 1 61 (1H, m), 1 70 - 1 82 (4H, m), 1 95 - 2 04 (2H, m), 2 22 (2H, d), 2 26 - 2 40 (4H, m), 2 65 - 2 74 (2H, m), 2 83 (1H, dd), 3 04 (3H, t), 3 10 - 3 15 (1H, m), 4 34 - 4 42 (1H, m), 6 86 - 6 95 (3H, m), 7 07 (1H, d), 7 25 (2H, dd), 7 37 (1H, d)                                                |
| 51 | Ácido (αS)-α-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]-1-pipendinil]-2-pindinapropanoico        | 490/492 (M-H) | δ(CD3OD) 1 05 - 1 32 (2H, m), 1 49 - 1 60 (1H, m), 1 69 - 1 80 (4H, m), 1 95 - 2 03 (2H, m), 2 21 (2H, t), 2 26 - 2 40 (4H, m), 2 55 (1H, t), 2 64 - 2 73 (2H, m), 2 97 - 3 11 (3H, m), 3 17 (1H, t), 4 33 - 4 42 (1H, m), 6 88 (1H, dd), 7 06 (1H, d), 7 18 - 7 23                                                                        |

|    |                                                                                                      |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                      |               | (1H, m), 7 37 (2H, d), 7 69 (1H, t), 8 40 (1H, d)                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 52 | Ácido (αS)-α-[(3-cianofenil)metil]-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]-1-pipendinaacético  | 514/516 (M-H) | δ <sub>(CD3OD)</sub> 1 17 - 1 41 (2H, m), 1 53 - 1 67 (1H, m), 1 73- 1 88 (4H, m), 1 97 - 2 09 (2H, m), 2 26 (2H, d), 2 37 (4H, q), 2 67 - 2 79 (2H, m), 2 92 - 3 21 (5H, m), 4 35 - 4 47 (1H, m), 6 91 (1H, d), 7 11 (1H, s), 7 37 - 7 50 (2H, m), 7 55 (1H, d), 7 59 - 7 68 (2H, m)                                                             |
| 53 | Ácido (αS)-α-[(2-cianofenil)metil]-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]-1-pipendinacético   | 514/516 (M-H) | δ <sub>(CD3OD)</sub> 1 40 - 1 59 (2H, m), 1 81 - 2 14 (7H m), 2 55 (2H, d), 2 62 - 2 75 (2H, m), 2 96 (4H, t), 3 21 - 3 37 (1H, m), 3 43 - 3 71 (4H, m), 4 44 - 4 56 (1H, m), 6 90 - 6 96 (1H, m), 7 15 (1H, t), 7 39 - 7 46 (2H, m), 7 52 - 7 65 (2H, m), 7 71 (1H, d)                                                                           |
| 54 | Ácido (αS)-α-[4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]-1-pipendinil]-4-pindinapropanoico        | 492/494 (M+H) | δ <sub>(DMSO)</sub> 0 93 - 1 05 (2H, m), 1 38 - 1 47 (1H, m), 1 50 - 1 69 (4H, m), 1 83 - 1 91 (2H, m), 2 07 (2H, d), 2 09 - 2 26 (4H, m), 2 54 - 2 66 (2H, m), 2 74 - 2 99 (5H, m), 4 35 - 4 44 (1H, m), 6 95 (1H, dd), 7 20 - 7 25 (3H, m), 7 47 (1H, d), 8 40 (2H, d)                                                                          |
| 55 | Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-□-[(2-metoxifenil)metil]-1-pipendinacético | 521/523 (M+H) | δ <sub>(CD3OD)</sub> 1 16 - 1 36 (2H, m), 1 50 - 1 61 (1H, m), 1 69 - 1 81 (4H, m), 1 94 - 2 03 (2H, m), 2 22 (2H, d), 2 26 - 2 41 (4H, m), 2 65 - 2 74 (2H, m), 2 87 (1H, dd), 3 01 - 3 13 (3H, m), 3 26 (1H, dd), 3 80 (3H, s), 4 33 - 4 41 (1H, m), 6 77 (1H, t), 6 83 - 6 89 (2H, m), 7 07 (1H, d), 7 11 (1H, td), 7 20 (1H, d), 7 36 (1H, d) |

2

|    |                                                                                                             |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 56 | Ácido (αS)-α-[(2-cianofenil)metil]-4-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-pipendinacético | 528/530 (M-H) | δ (CD3OD) 1 18 - 1 31 (2H, m), 1 49 - 1 62 (1H, m), 1 70 - 1 85 (4H, m), 1 95 - 2 04 (2H, m), 2 21 (2H, d), 2 29 (3H, s), 2 31 - 2 44 (4H, m), 2 60 - 2 71 (2H, m), 3 01 - 3 25 (5H, m), 4 36 - 4 46 (1H, m), 6 90 (1H, d), 7 26 (1H, d), 7 33 (1H, t), 7 47 - 7 56 (2H, m), 7 62 (1H, d)         |
| 57 | Ácido (αS)-α-[(3-cianofenil)metil]-4-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-pipendinacético | 528/530 (M-H) | δ (CD3OD) 1 15 - 1 33 (2H, m), 1 50 - 1 61 (1H, m), 1 71 - 1 85 (4H, m), 1 94 - 2 04 (2H, m), 2 22 (2H, d), 2 28 (3H, s), 2 31 - 2 39 (4H, m), 2 58 - 2 70 (2H, m), 2 89 - 3 15 (5H, m), 4 36 - 4 46 (1H, m), 6 90 (1H, d), 7 26 (1H, d), 7 42 (1H, t), 7 51 (1H, d), 7 58 (1H, d), 7 61 (1H, s)  |
| 58 | Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-[(R)-hidroxifenilmetil]-1-pipendinacético       | 507/509 (M+H) | δ (CD3OD) 1 19 - 1 44 (2H, m), 1 55 - 1 67 (1H, m), 1 75 - 1 90 (4H, m), 1 99 - 2 08 (2H, m), 2 25 - 2 40 (5H, m), 2 75 (3H, t), 2 91 (1H, d), 3 10 - 3 19 (2H, m), 4 37 - 4 46 (1H, m), 4 84 (1H, d), 6 92 (1H, dd), 7 11 (1H, d), 7 21 - 7 26 (1H, m), 7 30 (2H, t), 7 41 (1H, d), 7 49 (2H, d) |
| 59 | Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-[(1S)-1-feniletil]-1-pipendinacético            | 503/505 (M-H) | δ (CD3OD) 0 84 - 0 96 (1H, m), 1 15 - 1 44 (6H, m), 1 73 - 1 93 (5H, m), 1 96 - 2 11 (2H, m), 2 35 (2H, d), 2 43 - 2 55 (2H, m), 2 75 - 2 86 (3H, m), 2 89 - 3 12 (1H, m), 3 35 - 3 58 (1H, m), 3 68 (1H, d), 4 39 - 4 50 (1H, m), 6 91 (1H, dd), 7 12 (1H, d),                                   |

8

|    |                                                                                                    |                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                    |                                                 | 7 22 - 7 30 (1H, m), 7 32 - 7 42 (5H, m)                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 60 | Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]-α-[(4-metilfenil)metil]-1-pipendinacético | (APCI)<br>503/505<br>[M-H] <sup>+</sup>         | δ (CD3OD) 1 14 - 1 34 (2H, m), 1 49 - 1 61 (1H, m), 1 69 - 1 82 (4H, m), 1 94 - 2 03 (2H, m), 2 19 - 2 34 (4H, m), 2 24 (3H, s), 2 37 (2H, q), 2 66 - 2 73 (2H, m), 2 76 (1H, dd), 2 96 - 3 09 (3H, m), 3 17 (1H, dd), 4 33 - 4 41 (1H, m), 6 87 (1H, dd), 7 00 (2H, d), 7 08 (1H, d), 7 13 (2H, d), 7 36 (1H, d) |
| 61 | Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]-α-[(3-metilfenil)metil]-1-pipendinacético | (APCI)<br>503/505<br>[M-H] <sup>+</sup>         | δ (CD3OD) 1 17 - 1 41 (2H, m), 1 51 - 1 65 (1H, m), 1 72 - 1 85 (4H, m), 1 96 - 2 07 (2H, m), 2 25 (2H, d), 2 29 (3H, s), 2 31 - 2 46 (4H, m), 2 67 - 2 77 (2H, m), 2 81 (1H, dd), 3 06 (3H, t), 3 21 (1H, dd), 4 34 - 4 46 (1H, m), 6 88 - 6 98 (2H, m), 7 04 - 7 13 (4H, m), 7 39 (1H, d)                       |
| 62 | Ácido (αS)-α-[(4-cianofenil)metil]-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]-1-pipendinacético | (APCI)<br>516/518<br>[M+H] <sup>+</sup>         | δ (CD3OD) 1 15 - 1 43 (2H, m), 1 50 - 1 66 (1H, m), 1 71 - 1 86 (4H, m), 1 96 - 2 08 (2H, m), 2 24 (2H, d), 2 27 - 2 48 (4H, m), 2 66 - 2 80 (2H, m), 2 90 - 3 25 (5H, m), 4 33 - 4 45 (1H, m), 6 90 (1H, d), 7 10 (1H, s), 7 39 (1H, d), 7 47 (2H, d), 7 60 (2H, d)                                              |
| 63 | Ácido (αS)-α-[(2-clorofenil)metil]-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]-1-pipendinacético | (APCI)<br>525/527/<br>529<br>[M-H] <sup>+</sup> | δ (CD3OD) 1 19 - 1 35 (2H, m), 1 49 - 1 61 (1H, m), 1 71 - 1 82 (4H, m), 1 94 - 2 05 (2H, m), 2 22 (2H, d), 2 33 (4H, q), 2 65 - 2 73 (2H, m), 2 97 - 3 27 (5H, m), 4 32 - 4 42 (1H, m), 6 88 (1H, dd), 7 06 (1H, d), 7 10 - 7 18 (2H, m), 7 27 - 7 31 (1H, m), 7 37 (2H, d)                                      |

|    |                                                                                                                |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 64 | Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-1-pipendinacético | (APCI) 559/561 [M+H] <sup>+</sup>                         | δ (CD3OD) 1 19 - 1 45 (2H, m), 1 67 - 1 81 (3H, m), 1 88 - 1 98 (4H, m), 2 30 (2H, d), 2 34 - 2 46 (2H, m), 2 68 - 2 77 (2H, m), 2 84 (2H, q), 3 08 - 3 16 (1H, m), 3 31 - 3 54 (4H, m), 4 30 - 4 38 (1H, m), 6 80 (1H, dd), 7 01 (1H, d), 7 27 - 7 34 (2H, m), 7 45 (2H, q), 7 57 (1H, d)                     |
| 65 | Ácido (αS)-4-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-[(2-metoxifenil)metil]-1-pipendinacético   | (APCI) 533/535 [M-H] <sup>+</sup>                         | δ (CD3OD) 1 17 - 1 41 (2H, m), 1 50 - 1 66 (1H, m), 1 72 - 1 90 (4H, m), 1 93 - 2 06 (2H, m), 2 24 (2H, d), 2 31 - 2 42 (4H, m), 2 44 (3H, s), 2 64 - 2 77 (2H, m), 2 88 (1H, t), 3 00 - 3 15 (4H, m), 3 82 (3H, s), 4 40 - 4 51 (1H, m), 6 78 (1H, t), 6 86 (1H, d), 6 94 (1H, d), 7 12 (1H, t), 7 23 (2H, t) |
| 66 | Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-(2-feniletil)-1-pipendinacético                    | 503/505 (M-H)                                             | δ (CD3OD/NaOD) 1 25 (2H, dd), 1 49-1 59 (1H, m), 1 70-1 80 (4H, m), 1 81-1 91 (1H, m), 1 94-2 03 (3H, m), 2 19-2 34 (6H, m), 2 51-2 61 (1H, m), 2 63-2 73 (3H, m), 2 90 (1H, dd), 2 94-3 04 (2H, m), 4 32-4 42 (1H, m), 6 87 (1H, dd), 7 06 (1H, d), 7 12 (1H, dt), 7 18-7 25 (4H, m), 7 36 (1H, d)            |
| 67 | (αS)-4-[[4-[(4-fluorofenil)metil]-1-piperidinil]metil]-α-(fenilmetil)-1-pipendinacético                        | MS 439 [M+H] <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )<br>Tiempo de | δ (CD3OD) 1 21 - 1 39 (4H, m), 1 49 - 1 57 (2H, m), 1 58 - 1 65 (2H, m), 1 73 - 1 81 (2H, m), 1 89 (2H, t), 2 20 (2H, d), 2 28 - 2 41 (2H, m), 2 54 (2H, d), 2 86 - 2 93 (3H, m), 3 03 - 3 12 (3H, m), 3 19 (1H, dd), 7 00 (2H, t), 7 12 - 7 20 (3H, m), 7 21 - 7 26                                           |

|    |                                                                                               |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                               | Retención<br>1 35<br>Estándar                       | (2H, m), 7 27 - 7 31 (2H, m)                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 68 | Ácido (αS)-4-[[4-(2-cloro-4-cianofenoxy)-1-pipendinil]metil]-α-(fenilmetil)-1-pipendinacético | 480/482<br>[M-H]<br>APCI -                          | δ (CD3OD) 1 16 - 1 39 (2H, m), 1 50 - 1 66 (1H, m), 1 74 - 1 87 (4H, m), 1 99 - 2 10 (2H, m), 2 26 (2H, d), 2 30 - 2 46 (4H, m), 2 68 - 2 77 (2H, m), 2 85 (1H, dd), 3 00 - 3 15 (3H, m), 3 23 (1H, dd), 4 52 - 4 61 (1H, m), 7 05 (1H, dd), 7 10 - 7 17 (1H, m), 7 19 - 7 31 (5H, m), 7 71 (1H, d)                          |
| 69 | Ácido (αS)-4-[[4-(2-cloro-4-cianofenoxy)-1-pipendinil]metil]-α-(fenilmetil)-1-pipendinacético | 482/484[M<br>+H] <sup>+</sup><br>(ES <sup>+</sup> ) | δ (DMSO) 0 99 - 1 13 (2H, m), 1 41 - 1 52 (1H, m), 1 61 - 1 73 (3H, m), 1 87 - 1 97 (2H, m), 2 11 (2H, d), 2 21 - 2 30 (3H, m), 2 39 - 2 47 (2H, m), 2 54 - 2 61 (1H, m), 2 78 - 2 89 (2H, m), 2 92 - 3 03 (2H, m), 3 30 - 3 39 (2H, m), 4 64 - 4 73 (1H, m), 7 14 - 7 28 (5H, m), 7 38 (1H, d), 7 77 (1H, dd), 8 01 (1H, d) |
| 70 | Ácido (αS)-4-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-1-pipendinil]metil]-α-(fenilmetil)-1-pipendinacético | 471/473                                             | δ (CD3OD) 1 16 - 1 35 (2H, m), 1 50 - 1 63 (1H, m), 1 72 - 1 84 (4H, m), 1 95 - 2 03 (2H, m), 2 17 (3H, s), 2 23 (2H, d), 2 30 - 2 42 (4H, m), 2 63 - 2 72 (2H, m), 2 83 (1H, dd), 2 98 - 3 11 (3H, m), 3 20 (1H, dd), 4 34 - 4 41 (1H, m), 6 87 (1H, d), 7 05 - 7 13 (3H, m), 7 20 (2H, t), 7 26 (2H, d)                    |
| 72 | Diclorhidrato del ácido (αS)-4-[[4-(3,4-Diclorofenoxy)-1-pipendinil]metil]-                   | 491/493                                             | δ (CD3OD/NaOD) 1 05 - 1 26 (2H, m), 1 41 - 1 54 (1H, m), 1 61 - 1 73 (4H, m), 1 85 - 1 94 (2H, m), 2 07 - 2 16 (2H, m), 2 16 - 2 25 (2H, m), 2 26 - 2 35 (2H, m), 2 57 - 2 65 (2H, m), 2 72 (1H,                                                                                                                             |

72

|    |                                                                                                                                           |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | $\alpha$ -(fenilmetil)-1-pipendinacético                                                                                                  |                                         | dd), 2 87 - 2 94 (1H, m), 2 95 - 3 05 (2H, m), 3 10 - 3 16 (1H, m), 4 24 - 4 33 (1H, m), 6 76 - 6 81 (1H, m), 6 98 - 7 04 (2H, m), 7 10 (2H, t), 7 17 (2H, d), 7 27 (1H, dd)                                                                                                                             |
| 73 | Diclorhidrato del ácido ( $\alpha$ S)-4-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-1-pipendinil]metil]- $\alpha$ -(fenilmetil)-1-pipendinacético     | 505/507                                 | $\delta$ (CD3OD) 1 56 - 1 69 (2H, m), 1 92 - 2 02 (1H, m), 2 05 - 2 25 (6H, m), 2 31 (3H, s), 3 07 - 3 15 (4H, m), 3 14 - 3 27 (2H, m), 3 39 (1H, dd), 3 44 - 3 52 (2H, m), 3 53 - 3 60 (2H, m), 3 60 - 3 68 (1H, m), 3 71 - 3 81 (1H, m), 4 12 - 4 21 (1H, m), 6 86 - 6 96 (1H, m), 7 17 - 7 29 (6H, m) |
| 74 | Diclorhidrato del ácido ( $\alpha$ S)- $\alpha$ -[[4-(4-clorofenil)metil]-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]-1-pipendinacético | (APCI)<br>525/531<br>[M+H] <sup>+</sup> | $\delta$ (CD3OD) 1 55 - 1 71 (2H, m), 1 88 - 2 00 (1H, m), 2 03 - 2 33 (6H, m), 3 04 - 3 15 (4H, m), 3 16 - 3 30 (3H, m), 3 34 - 3 48 (3H, m), 3 52 - 3 59 (1H, m), 3 60 - 3 67 (1H, m), 3 70 - 3 78 (1H, m), 4 11 - 4 19 (1H, m), 6 83 - 6 94 (1H, m), 7 09 - 7 17 (1H, m), 7 24 (4H, q), 7 34 (1H, d)  |
| 75 | Diclorhidrato del ácido ( $\alpha$ S)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]- $\alpha$ -[(2-metilfenil)metil]-1-pipendinacético    | (APCI)<br>505/509<br>[M+H] <sup>+</sup> | $\delta$ (CD3OD) 1 56 - 1 74 (2H, m), 1 88 - 1 99 (1H, m), 2 05 - 2 27 (6H, m), 2 30 (3H, s), 3 05 - 3 15 (4H, m), 3 15 - 3 33 (3H, m), 3 36 - 3 49 (3H, m), 3 54 - 3 69 (2H, m), 3 78 - 3 88 (1H, m), 4 04 - 4 13 (1H, m), 6 84 - 6 94 (1H, m), 7 00 - 7 18 (5H, m), 7 34 (1H, d)                       |
| 76 | Diclorhidrato del ácido ( $\alpha$ S)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]-                                                      | (APCI)<br>521/525<br>[M+H] <sup>+</sup> | $\delta$ (DMSO) 1 55 - 1 72 (2H, m), 1 93 - 2 33 (7H, m), 2 93 - 3 17 (6H, m), 3 31 - 3 52 (4H, m), 3 54 - 3 64 (2H, m), 3 73 (3H, s), 4 02 - 4 16 (1H, m), 4 79 - 4 86 (1H, m), 6 89 (2H, d), 7 06 (1H,                                                                                                 |

73

|    |                                                                                                                                         |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | $\alpha$ -[(4-metoxifenil)metil]-1-pipendinacético                                                                                      |                  | t), 7 18 (2H, d), 7 32 - 7 40 (1H, m), 7 56 (1H, t)                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 77 | Diclorhidrato del ácido ( $\alpha R$ )-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]- $\alpha$ -[(2-metilfenil)metil]-1-pipendinacético | 505/507          | $\delta_{(CD_3OD)}$ 1 66 - 1 88 (2H, m), 1 97 - 2 43 (10H, m), 3 16 - 3 27 (8H, m), 3 37 - 3 49 (2H, m), 3 51 - 3 61 (3H, m), 3 66 - 3 79 (2H, m), 4 17 - 4 26 (1H, m), 6 95 - 7 06 (1H, m), 7 13 - 7 30 (5H, m), 7 43 - 7 50 (1H, m)                                                                                          |
| 78 | Diclorhidrato del ácido ( $\alpha S$ )-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]- $\alpha$ -(2-feniletil)-1-pipendinacético         | 503/505<br>[M-H] | $\delta_{(CD_3OD)}$ 1 63-1 78 (2H, m), 1 97-2 09 (1H, m), 2 11-2 40 (8H, m), 2 69-2 79 (1H, m), 2 83-2 93 (1H, m), 3 13-3 22 (4H, m), 3 32-3 38 (1H, m), 3 48-3 57 (3H, m), 3 64-3 77 (2H, m), 3 95-4 03 (1H, m), 4 80 (1H, s), 7 00 (1H, dd), 7 19-7 34 (6H, m), 7 43 (1H, dd)                                                |
| 81 | Ácido ( $\alpha S$ )-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-pipendinil]metil]- $\alpha$ -[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-pipendinacético       | 495/497          | $\delta_{(CD_3OD/NaOD)}$ 1 23 - 1 37 (4H, m), 1 50 - 1 64 (2H, m), 1 70 - 1 84 (4H, m), 1 92 - 2 05 (2H, m), 2 15 - 2 26 (2H, m), 2 26 - 2 50 (3H, m), 2 63 - 2 82 (2H, m), 2 96 - 3 10 (2H, m), 3 20 - 3 27 (1H, m), 3 65 (3H, s), 4 34 - 4 41 (1H, m), 6 79 (1H, s), 6 88 (1H, dd), 7 08 (1H, d), 7 37 (1H, d), 7 46 (1H, s) |

74

### EJEMPLO 84

#### Análisis Farmacológico: Ensayo de Flujo de Calcio [ $\text{Ca}^{2+}$ ]<sub>i</sub>

##### Eosinófilos Humanos

5        Se aislaron eosinófilos humanos a partir de sangre periférica anticoagulada con EDTA como se describe de manera previa (Hansel y otros., *J. Immunol. Methods*, 1991, 145, 105-110). Las células se resuspendieron ( $5 \times 10^6 \text{ mL}^{-1}$ ) y se cargaron con FLUO-3/AM  $5 \mu\text{M}$  + Pluronic F127  $2.2 \mu\text{l/ mL}$  (Molecular Probes) en solución con bajo potasio (LKS; NaCl 118mM,  $\text{MgSO}_4$  0.8mM, glucosa 5.5mM,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  8.5mM, KCl 5mM, HEPES 20mM,  $\text{CaCl}_2$  1.8mM, BSA 0.1%, pH 7.4) por  
10        una hora a temperatura ambiente. Luego de cargadas, se centrifugaron las células a 200xg por 5 min y se resuspendieron LKS a  $2.5 \times 10^6 \text{ mL}^{-1}$ . Luego, las células se transfirieron a placas FLIPr de 96 pozos (Placas de Poli-D-Lisina de Becton Dickinson, pre-incubadas con fibronectina  $5 \mu\text{M}$  por dos horas) a  
15         $25 \mu\text{l/pozo}$ . La placa se centrifugó a 200g por 5 min y las células se lavaron dos veces con LKS ( $200 \mu\text{l}$ ; temperatura ambiente).

Un compuesto de los Ejemplos se pre-disolvió en DMSO y se agregó a una concentración final de 0.1%(v/v) de DMSO. Se iniciaron los ensayos mediante la  
20        adición de una concentración  $A_{50}$  de eotaxina y el incremento transitorio en fluorescencia fluo-3 ( $I_{\text{Ex}} = 490\text{nm}$  y  $I_{\text{Em}} = 520\text{nm}$ ) monitoreado mediante el uso de un FLIPR (Lector Fluorométrico de Imagen de Placa, Molecular Devices, Sunnyvale, E.U.).

Se encontró que los compuestos de los Ejemplos son antagonistas si el incremento en la fluorescencia inducida por la eotaxina (un agonista CCR3 selectivo) se inhibía de una forma dependiente de la concentración. La concentración del antagonista requerido para inhibir la fluorescencia a un 50% puede ser empleada a fin de determinar la IC<sub>50</sub> para el antagonista en el receptor CCR3.

### EJEMPLO 85

#### Quimiotaxis eosinofila Humana

Los eosinófilos humanos se aislaron a partir de sangre periférica anticoagulada con EDTA como se describe de manera previa (Hansel y otros., *J. Immunol. Methods*, 1991, 145, 105-110). Las células se resuspendieron a 10x10<sup>6</sup> mL<sup>-1</sup> en RPMI que contenía 200 IU/ mL de penicilina, 200 µg/ mL de sulfato de estreptomycin y complementado con 10% de HIFCS a temperatura ambiente.

15

Los eosinofilos (700 µl) fueron pre-incubados por 15 minutos a 37° C con 7 µl de vehículo o de compuesto (100x concentración final requerida en DMSO al 10%). La placa de quimiotaxis (ChemoTx, poro 3µm, Neuroprobe) se cargó mediante la adición de 28µl de una concentración de eotaxina de 0.1 hasta 100nM (un agonista CCR3 selectivo durante este intervalo de concentración) que contenía una concentración de un compuesto de acuerdo con los Ejemplos o con el solvente en los pozos inferiores de la placa de quimiotaxis. Luego, el filtro se colocó sobre los pozos y se agregó 25 µl de suspensión de eosinofilo en la parte superior del filtro. La placa se incubó por 1 hora a 37°C en un incubador

20

humidificado con una atmósfera de 95% de aire/5% de CO<sub>2</sub> a fin de permitir la quimiotaxis.

Se aspiró cuidadosamente el medio que contenía las células que no habían migrado de la parte superior del filtro y se descartó. El filtro se lavó una vez con solución salina amortiguadora de fosfato (PBS) que contenía EDTA 5 mM a fin de retirar cualquier célula adherente. Las células que habían migrado a través del filtro se peletizaron mediante centrifugación (300xg por 5 minutos a temperatura ambiente), se retiró el filtro y el sobrenadante se transfirió a cada pozo de la placa de 96 pozos (Costar). Las células peletizadas se lisaron mediante la adición de 28 µl de PBS que contenía 0.5% de Tritón x100 seguido por dos ciclos de congelamiento/descongelamiento. El lisado celular, luego se agregó al sobrenadante. Se cuantificó el número de eosinófilos que migran de acuerdo con el método de Strath y otros., *J. Immunol. Methods*, 1985, 83, 209 por la medición de la actividad de peroxidasa de los eosinófilos en el sobrenadante.

Se encontró que los Ejemplos son antagonistas de quimiotaxis de eosinófilo humana mediada por eotaxina si la respuesta de concentración a eotaxina se desplazaba hacia la derecha de la curva control. A través de la medición de la concentración de eotaxina requerida para proporcionar el 50% de quimiotaxis en presencia o ausencia de los compuestos hace posible calcular la afinidad aparente de los compuestos en el CCR3.

**EJEMPLO 86****Aislado de Tráquea de Cerdo de Guinea**

(Véase por ejemplo, Harrison, R.W.S., Carswell, H. & Young, J.M. (1984) European J. Farmacol., 106, 405-409.)

5

Se sacrificaron cerdos de Guinea Dunkin-Hartley machos albinos (250 g) mediante dislocación cervical y se retiró la tráquea completa. Luego de limpiar el tejido conectivo adherente, la tráquea se cortó en seis segmentos de anillo cada uno con tres bandas de cartílago completo y luego se suspendieron en 20 mL de baños órgano que contenía solución de Krebs-Henseleit de la siguiente composición (mM): NaCl 117.6, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.9, NaHCO<sub>3</sub> 25.0, MgSO<sub>4</sub> 1.2, KCl 5.4, CaCl<sub>2</sub> 2.6 y glucosa 11.1. La solución amortiguadora se mantuvo a 37°C y gasificada con CO<sub>2</sub> al 5% en oxígeno. Se agregó indometacina (2.8µM) a la solución de Krebs con el propósito de prevenir el desarrollo de tonicidad de músculo liso debido a la síntesis de productos de ciclo-oxigenasa. Los anillos traqueales se suspendieron entre dos ganchos de filamento de tungsteno paralelos, uno unido a un transductor de tensión isométrica de Ormed beam y el otro a un soporte estacionario en el baño de órgano. Se registraron los cambios en la fuerza isométrica sobre registradores de carta de cama plana Sekonic de 2-canales

20

**Protocolos Experimentales**

Al comienzo de cada experimento se aplicó una fuerza de 1 gr a los tejidos y esta se reintegraba durante un período de equilibrio de 60 minutos hasta alcanzarse una tonicidad estable en reposo. De manera subsiguiente, se realizó una curva del efecto acumulativo de la concentración de histamina (E/[A]) en unidades de

25

incremento de 0.5  $\log_{10}$ , en cada tejido. Luego se lavaron los tejidos y aproximadamente 30 minutos después se agregó el compuesto de prueba o el vehículo (DMSO al 20%). A continuación del período de 60 minutos de incubación, se realizó una segunda curva  $E/[A]$  para histamina.

5

Se registraron las respuestas de contracción como un porcentaje del máximo de la primera curva.

### Análisis de Datos

10

Se analizaron los datos de la curva experimental  $E/[A]$  con el propósito de realizar un estimativo de las potencias (valores  $p[A_{50}]$ ) de histamina en ausencia y en presencia del compuesto de prueba. Subsiguientemente se calcularon los valores de la Afinidad ( $pA_2$ ) de los compuestos de prueba mediante el uso de la siguiente ecuación:

15

$$\log(r-1) = \log[B] + pA_2$$

donde  $r = [A]_{50}$  en presencia del compuesto de prueba/ $[A]_{50}$  en ausencia del antagonista y  $[B]$  es la concentración del compuesto de prueba. Se encontró que los compuestos de los Ejemplos son antagonistas del H1.

20

### EJEMPLO 87

Se evaluó la actividad de enlace al receptor H1 de histamina de los compuestos de la invención mediante el desplazamiento competitivo de  $[3H]$ -pirilamina 1nM (Amersham, Bucks, código de Producto TRK 608, actividad específica 30Ci/mmol) a 2 $\mu$ g de membranas preparadas de células CHO-K1

25

recombinantes que expresan el receptor H1 humano (Euroscreen SA, Brussels, Belgium, código de Producto ES-390-M) en solución amortiguadora de ensayo (Tris 50mM pH 7.4 que contenía MgCl<sub>2</sub> 2mM, sucrosa 250mM y NaCl 100mM) por 1 hora a temperatura ambiente.

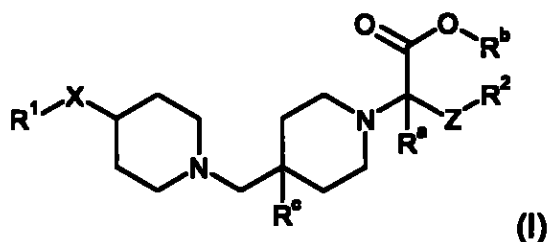
5

Los siguientes compuestos de la invención proporcionaron inhibition de enlace de [3H] pirilimina:

| EJEMPLO | H1 pKi |
|---------|--------|
| 37      | 7.5    |
| 38      | 7.5    |
| 39      | 7.0    |
| 40      | 7.0    |
| 41      | 7.7    |
| 45      | 7.0    |
| 42      | 7.3    |
| 43      | 7.3    |
| 44      | 6.8    |
| 50      | 7.5    |
| 53      | 8.0    |
| 56      | 7.9    |
| 57      | 7.7    |
| 58      | 6.9    |
| 59      | 7.2    |
| 66      | 7.2    |
| 71      | 6.8    |
| 72      | 7.2    |
| 73      | 7.2    |
| 74      | 7.5    |
| 78      | 6.9    |
| 80      | 6.6    |
| 81      | 6.4    |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



- 5 en donde:

$R^a$  y  $R^b$  son independientemente, hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$  ó  $R^a$  forma parte de un anillo como se define más abajo;

$R^c$  es hidrógeno o hidroxí;

$X$  es  $CH_2$ ,  $C(O)$ ,  $O$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$  ó  $NR^3$ ;

- 10  $Z$  es  $CHR^d(CH_2)_n$ ;

$n$  es 0 ó 1;

$R^d$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , hidroxí o alcoxi  $C_{1-4}$ ;

$R^1$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , arilo o heterociclilo;

$R^2$  es arilo o heterociclilo;

- 15 en donde, a menos de que se establezca de otra manera, las porciones del arilo y heteroarilo anteriores son sustituidas opcionalmente por: halógeno, ciano, nitro, hidroxí, oxo,  $S(O)_pR^4$ ,  $OC(O)NR^5R^6$ ,  $NR^7R^8$ ,  $NR^8C(O)R^{10}$ ,  $NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ ,  $NR^{16}S(O)_2R^{17}$ ,  $C(O)NR^{18}R^{19}$ ,  $C(O)R^{20}$ ,  $CO_2R^{21}$ ,  $NR^{22}CO_2R^{23}$ , alquilo  $C_{1-6}$ ,  $CF_3$ , alcoxi  $C_{1-6}$  alquilo( $C_{1-6}$ ), alcoxi  $C_{1-6}$ ,  $OCF_3$ , alcoxi  $C_{1-6}$ alcoxi( $C_{1-6}$ ), alquilotio  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo $C_{3-10}$  (en sí mismo sustituido opcionalmente por alquilo $C_{1-4}$  u oxo), metilendioxí, difluorometilendioxí, fenil, fenilalquilo( $C_{1-4}$ ), fenoxí,
- 20

fenilitio, fenilalcoxi(C<sub>1-4</sub>), heterociclilo, heterocicliloalquilo(C<sub>1-4</sub>), heterocicliloxi o heterociclilalcoxi(C<sub>1-4</sub>); en donde cualquiera de las porciones de fenil y heterociclilo inmediatamente anteriores son sustituidas opcionalmente con halógeno, hidroxil, nitro, S(O)<sub>q</sub>(alquiloC<sub>1-4</sub>), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(alquiloC<sub>1-4</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(alquiloC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> más abajo), ciano, alquiloC<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquiloC<sub>1-4</sub>), C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> más abajo), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHC(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHS(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), C(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), CF<sub>3</sub> ú OCF<sub>3</sub>;

o Z, R<sup>2</sup> y R<sup>a</sup> junto con el átomo de carbono al cual Z y R<sup>a</sup> están unidos forman un anillo;

p y q son independientemente, 0, 1 ó 2;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup>

son, independientemente, hidrógeno, alquiloC<sub>1-8</sub> (sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxil o cicloalquiloC<sub>3-10</sub>), CH<sub>2</sub>(alquenilo C<sub>2-8</sub>), fenil (en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxil, nitro, NH<sub>2</sub>, NH(alquiloC<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> más abajo), S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(alquiloC<sub>1-4</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> más abajo), ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> más abajo), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHC(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHS(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), C(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), CF<sub>3</sub> ú OCF<sub>3</sub>)

o heterociclilo (en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxí, nitro,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  más abajo),  $\text{S}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  más abajo), ciano, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  más abajo),  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{CF}_3$  ú  $\text{OCF}_3$ );

alternativamente  $\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ,  $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ,  $\text{NR}^{16}\text{R}^{19}$ , pueden, independientemente formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina o piperazina, la última sustituida opcionalmente por alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sobre el nitrógeno distal;

$\text{R}^4$ ,  $\text{R}^{17}$  y  $\text{R}^{23}$  son independientemente, alquilo  $\text{C}_{1-8}$  (sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxí o cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$ ),  $\text{CH}_2(\text{alquenoilo } \text{C}_{2-6})$ , fenil (en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxí, nitro,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  anteriores),  $\text{S}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  anteriores), ciano, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  anteriores),  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,

C(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), CF<sub>3</sub> ú OCF<sub>3</sub>) o heterociclilo (en sí mismo sustituido  
 opcionalmente por halógeno, hidroxilo, nitro, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo  
 C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el  
 descrito para R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> anteriores), S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  
 5 S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden  
 unirse para formar un anillo como el descrito para R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> anteriores),  
 ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>),  
 C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un  
 anillo como el descrito para R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> anteriores), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>),  
 10 NHC(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHS(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), C(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), CF<sub>3</sub> ú  
 OCF<sub>3</sub>);

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> o bencilo;

o un N-óxido del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

o un solvato del mismo.

15

2. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1 en  
 donde X es O.
  
3. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1 ó 2  
 20 en donde las porciones de arilo y heterociclilo de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son,  
 independientemente, sustituidas opcionalmente por: halógeno, ciano, nitro,  
 hidroxilo, oxo, S(O)<sub>p</sub>R<sup>4</sup>, OC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>,  
 NR<sup>11</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>16</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, C(O)NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, C(O)R<sup>20</sup>,  
 CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, NR<sup>22</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>23</sup>, alquilo C<sub>1-8</sub>, CF<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub> alquilo(C<sub>1-8</sub>), alcoxi C<sub>1-8</sub>  
 25 ú OCF<sub>3</sub>; p es 0, 1 ó 2; R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>,

$R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$  y  $R^{22}$  son, independientemente, hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$  (sustituido opcionalmente por halógeno) o fenil (en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxilo, nitro,  $NH_2$ ,  $NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $N$ (alquilo  $C_{1-4})_2$ ,  $S(O)_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $S(O)_2N$ (alquilo  $C_{1-4})_2$ , ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $C(O)N$ (alquilo  $C_{1-4})_2$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $NHC(O)$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $NHS(O)_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $C(O)$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $CF_3$  ú  $OCF_3$ ); y  $R^4$ ,  $R^{17}$  y  $R^{23}$  son, independientemente, alquilo  $C_{1-8}$  (sustituido opcionalmente por halógeno) o fenil (en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxilo, nitro,  $NH_2$ ,  $NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $N$ (alquilo  $C_{1-4})_2$ ,  $S(O)_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $S(O)_2N$ (alquilo  $C_{1-4})_2$ , ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $C(O)N$ (alquilo  $C_{1-4})_2$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $NHC(O)$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $NHS(O)_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $C(O)$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $CF_3$  ú  $OCF_3$ ).

15

4. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, 2 ó 3 en donde  $R^1$  es fenilo sustituido opcionalmente con halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-4}$  o alcoxi  $C_{1-4}$ .
5. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, 2, 3 ó 4 en donde  $R^a$  es hidrógeno.
6. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5 en donde  $R^b$  es hidrógeno o metilo.

25

7. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 en donde  $R^e$  es hidrógeno.
8. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde  $R^d$  es hidrógeno, hidroxil o alquilo  $C_{1-4}$ .
9. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde Z es  $CH_2$ ,  $CH_2CH_2$ ,  $CHCH_3$  o  $CHOH$ .
10. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde  $R^2$  es fenilo o heterociclilo sustituido opcionalmente por halógeno, ciano, nitro, hidroxil,  $NR^7R^8$ , alquilo  $C_{1-8}$  (sustituido opcionalmente con halógeno), alcoxi  $C_{1-8}$  (sustituido opcionalmente con halógeno),  $S(O)_p$ (alquilo  $C_{1-8}$ ),  $S(O)_rCF_3$  o  $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ ; p y r son, independientemente, 0, 1 ó 2; y  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$  son, independientemente, hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$  (sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxil o cicloalquilo  $C_{3-10}$ ),  $CH_2$ (alquenilo  $C_{2-5}$ ), fenil (en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxil, nitro,  $NH_2$ ,  $NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $N$ (alquilo  $C_{1-4})_2$ ,  $S(O)_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $S(O)_2N$ (alquilo  $C_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $R^7$  y  $R^8$  más abajo), ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $C(O)N$ (alquilo  $C_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $R^7$  y  $R^8$  más abajo),  $CO_2H$ ,  $CO_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $NHC(O)$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $NHS(O)_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $C(O)$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $CF_3$  ó  $OCF_3$ )

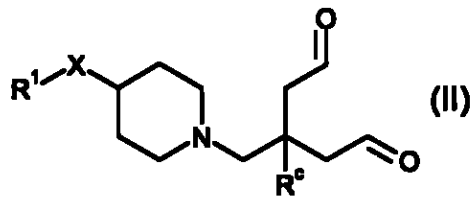
o heterociclilo (en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxilo, nitro,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  más abajo), ciano, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$  (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como el descrito para  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  más abajo),  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ ,  $\text{CF}_3$  ú  $\text{OCF}_3$ ); o alternativamente  $\text{NR}^7\text{R}^8$  o  $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$  pueden, independientemente, formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina o piperazina, la última sustituida opcionalmente por alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sobre el nitrógeno distal.

11. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde  $\text{R}^2$  es fenilo o heterociclilo sustituido opcionalmente por halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-4}$  o alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ .

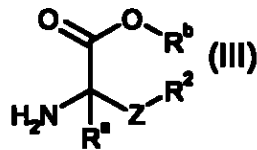
12. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde heterociclilo es indolilo, imidazolilo, tienilo o piridinilo.

13. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1 el cual comprende:

a. Hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



con un compuesto de la fórmula (III):



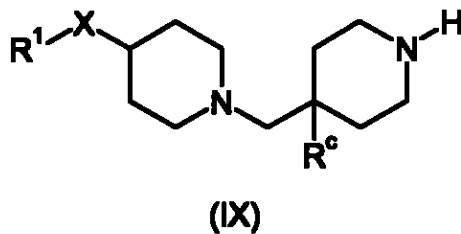
en presencia de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  o  $\text{NaBH}_3(\text{CN})$  en un solvente adecuado a una temperatura adecuada;

5

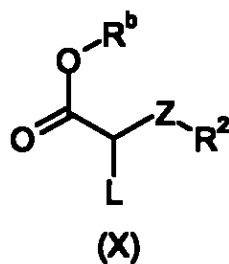
b. cuando  $\text{R}^b$  no es hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III), donde  $\text{R}^b$  no es hidrógeno, en presencia de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  en presencia de una base adecuada en un solvente adecuado a una temperatura adecuada;

10

c. when  $\text{R}^a$  representa H, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IX):

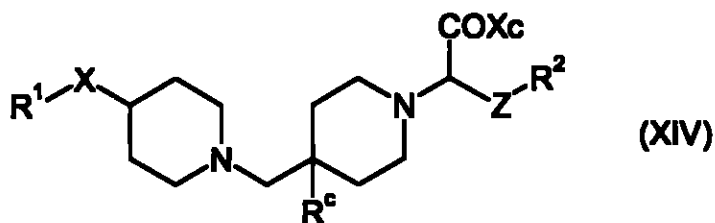


con un compuesto de la fórmula (X):



en donde L es un grupo saliente adecuado, en un solvente adecuado, a una temperatura en el intervalo de 0°C a 30°C, en presencia de una base; ó,

d. cuando R<sup>a</sup> representa H, hidrolizar un compuesto de la fórmula (XIV):



5

en donde Xc es un auxiliar quiral, en un solvente adecuado, a una temperatura entre 10°C y reflujo del solvente.

14. Una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo como se reivindica en la reivindicación 1, y un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
15. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo como se reivindica en la reivindicación 1, para empleo en terapia.
16. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo como se reivindica en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el empleo en terapia.

20

**TRADUCCION OFICIAL No. 2005-09-08-622**  
**DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES**

---

Yo, **KENNETH PETER BYASS**, Notario Público, que ejerce en 80/81 Wood Gate, Loughborough en el Condado de Leicestershire, Inglaterra, mediante el presente certifico que el documento adjunto ha sido firmado de acuerdo con las leyes inglesas por **MOYA CAFFREY, TOBIAS MOCHEL, BRIAN SPRINGTHORPE, CHRISTOPHER LUCKHURST y MATTHEW PERRY**, habiéndose ellos identificado ante mí a satisfacción mía.

**EN TESTIMONIO** de lo cual he colocado mi firma y sello de oficina este día 2 de agosto de dos mil cinco.

(firma: ilegible)  
Notario Público

**TRAPASO**

Legalización de un Traspaso, documento escrito en inglés y en español.

**APOSTILLA**

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

**Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte**

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte  
Este documento público
2. ha sido firmado Kenneth Peter Byass

TRADUCTORA OFICIAL  
... 2177/88 MIN JUSTICIA  
CAS  
NITA ESCOBAR DE TAMAYO

- 127
3. actuando como Notario Público
  4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Publico

**CERTIFICADO**

5. en Londres
6. el 19 de agosto de 2005
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. Número: **G784798**
9. Sello/Estampilla:  
Sello de la Oficina de Asuntos  
Exteriores y del Commonwealth
10. Firma: (ilegible)  
J. Cooper  
Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse 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 autentica. 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 9 de septiembre 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 MINISTERIO DE JUSTICIA  
*Anita Escobar de Tamayo*  
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

157420  
Anita Escobar/  
CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

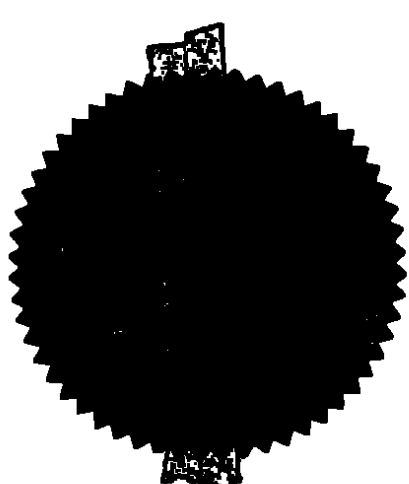
2005 SEP -9 P 12 20  
UOS  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

I, **KENNETH PETER BYASS**, Notary Public, practising at 80/81 Wood Gate, Loughborough in the County of Leicestershire, England, hereby certify that the annexed document has in accordance with English law been signed By **MOYA CAFFREY, TOBIAS MOCHEL, BRIAN SPRINGTHORPE, CHRISTOPHER LUCKHURST** and **MATTHEW PERRY** they having identified themselves to me to my satisfaction

**IN TESTIMONY** whereof I have hereunto set my hand and seal of office this 2nd day of August Two thousand and five



.....  
Notary Public



**APOSTILLE****(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)****UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND**

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

**This public document / Le présent acte public**

2. **Has been signed by**            **Kenneth Peter Byass**  
**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 19 August 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**            **G784798**

9. **Stamp:**  
**timbre:**

10. **Signature:**   **J. Cooper**


*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.**

130

ASSIGNMENT

The undersigned,

Moya CAFFREY  
Christopher LUCKHURST  
Tobias MOCHEL  
Matthew PERRY  
Brian SPRINGTHORPE

domiciled in

AstraZeneca R&D Charnwood, Bakewell Road,  
Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, United  
Kingdom  
(same address for all 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.

Moya Caffrey  
Moya CAFFREY

TMochel  
Tobias MOCHEL

BSP  
Brian SPRINGTHORPE

TRASPASO

abajo firmado

Moya CAFFREY  
Christopher LUCKHURST  
Tobias MOCHEL  
Matthew PERRY  
Brian SPRINGTHORPE

domiciliado en

AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road,  
Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, Reino  
Unido  
(misma dirección para todos los inventores)

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor  
de.

Compuestos Químicos

Declaramos asimismo que cedamos 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-15185 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.

CLH  
Christopher LUCKHURST

Matthew PERRY

**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] 39
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [x] 2

**COMPLETA** ☒ [x]

**INCOMPLETA** ☐ [ ]

**DISEÑO INDUSTRIAL** ☐ [ ]

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

**COMPLETA** ☐ [ ]

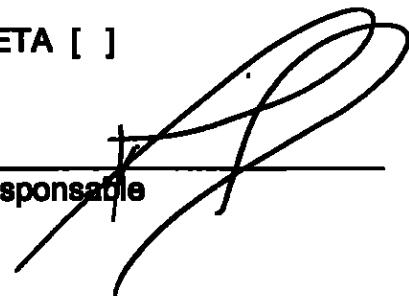
**INCOMPLETA** ☐ [ ]

**ESQUEMA DE TRAZADO** ☐ [ ]

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

**COMPLETA** ☐ [ ]

**INCOMPLETA** ☐ [ ]

Firma Responsable 

Fecha \_\_\_\_\_

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador: 3 82 08 40  
Fax: 350 52 20  
E-mail: [info@slc.gov.co](mailto:info@slc.gov.co)  
[www.slc.gov.co](http://www.slc.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

132

Folio 134

2020  
Bogotá DC

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

|             |                                   |                   |
|-------------|-----------------------------------|-------------------|
| REFERENCIA: | Radicación No.                    | 05 98396          |
|             | Solicitud Internacional           | PCT/SE2004/000489 |
|             | Fecha límite inicio fase Nacional | 01 - 11 - 2005    |
|             | Trámite                           | 011               |
|             | Evento                            | 379               |
|             | Actuación                         | 416               |
|             | Oficio No.                        | 1453              |
|             | 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

22 NOV. 2005

ALIX CESPEDÉS DE VERGEL  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

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](http://www.sic.gov.co) e-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
Bogotá D.C. - Colombia