



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATE NTE DE INVENC IÓN

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-28467

TITULO: DERIVADOS DE PIPERAZINA INHIBIDORES DE QUIMIOQUINAS Y
SU USO PARA TRATAR LA MIOCARDITIS..

CIP: A61K31/495, A61P9/04 .

SOLICITANTE: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Y TOKYO MEDICAL AND
DENTAL UNIVERSITY

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13342, Berlin Alemania, y 1-5-45 Yushima
Bunkyou-ku, Tokyo 113-8519, Japon

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ, Marzo 22 de 2006

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 06020467 00000000 Folios: 193
Fecha (AMD): 2006-03-22 17:24:02
Trámite : 011 PCT-PATENT 376 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL : 22-03-2006

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
y TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY
Dirección: Müllerstrasse 178, 13342, Berlin
Alemania, y 1-5-45 Yushima Bunkyo-ku,
Tokyo 113-8519, Japón
Nacionalidad o Domicilio: ALEMANA y JAPONESA
Lugar de Constitución: ALEMANIA y JAPON

Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Bta
TP 135.799

4

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/027343 Fecha Agosto 20, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/018642 Fecha Marzo 3, 2005

6

Título (54) DERIVADOS DE PIPERAZINA INHIBIDORES DE QUIMIOQUINAS Y SU
USO PARA TRATAR LA MIOCARDITIS.

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/495, A61P 9/04

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Agosto 22, 2003

(31) Número de Solicitud

60/497.380

9

Comprobante de pago No. 06- 21061

Fecha Marzo 16, 2006

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

Juan Raisbeck

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

3

SOLICITUD DE PATENTE PCT / US2004 / 027343

FUTAMATSU, Hideki
Park-well nishi shinnjukull-602
8-3-33, Nishi-shinjuku, Shin-juku-ku,
Tokyo 160-0023, Japón
de nacionalidad japonesa

ISOBE, Mitsuaki
1-37-19, Akatsutsumi, Seta-gaya-ku,
Tokyo 156-0044, Japón
de nacionalidad japonesa

KOGA, Noritaka
Mezonfuru-ru 201, 2-33-6, Itabashi, Itabshi-ku
Tokyo 173-0004, Japón
de nacionalidad japonesa

SUZUKI, Jun-ichi
Ka-sa grande Hongo 601, 2-38-6 Hongo Bunkyo-ku
Tokyo 113-0033, Japón
de nacionalidad japonesa

DOLE, William P.
65 Childers Lane,
Alamo, CA 94507, USA
de nacionalidad estadounidense

4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 06020467 00000000 Folios: 193
Fecha (AMB): 2006-03-22 17:24:02
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 21,061
FECHA : MARZO 16 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51156203	16/03/2006	3,953,000.00

***** CONCEPTO *****

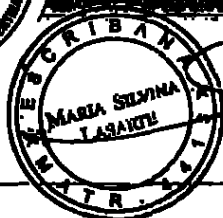
CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS



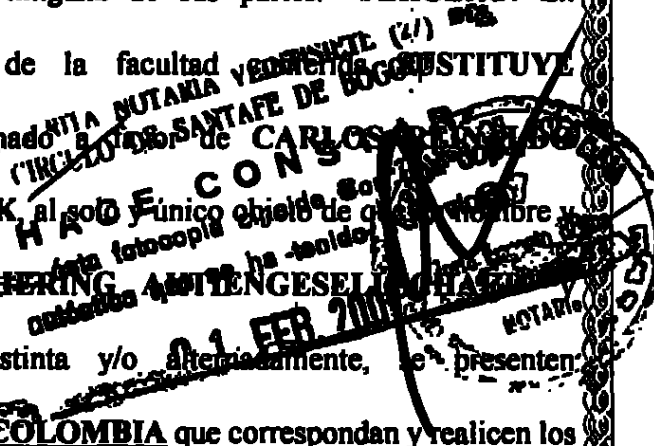
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



N 004947041

5
FOLIO 189.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CUARENTA Y
CINCO.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Gerardo a
favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro.- En la Ciudad Autónoma de Buenos
Aires, Capital de la República Argentina, el día VEINTITRES de JUNIO del año
DOS MIL CINCO, ante mi María Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del
Registro Notarial número 1788, COMPARECE: Gerardo MESSERER, argentino,
mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ana Reynolds, titular del
Documento Nacional de Identidad número 13.782.654, con domicilio especial en la
Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad, persona capaz y de mi
conocimiento personal, doy fe.- INTERVIENE: por su propio derecho.- Y
EXPRESA: PRIMERO: Que la Sociedad "SCHERING
AKTIENGESELLSCHAFT", con domicilio en Müllerstraße 178, 13353 Berlín,
Alemania, le confirió el día 7 de Abril de 2.005 en dicho país, un Poder, el cual
mediante escritura número 44, de fecha 22 de Junio de 2.005, otorgada ante mí, al
folio 186, protocolo corriente, de este Registro Notarial a mi cargo, fue incorporado y
transcripto al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo
pertinente transcribiré en la presente.- SEGUNDO: Manifiesta bajo juramento que el
referido poder invocado se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido
revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- TERCERO: En
consecuencia DICE: Que en uso de la facultad ^{VENIENTE (1)} ~~VENIENTE~~
PARCIALMENTE el poder mencionado ^{VENIENTE (1)} ~~VENIENTE~~
OLARTE y/o JAMES IAN RAISBECK, al solo y único objeto de que el nombre y
representación de la Sociedad "SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT" ^{VENIENTE (1)} ~~VENIENTE~~
actuando en forma individual, indistinta y/o ^{VENIENTE (1)} ~~VENIENTE~~
exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA que correspondan y realicen los

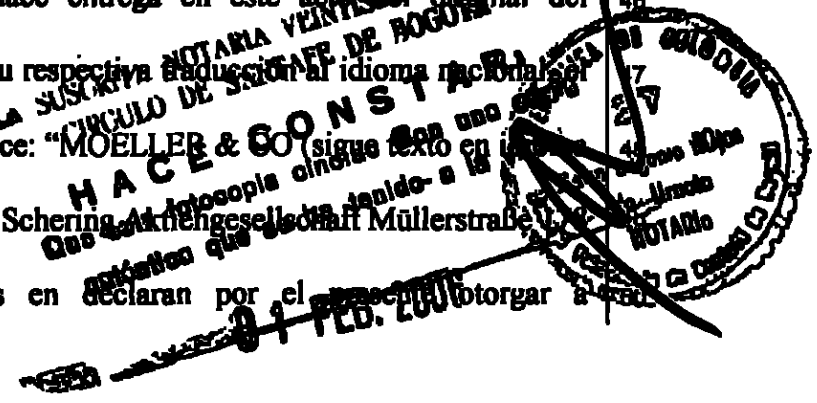




N 004947041

actos enumerados en el citado poder y con las facultades que surgen del mismo, el que
transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 186.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA
NÚMERO: CUARENTA Y CUATRO.-- En la Ciudad Autónoma de Buenos
Aires, Capital de la República Argentina, el día VEINTIDÓS de JUNIO del año DOS
MIL CINCO, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Gerardo
MESSERER, argentino, mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ana
Reynolds, titular del Documento Nacional de Identidad número 13.782.654, con
domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad,
persona capaz y de mi conocimiento personal, doy fe.- INTERVIENE: por su propio
derecho. Y EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo, del
PODER que le fuera conferido a su favor el día 7 de abril de 2.005, en Berlín,
Alemania, por la Sociedad "SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT", con domicilio
en Müllerstraße 178, 13353 Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde el
requiriente bajo juramento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de
poder cuya incorporación y transcripción a este protocolo solicita el compareciente, se
encuentra extendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en
idioma alemán, legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de
La Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por
la Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que el requirente tiene interés legítimo en
su solicitud.- En consecuencia, me hace entrega en este acto del original del
instrumento de poder relacionado con su respectiva adquisición al idioma nacional
que agrego a la presente y transcripto dice: "MOELLER & CO (sigue texto en
extranjero).- Poder Los abajo firmante/s Schering Aktiengesellschaft Müllerstraße
13353 Berlin, Germany domiciliados en declarar por el presente autorizar a

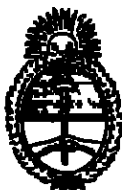
HACE CONSTAR
NOTARIA VEINTIDÓS DE JUNIO DEL AÑO DOS MIL CINCO
CIRCULO DE SELLADO DE BOGOM
MOELLER & CO
NOTARIO





~~N 004947042~~

GERARDO MESSERER poder general amplio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que correspondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de marcas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo efecto lo faculta para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier orden. Por otra parte, le confiere mandato para que en su nombre y representación puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o en el futuro tuvieran en, en Sudamerica, Centroamérica, con motivo de su nombre, marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales, contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposición u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, haciendo las protestas del caso e iniciando de nulidad. Al efecto, podrá presentarse con escritos, querrelas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier autoridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de cualquier especie, pedir nombramiento de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir a juicios verbales, declinar y interrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar



N. 004947042

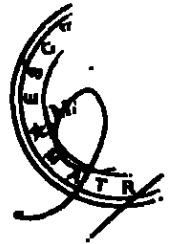
cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento,
pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de
sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en
general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este
mandato. Podrá asimismo substituir el presente poder en todo o en parte. Dado y
firmado en Berlín, 2005-04-07 Schering Aktiengesellschaft Corporate Patents ppa.
ppa. Hay dos firmas ilegibles Dr. Thomas Seuß Dr. Walter Klose".- ES COPIA FIEL,
doy fe.- En hoja adjunta consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el
poder, en idioma alemán, efectuada por el Notario de Alemania, Dimitri Rempen y en
hoja siguiente consta la legalización de la firma y sello del mencionado notario, en
idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de
1961) doy fe.- A continuación sigue la referida traducción de lo pertinente al idioma
nacional la que transcrita textualmente dice: "TRADUCCION PUBLICA (A
continuación de un PODER otorgado en idioma nacional por la Sociedad "Schering
Aktiengesellschaft", de Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, aparecen los
siguientes textos que traducidos dicen:).- La versión en inglés es para su información
únicamente.- Registro de Actas N° R 142/2005 - He advertido sobre la prohibición de
colaboración según el Artículo 3, Párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi
pregunta de que si existe alguna disposición previa en el sentido de dicha Norma, fue
contestada negativamente.- Certifico la autenticidad de las firmas trazadas por
los siguientes:- Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre de 1952, y del Dr.
Thomas Seuss, que nació el 17 de septiembre de 1963. Ambos de mi persona
conocimiento- ambos con domicilio comercial en 133501 Berlín, en la Potsdamerstrasse 133-135.
Al mismo tiempo doy fe, en base a que tuve a la vista en el día de hoy las actas del
Registro de Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, N° de

COPIA FIEL
SUSCRIPTA NOTARIAL
BOGOTÁ
HACE CONSTAR
que esta copia es una copia fiel
de lo que se ha visto en el día de hoy
FEB. 2006



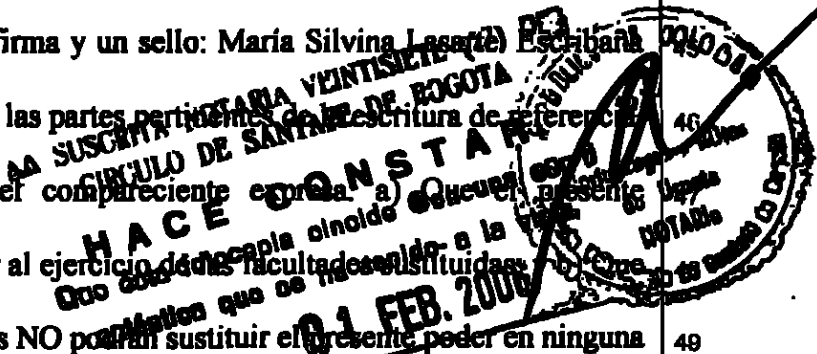
N 004947043

1 Acta HR B 283, que el Dr. Klose y el Dr. Seuss están autorizados en su carácter de
2 Mandatarios a representar a la Sociedad "Schering Aktiengesellschaft" de Berlín.-
3 Berlín, 7 de abril de 2005.- (Firma ilegible del Escribano, liquidación de derechos y
4 sello en oblea aplicado sobre precinto:) TRIBUNAL DE PRIMERA INSTANCIA DE
5 CHARLOTTENBURG - BERLÍN.- APOSTILLA- (Convención de La Haya del 5 de
6 octubre de 1961)- País: República Federal de Alemania.- Este Instrumento público fue
7 firmado por Dimitri Rempen, actuando en carácter de Escribano y lleva el sello del
8 Escribano.-Certificado en Berlín, el 28 de abril de 2005 por el Presidente del Tribunal
9 Regional de Berlín con el N° 9101 a E- F 1927/2005 - Sello (Hay un sello en oblea
10 sobre precinto:) PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL DE BERLIN- El
11 Funcionario autorizado (Firmado y aclarado:) Bünning - Juez Principal del Tribunal
12 Regional.- ES TRADUCCION FIEL de las partes pertinentes del documento de
13 referencia, que en los idiomas alemán e inglés, he tenido y he vertido al idioma
14 nacional, en Buenos Aires, el 19 de mayo de 2005.- Hay una firma ilegible y un sello
15 que dice: "Laura Thieberger Matrícula de Traductores. Alemán- Francés. Tomo II
16 Folio 254 (Cap.) Tomo III - 98- (La Plata). Inglés. Tomo III - Folio 14 (Cap.) Tomo
17 III - Folio 329 (La Plata) Colegio Traductores Públicos N° 173."- ES COPIA FIEL,
18 doy fe.- A continuación hay un sello que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES
19 PUBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización
20 N° T5-3258/05. Hay una firma ilegible y aclarada: Gustavo Adrián SIGALOFF"- En
21 el margen superior derecho hay un sello timbrador que dice: "COLEGIO DE
22 TRADUCTORES PÚBLICOS 24.5.05." LEGAD. DE SANTA FE DE BUENOS AIRES
23 UNIDAD N° 2." A continuación sigue la legalización de la firma de la traductora
24 traductora, ..., que dice: "N° 00824188. COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS
25 DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES. República Argentina. Leg. 20.305."



N 004947043

LEGALIZACIÓN. Por la presente el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS
DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el
artículo 10, inc. d) de la Ley 20.305, certifica únicamente que la firma y sello que
aparecen en la traducción adjunta, concuerdan con los correspondientes al Traductor
Publico: THIEBERGER, LAURA que obran en los registros de esta institución en el
folio tomo ALEMAN 254 2 INGLES 14 3 Buenos Aires, Legalización Número:
3258/2005/T5 Fecha: 24/05/05.- Hay una firma ilegible. Hay un sello que dice
Marcelo F. Sigaloff Encargado Dto. de Legalizaciones Colegio de Traductores
Públicos de la Ciudad de Buenos Aires.....- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este estado
el compareciente expresa que en la forma expresada deja INCORPORADO y
TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de
mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para el nombrado
apoderado.-.....- LEO esta escritura al compareciente, quien así la otorga y en prueba
de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- GERARDO MESSERER. Ante mí:
MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su
escritura matriz que pasó ante mí, al folio 186 del Registro Notarial número 1788, a
mi cargo. PARA EL APODERADO expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3)
sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número
N004823958 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su
otorgamiento, doy fe.". Sigue una firma y un sello: Maria Silvina Lasarte Escribana
Mat. 44.13.". ES COPIA FIEL, de las partes pertinentes de la escritura de referencia
doy fe.- CUARTO: Finalmente el compareciente expresa a) Que en el presente
otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de sus facultades o a la
los nombrados apoderados sustitutos NO podrán sustituir el presente poder en ninguna
de sus partes.- Yo, la Autorizante advierto al compareciente, a tenor de lo dispuesto en





DECRETO

N 004947044

1 el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número 404, respecto de los
2 alcances de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por
3 sí este instrumento.- LEO esta escritura al compareciente, quien así la otorga y en
4 prueba de conformidad la firma ante mí, doy fe.- GERARDO MESSERER. Ante mí:
5 MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su
6 escritura matriz que pasó ante mí, al folio 189 del Registro Notarial número 1788, a
7 mi cargo. PARA EL PODERDANTE. expido la presente PRIMERA COPIA en
8 cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número
9 N004947041 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su
10 otorgamiento, doy fe.-

11
12 *[Handwritten signature]*
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25



26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000
1001
1002
1003
1004
1005
1006
1007
1008
1009
1010
1011
1012
1013
1014
1015
1016
1017
1018
1019
1020
1021
1022
1023
1024
1025
1026
1027
1028
1029
1030
1031
1032
1033
1034
1035
1036
1037
1038
1039
1040
1041
1042
1043
1044
1045
1046
1047
1048
1049
1050
1051
1052
1053
1054
1055
1056
1057
1058
1059
1060
1061
1062
1063
1064
1065
1066
1067
1068
1069
1070
1071
1072
1073
1074
1075
1076
1077
1078
1079
1080
1081
1082
1083
1084
1085
1086
1087
1088
1089
1090
1091
1092
1093
1094
1095
1096
1097
1098
1099
1100
1101
1102
1103
1104
1105
1106
1107
1108
1109
1110
1111
1112
1113
1114
1115
1116
1117
1118
1119
1120
1121
1122
1123
1124
1125
1126
1127
1128
1129
1130
1131
1132
1133
1134
1135
1136
1137
1138
1139
1140
1141
1142
1143
1144
1145
1146
1147
1148
1149
1150
1151
1152
1153
1154
1155
1156
1157
1158
1159
1160
1161
1162
1163
1164
1165
1166
1167
1168
1169
1170
1171
1172
1173
1174
1175
1176
1177
1178
1179
1180
1181
1182
1183
1184
1185
1186
1187
1188
1189
1190
1191
1192
1193
1194
1195
1196
1197
1198
1199
1200
1201
1202
1203
1204
1205
1206
1207
1208
1209
1210
1211
1212
1213
1214
1215
1216
1217
1218
1219
1220
1221
1222
1223
1224
1225
1226
1227
1228
1229
1230
1231
1232
1233
1234
1235
1236
1237
1238
1239
1240
1241
1242
1243
1244
1245
1246
1247
1248
1249
1250
1251
1252
1253
1254
1255
1256
1257
1258
1259
1260
1261
1262
1263
1264
1265
1266
1267
1268
1269
1270
1271
1272
1273
1274
1275
1276
1277
1278
1279
1280
1281
1282
1283
1284
1285
1286
1287
1288
1289
1290
1291
1292
1293
1294
1295
1296
1297
1298
1299
1300
1301
1302
1303
1304
1305
1306
1307
1308
1309
1310
1311
1312
1313
1314
1315
1316
1317
1318
1319
1320
1321
1322
1323
1324
1325
1326
1327
1328
1329
1330
1331
1332
1333
1334
1335
1336
1337
1338
1339
1340
1341
1342
1343
1344
1345
1346
1347
1348
1349
1350
1351
1352
1353
1354
1355
1356
1357
1358
1359
1360
1361
1362
1363
1364
1365
1366
1367
1368
1369
1370
1371
1372
1373
1374
1375
1376
1377
1378
1379
1380
1381
1382
1383
1384
1385
1386
1387
1388
1389
1390
1391
1392
1393
1394
1395
1396
1397
1398
1399
1400
1401
1402
1403
1404
1405
1406
1407
1408
1409
1410
1411
1412
1413
1414
1415
1416
1417
1418
1419
1420
1421
1422
1423
1424
1425
1426
1427
1428
1429
1430
1431
1432
1433
1434
1435
1436
1437
1438
1439
1440
1441
1442
1443
1444
1445
1446
1447
1448
1449
1450
1451
1452
1453
1454
1455
1456
1457
1458
1459
1460
1461
1462
1463
1464
1465
1466
1467
1468
1469
1470
1471
1472
1473
1474
1475
1476
1477
1478
1479
1480
1481
1482
1483
1484
1485
1486
1487
1488
1489
1490
1491
1492
1493
1494
1495
1496
1497
1498
1499
1500
1501
1502
1503
1504
1505
1506
1507
1508
1509
1510
1511
1512
1513
1514
1515
1516
1517
1518
1519
1520
1521
1522
1523
1524
1525
1526
1527
1528
1529
1530
1531
1532
1533
1534
1535
1536
1537
1538
1539
1540
1541
1542
1543
1544
1545
1546
1547
1548
1549
1550
1551
1552
1553
1554
1555
1556
1557
1558
1559
1560
1561
1562
1563
1564
1565
1566
1567
1568
1569
1570
1571
1572
1573
1574
1575
1576
1577
1578
1579
1580
1581
1582
1583
1584
1585
1586
1587
1588
1589
1590
1591
1592
1593
1594
1595
1596
1597
1598
1599
1600
1601
1602
1603
1604
1605
1606
1607
1608
1609
1610
1611
1612
1613
1614
1615
1616
1617
1618
1619
1620
1621
1622
1623
1624
1625
1626
1627
1628
1629
1630
1631
1632
1633
1634
1635
1636
1637
1638
1639
1640
1641
1642
1643
1644
1645
1646
1647
1648
1649
1650
1651
1652
1653
1654
1655
1656
1657
1658
1659
1660
1661
1662
1663
1664
1665
1666
1667
1668
1669
1670
1671
1672
1673
1674
1675
1676
1677
1678
1679
1680
1681
1682
1683
1684
1685
1686
1687
1688
1689
1690
1691
1692
1693
1694
1695
1696
1697
1698
1699
1700
1701
1702
1703
1704
1705
1706
1707
1708
1709
1710
1711
1712
1713
1714
1715
1716
1717
1718
1719
1720
1721
1722
1723
1724
1725
1726
1727
1728
1729
1730
1731
1732
1733
1734
1735
1736
1737
1738
1739
1740
1741
1742
1743
1744
1745
1746
1747
1748
1749
1750
1751
1752
1753
1754
1755
1756
1757
1758
1759
1760
1761
1762
1763
1764
1765
1766
1767
1768
1769
1770
1771
1772
1773
1774
1775
1776
1777
1778
1779
1780
1781
1782
1783
1784
1785
1786
1787
1788
1789
1790
1791
1792
1793
1794
1795
1796
1797
1798
1799
1800
1801
1802
1803
1804
1805
1806
1807
1808
1809
1810
1811
1812
1813
1814
1815
1816
1817
1818
1819
1820
1821
1822
1823
1824
1825
1826
1827
1828
1829
1830
1831
1832
1833
1834
1835
1836
1837
1838
1839
1840
1841
1842
1843
1844
1845
1846
1847
1848
1849
1850
1851
1852
1853
1854
1855
1856
1857
1858
1859
1860
1861
1862
1863
1864
1865
1866
1867
1868
1869
1870
1871
1872
1873
1874
1875
1876
1877
1878
1879
1880
1881
1882
1883
1884
1885
1886
1887
1888
1889
1890
1891
1892
1893
1894
1895
1896
1897
1898
1899
1900
1901
1902
1903
1904
1905
1906
1907
1908
1909
1910
1911
1912
1913
1914
1915
1916
1917
1918
1919
1920
1921
1922
1923
1924
1925
1926
1927
1928
1929
1930
1931
1932
1933
1934
1935
1936
1937
1938
1939
1940
1941
1942
1943
1944
1945
1946
1947
1948
1949
1950
1951
1952
1953
1954
1955
1956
1957
1958
1959
1960
1961
1962
1963
1964
1965
1966
1967
1968
1969
1970
1971
1972
1973
1974
1975
1976
1977
1978
1979
1980
1981
1982
1983
1984
1985
1986
1987
1988
1989
1990
1991
1992
1993
1994
1995
1996
1997
1998
1999
2000
2001
2002
2003
2004
2005
2006
2007
2008
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015
2016
2017
2018
2019
2020
2021
2022
2023
2024
2025
2026
2027
2028
2029
2030
2031
2032
2033
2034
2035
2036
2037
2038
2039
2040
2041
2042
2043
2044
2045
2046
2047
2048
2049
2050
2051
2052
2053
2054
2055
2056
2057
2058
2059
2060
2061
2062
2063
2064
2065
2066
2067
2068
2069
2070
2071
2072
2073
2074
2075
2076
2077
2078
2079
2080
2081
2082
2083
2084
2085
2086
2087
2088
2089
2090
2091
2092
2093
2094
2095
2096
2097
2098
2099
2100
2101
2102
2103
2104
2105
2106
2107
2108
2109
2110
2111
2112
2113
2114
2115
2116
2117
2118
2119
2120
2121
2122
2123
2124
2125
2126
2127
2128
2129
2130
2131
2132
2133
2134
2135
2136
2137
2138
2139
2140
2141
2142
2143
2144
2145
2146
2147
2148
2149
2150
2151
2152
2153

050623226358



23/06/2005 14:48:41

050623035431



23/06/2005 14:48:49



N 004947044

AA SUSCRITA NOTARIA VEINTISIETE (27) DE
CIRCULO DE SANTAPE DE BOXITA

HACE CONSTAR:
Que esta fotocopia coincide con una copia
original que se ha tenido a la vista.

10.1 FEB. 2006



APOSTILLE

REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00037959

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por NESTOR ESTEBAN AZLOR

3. Quien actúa en calidad de LEGALIZADOR

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS

AIRES

BANOS

UDAD de

26 AIRES

LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

6. El día 23/06/2005

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 050623035431

9. Sello / Timbre



10. Firma

[Handwritten signature]

ESC. AUGUSTO M.A. ROSSI (A.)
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

SEMANA VEINTISIETE (17) DE
CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA
HACE CONSTAR
que esta fotocopia es una copia fiel del original
cualquier que se ha tenido en cuenta la ley 1306
01 FEB. 2006



L 006549485

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano **MARIA SILVINA LASARTE**.



presentes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° **050623226358/6**. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Jueves 23 de Junio de 2005

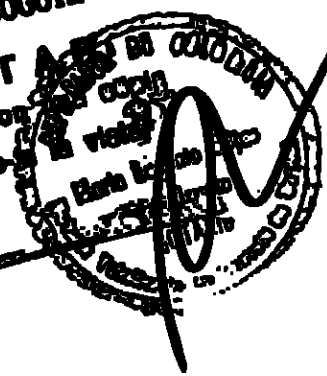
ESC. NESTOR ESTEBAN AZLOR
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZADOR

AL SEÑOR NESTOR ESTEBAN AZLOR (U)
CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTÁ

HACE CONSTAR

Que esta fotocopia coincide con el original
cualquier que se ha tenido en vista

01 FEB 2006



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 March 2005 (03.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/018642 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/495,
A61P 9/04

(21) International Application Number:
PCT/US2004/027343

(22) International Filing Date: 20 August 2004 (20.08.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/497,380 22 August 2003 (22.08.2003) US

(71) Applicants (for all designated States except US):
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
Muehlenstrasse 178, 13342 Berlin (DE). TOKYO MED-
ICAL AND DENTAL UNIVERSITY [JP/JP]; 1-5-45
Yushima Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FUTAMATSU,
Hideki [JP/JP]; Park-west nishi-shinjyuku-602, 8-3-33,
Nishi-shinjyuku, Shinjyuku-ku, Tokyo 160-0023 (JP).

ISOBE, Mitsunori [JP/JP]; 1-37-19, Akatsutsumi, Seta-
gaya-ku, Tokyo 156-0044 (JP). KOGA, Noritaka [JP/JP];
Mezonfuru-ru 201, 2-33-6, Itabashi, Itabashi-ku, Tokyo
173-0004 (JP). SUZUKI, Jun-ichi [JP/JP]; Ka-sa grande
Hongo 601, 2-38-6 Hongo Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033
(JP). DOLE, William, P. [US/US]; 65 Childers Lane,
Alamo, CA 94507 (US).

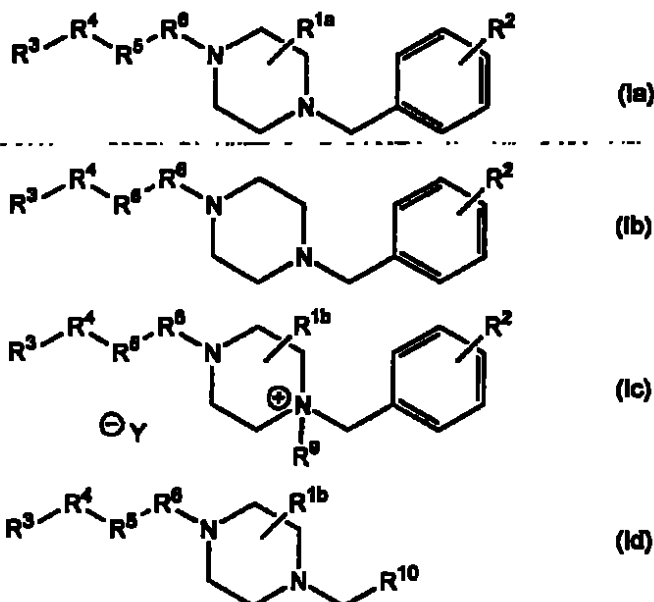
(74) Agent: HERMENA, Ronald, S.; Berlex Biosciences,
2600 Hilltop Drive, P.O. Box 4099, Richmond, CA 94804
(US).

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

[Continued on next page]

(54) Title: CHEMOKINE INHIBITING PIPERAZINE DERIVATIVES AND THEIR USE TO TREAT MYOCARDITIS



(57) Abstract: The present invention relates to piperazine derivatives of formulae Ia, Ib, Ic and Id and their use to treat myocarditis, where R^{1a}, R^{1b}, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹, R¹⁰ and Y are as defined herein.



ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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.

**CHEMOKINE INHIBITING PIPERAZINE DERIVATIVES
AND THEIR USE TO TREAT MYOCARDITIS**

This application claims the benefit of U.S. Provisional Application Serial No. 60/497,380,
5 filed August 22, 2003, which is incorporated herein in full by reference.

FIELD OF THE INVENTION

The present invention is directed to the use of piperazine derivatives to treat
myocarditis.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Myocarditis is an inflammatory process involving the heart often caused by an
infectious agent. In North America and Europe, viruses are the most common cause,
whereas in Central and South America, the parasitic protozoan *Trypanosoma cruzi* is
15 more common and accounts for the majority of cases of myocarditis worldwide. Virtually
any infectious agent can cause myocarditis. Other causes include drugs, toxins, allergic
reactions, and certain systemic diseases associated with vasculitis. While myocarditis
is an insidious process and is usually asymptomatic, it can result in heart failure and
postmortum studies suggest that myocarditis may account for up to 20% of cases of
20 sudden, unexpected death in young adults. Recent data has also further strengthened
the suspected causal link between viral myocarditis and later development of idiopathic
dilated cardiomyopathy.

Current understanding of the basic mechanisms of myocarditis derives largely
from experimental models in which mice are infected with a cardiotropic virus. The
25 primary mechanism for cardiac damage in myocarditis is thought to be a cell mediated
immunological reaction to antigens associated with the pathogenic agent itself or to
changes in the myocyte cell surface induced by the agent. Humoral autoimmunity has
also been shown to also be involved. The initial cellular response is characterized by
infiltration of natural killer cells and macrophages with subsequent release of pro-
30 inflammatory cytokines including interleukins 1 and 2, tumor necrosis factor and
interferon gamma. Later in the course of experimental myocarditis, cytotoxic T
lymphocytes can be found as well as B lymphocytes with production of anti-myocardial
antibodies.

Findings in patients with myocarditis further support immunologic mechanisms for the observed cardiac damage and subsequent development of heart failure. These include: an imbalance between cytotoxic and helper T cells; increased myocardial expression of major histocompatibility antigens in biopsy specimens; overexpression of cell adhesion molecules on myocytes; and circulating autoantibodies directed against myocardial proteins some of which cross react with viral antigens (molecular mimicry). The effects of the immune reaction in the heart will depend on whether the response is self limited resulting in effective clearance of the etiologic agent and repair of cardiac injury or whether the response is prolonged and exaggerated resulting in progressive myocyte necrosis, fibrosis and pathologic remodeling.

The clinical features of myocarditis are quite variable. Most patients with focal inflammation are relatively asymptomatic and may demonstrate only minor electrocardiographic abnormalities. Others with more extensive inflammation can present with ventricular dilatation and mild to moderate heart failure. A smaller subset of patients manifest rapidly progressive dilated cardiomyopathy and severe, fulminant heart failure. Still others will present with atrial or ventricular arrhythmias, or atrio-ventricular heart block.

Treatment of myocarditis is largely supportive and directed at the systemic manifestations of the disease. All patients with suspected myocarditis and signs and symptoms of heart failure should be hospitalized and treated in a unit equipped with continuous electrocardiographic monitoring. Treatment of heart failure includes use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors or receptor antagonists, and beta-blockers after initial patient stabilization. In patients with moderate to severe heart failure, supportive care may include use of parenteral inotropic and vasodilator drugs and possibly implantation of a temporary mechanical ventricular assist device.

Antiarrhythmic drugs may be needed to suppress serious atrial or ventricular arrhythmias and a pacemaker may be required in cases of complete heart block. Since the long term consequences of myocarditis are attributed to an exaggerated cellular and humoral immune reaction, immunosuppressive and anti-inflammatory drugs could be of benefit. While uncontrolled clinical studies of immunosuppressive agents supports such an approach, to date, placebo controlled trials of prednisone alone and in combination with cyclosporine and of intravenous immune globulin have failed to demonstrate a beneficial effect on ventricular function. It is hoped that better understanding of the etiologic agents and immune response in myocarditis will lead to more selective

alkoxyalkylcarbonyloxyalkyl, aralkoxyalkylcarbonyloxyalkyl, alkylcarbonyl,
 alkylcarbonylalkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, aralkylcarbonyl,
 aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl,
 monoarylamino carbonyl, monoaralkylaminocarbonyl, carboxyalkyl,
 5 alkoxycarbonylalkyl, aralkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl,
 monoalkylaminocarbonylalkyl, dialkylaminocarbonylalkyl,
 monoarylamino carbonylalkyl, monoaralkylaminocarbonylalkyl, arylsulfonyl,
 heterocyclyl and heterocyclylalkyl;

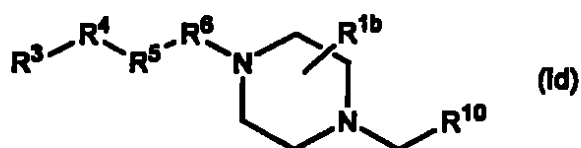
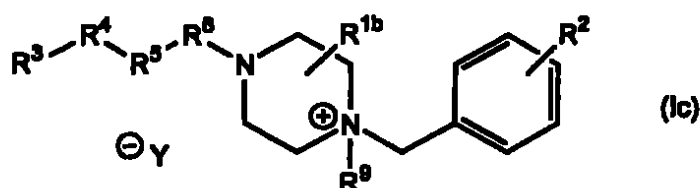
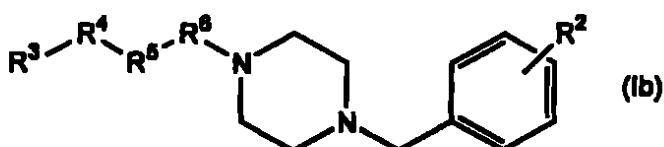
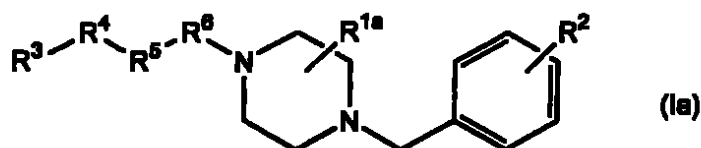
R^2 is one or more substituents independently selected from the group consisting of

10 hydrogen, hydroxy, hydroxysulfonyl, halo, alkyl, mercapto, mercaptoalkyl,
 alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylthioalkyl, alkylsulfinylalkyl,
 alkylsulfonylalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkyl, formyl, formylalkyl, nitro, nitroso,
 cyano, aralkoxy, haloalkoxy, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, (hydroxy)cycloalkylalkyl,
 cycloalkylamino, cycloalkylaminoalkyl, (cycloalkylalkyl)amino,
 (cycloalkylalkyl)aminoalkyl, cyanoalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, aralkenyl,
 hydroxyalkyl, (hydroxy)aralkyl, hydroxyalkylthioalkyl, hydroxyalkenyl,
 hydroxyalkynyl, alkoxyalkyl, (alkoxy)aralkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, amino,
 monoalkylamino, dialkylamino, monoarylamino, monoaralkylamino, aminoalkyl,
 monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, hydroxyalkylaminoalkyl,
 20 monoarylaminoalkyl, monoaralkylaminoalkyl, alkylcarbonylamino,
 (alkylcarbonyl)(alkyl)amino, alkylcarbonylaminoalkyl,
 (alkylcarbonyl)(alkyl)aminoalkyl, alkoxycarbonylamino,
 (alkoxycarbonyl)(alkyl)amino, alkoxycarbonylaminoalkyl,
 (alkoxycarbonyl)(alkyl)aminoalkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl,
 25 alkylcarbonyl, alkylcarbonylalkyl, arylcarbonyl, arylcarbonylalkyl, aralkylcarbonyl,
 aralkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aralkoxycarbonylalkyl,
 alkoxyalkylcarbonyloxyalkyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl,
 dialkylaminocarbonyl, monoarylamino carbonyl, monoaralkylaminocarbonyl,
 aminocarbonylalkyl, monoalkylaminocarbonylalkyl, dialkylaminocarbonylalkyl,
 30 monoarylamino carbonylalkyl, monoaralkylaminocarbonylalkyl, amidino,
 guanidino, ureido, monoalkylureido, dialkylureido, ureidoalkyl,
 monoalkylureidoalkyl, dialkylureidoalkyl, heterocyclyl and heterocyclylalkyl;

R^3 is a carbocyclic ring system substituted by one or more substituents independently
 selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, hydroxysulfonyl, halo,

pharmacologic approaches to prevent progressive heart failure and development of dilated cardiomyopathy in the near future.

Piperazine derivatives of formulae Ia, Ib, Ic and Id are disclosed in U.S. Patent No. 6,207,685 and WO 98/56771 (the entirety of each of these documents is incorporated herein by reference) as being useful as anti-inflammatory agents in view of their ability to inhibit chemokines, MIP-1 α and RANTES:



enantiomers, diastereomers and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein:

R^{1a} is one or more substituents independently selected from the group consisting of

oxo, halo, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylaminoalkyl,
 (cycloalkylalkyl)aminoalkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, aralkenyl,
 formyl, formylalkyl, hydroxyalkyl, hydroxyalkenyl, hydroxyalkynyl,
 (hydroxy)aralkyl, (hydroxy)cycloalkylalkyl, mercaptoalkyl, cyanoalkyl,
 haloalkylcarbonylaminoalkyl, (alkoxy)aralkyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl,
 aralkoxyalkyl, alkylthioalkyl, alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonylalkyl,
 hydroxyalkylthioalkyl, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl,
 monoaryl aminoalkyl, monoaralkylaminoalkyl, alkylcarbonylaminoalkyl,
 (alkylcarbonyl)(alkyl)aminoalkyl, azidoalkyl, ureidoalkyl, monoalkylureidoalkyl,
 dialkylureidoalkyl, (alkoxycarbonylalkyl)ureidoalkyl, alkoxycarbonylaminoalkyl,
 hydroxyalkylaminoalkyl, aryloxyalkylcarbonyloxyalkyl,

14

alkyl, mercapto, mercaptoalkyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, alkylthioalkyl, alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonylalkyl, alkoxy, hydroxyalkoxy, aryloxy, haloalkyl, formyl, formylalkyl, nitro, nitroso, cyano, aralkoxy, haloalkoxy, aminoalkoxy, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, (hydroxy)cycloalkylalkyl, cycloalkylamino, cycloalkylaminoalkyl, cyanoalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, aralkenyl, hydroxyalkyl, (hydroxy)aralkyl, (monoalkylamino)aralkyl, (hydroxyalkyl)hioalkyl, hydroxyalkenyl, hydroxyalkynyl, alkoxyalkyl, (alkoxy)aralkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, monoarylamino, monoaralkylamino, aminoalkylamino, heterocyclylamino, (cycloalkylalkyl)amino, alkylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, alkenylcarbonylamino, cycloalkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, heterocyclylcarbonylamino, haloalkylcarbonylamino, alkoxyalkylcarbonylamino, alkoxycarbonylalkylcarbonylamino, (alkylcarbonyl)(alkyl)amino, (alkoxycarbonyl)(alkyl)amino, alkylsulfonylamino, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, hydroxyalkylaminoalkyl, monoarylaminoalkyl, monoaralkylaminoalkyl, alkylcarbonylaminoalkyl, arylcarbonylaminoalkyl, (alkylcarbonyl)(alkyl)aminoalkyl, (cycloalkylalkyl)aminoalkyl, alkoxycarbonylaminoalkyl, alkoxycarbonylalkylcarbonylaminoalkyl, (alkoxycarbonyl)(alkyl)aminoalkyl, alkylsulfonylaminoalkyl, (alkylsulfonyl)(alkyl)aminoalkyl, arylsulfonylaminoalkyl, (arylulfonyl)(alkyl)aminoalkyl, heterocyclylaminoalkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, (hydroxyalkoxy)carbonyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aralkoxycarbonylalkyl, alkoxyalkylcarbonyloxyalkyl, dialkylaminocarbonyloxyalkyl, alkylcarbonylalkyl, arylcarbonylalkyl, aralkylcarbonylalkyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, monoarylaminoaminocarbonyl, monoaralkylaminocarbonyl, (aminocarbonylalkyl)aminocarbonyl, (monoalkylaminocarbonylalkyl)aminocarbonyl, (carboxyalkyl)aminocarbonyl, (alkoxycarbonylalkyl)aminocarbonyl, (aminoalkyl)aminocarbonyl, (hydroxyalkyl)aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, monoalkylaminocarbonylalkyl, dialkylaminocarbonylalkyl, monoarylaminoaminocarbonylalkyl, monoaralkylaminocarbonylalkyl, amidino, hydroxyamidino, guanidino, ureido, monoalkylureido, monoarylureido, monoaralkylureido, monohaloalkylureido, (monoalkyl)(monoaryl)ureido, dialkylureido, diarylureido,

(haloalkylcarbonyl)ureido, ureidoalkyl, monoalkylureidoalkyl, dialkylureidoalkyl, monoarylureidoalkyl, monoaralkylureidoalkyl, monohaloalkylureidoalkyl, (haloalkyl)(alkyl)ureidoalkyl, (alkoxycarbonylalkyl)ureidoalkyl, glycinamido, monoalkylglycinamido, aminocarbonylglycinamido, (alkoxyalkylcarbonyl)glycinamido, (aminocarbonyl)(alkyl)glycinamido, (alkoxycarbonylalkylcarbonyl)(alkyl)glycinamido, (alkoxycarbonylaminoalkylcarbonyl)glycinamido, arylcarbonylglycinamido, (arylcarbonyl)(alkyl)glycinamido, (monoaralkylaminocarbonyl)glycinamido, (monoaralkylaminocarbonyl)(alkyl)glycinamido, (monoarylaminocarbonyl)glycinamido, (monoarylaminocarbonyl)(alkyl)glycinamido, glycinamidoalkyl, alaninamido, monoalkylalaninamido, alaninamidoalkyl, heterocyclyl and heterocyclylalkyl;

or R^3 is a heterocyclic ring system substituted by one or more substituents

independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halo, alkyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, alkoxy, hydroxyalkoxy, haloalkyl, formyl, nitro, cyano, haloalkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, monoarylamino, monoaralkylamino, alkylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, alkenylcarbonylamino, cycloalkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, haloalkylcarbonylamino, alkoxyalkylcarbonylamino, alkoxycarbonylalkylcarbonylamino, (alkylcarbonyl)(alkyl)amino, (alkoxycarbonyl)(alkyl)amino, alkylsulfonylamino, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, alkylcarbonylaminoalkyl, arylcarbonylaminoalkyl, (alkylcarbonyl)(alkyl)aminoalkyl, alkoxycarbonylaminoalkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, monoarylaminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, monoalkylaminocarbonylalkyl, dialkylaminocarbonylalkyl, monoarylaminocarbonylalkyl, guanidino, ureido, monoalkylureido, ureidoalkyl, monoalkylureidoalkyl, and glycinamido;

R^4 is -O-, -N(R^7)-, -C(R^8)₂- or a bond;

R^5 is an alkylene chain or an alkylidene chain, or, if R^4 is a bond, R^5 is an alkylidene chain optionally substituted by aryl or -N(R^7)₂;

R^6 is -C(O)-, -C(S)-, -CH₂- or a bond;

each R⁷ is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonylalkyl, aralkylcarbonyl, aralkylcarbonylalkyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, and alkoxy carbonyl; and

each R⁸ is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, hydroxy, alkoxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, alkylcarbonylamino, cycloalkylcarbonylamino, cycloalkylalkylcarbonylamino, alkoxy carbonylamino, alkylsulfonylamino, arylcarbonylamino, alkoxy carbonylalkylcarbonylamino, (alkylcarbonyl)(alkyl)amino, aralkylcarbonylamino, (aralkylcarbonyl)(alkyl)amino, alkylcarbonylaminoalkyl, cycloalkylcarbonylaminoalkyl, alkoxy carbonylaminoalkyl, (alkylcarbonyl)(alkyl)aminoalkyl, aralkylcarbonylaminoalkyl, heterocyclylcarbonylaminoalkyl, (aralkylcarbonyl)(alkyl)aminoalkyl, arylsulfonylamino, alkylsulfonylaminoalkyl, ureido, monoalkylureido, monohaloalkylureido, dialkylureido, ureidoalkyl, monoalkylureidoalkyl, dialkylureidoalkyl, monohaloalkylureidoalkyl, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkyl, alkoxy carbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, monoalkylaminocarbonylalkyl, and dialkylaminocarbonylalkyl;

Y is a pharmaceutically acceptable counterion:

R^{1b} is one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, oxo, halo, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylaminoalkyl, (cycloalkylalkyl)aminoalkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, aralkenyl, formyl, formylalkyl, hydroxyalkyl, hydroxyalkenyl, hydroxyalkynyl,

~~(hydroxy)aralkyl, (hydroxy)cycloalkylalkyl, mercaptoalkyl, cyanoalkyl,~~

haloalkylcarbonylaminoalkyl, (alkoxy)aralkyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl,

aralkoxyalkyl, alkylthioalkyl, alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonylalkyl,

hydroxyalkylthioalkyl, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl,

monoarylaminoalkyl, monoaralkylaminoalkyl, alkylcarbonylaminoalkyl,

(alkylcarbonyl)(alkyl)aminoalkyl, azidoalkyl, ureidoalkyl, monoalkylureidoalkyl,

dialkylureidoalkyl, (alkoxy carbonylalkyl)ureidoalkyl, alkoxy carbonylaminoalkyl,

hydroxyalkylaminoalkyl, aryloxyalkylcarbonyloxyalkyl,

alkoxyalkylcarbonyloxyalkyl, aralkoxyalkylcarbonyloxyalkyl, alkylcarbonyl,

alkylcarbonylalkyl, carboxy, alkoxy carbonyl, aralkoxy carbonyl, aralkylcarbonyl,

aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl,
monoarylaminocarbonyl, monoaralkylaminocarbonyl, carboxyalkyl,
alkoxycarbonylalkyl, aralkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl,
monoalkylaminocarbonylalkyl, dialkylaminocarbonylalkyl,
5 monoarylaminocarbonylalkyl, monoaralkylaminocarbonylalkyl, arylsulfonyl,
heterocyclyl and heterocyclylalkyl; and

R^9 is alkyl, aralkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, carboxyalkyl,
alkoxycarbonylalkyl, alkylcarbonylalkyl, alkylcarbonylaminoalkyl,
aminocarbonylalkyl, monoalkylaminocarbonylalkyl, dialkylaminocarbonylalkyl,
10 heterocyclylalkyl, or cycloalkylalkyl;

R^{10} is a heterocyclyl optionally substituted by one or more substituents selected from
the group consisting of hydroxy, mercapto, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl,
phenylalkyl, phenylalkenyl, alkoxy, phenoxy, phenylalkoxy, haloalkyl, haloalkoxy,
formyl, nitro, cyano, amidino, cycloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, phenoxyalkyl,
15 phenylalkoxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, monophenylamino,
monophenylalkylamino, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl,
monophenylaminoalkyl, monophenylalkylaminoalkyl, carboxy, alkoxycarbonyl,
phenylcarbonyl, benzylcarbonyl, alkylcarbonyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl,
aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl,
20 phenylaminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, monoalkylaminocarbonylalkyl,
dialkylaminocarbonylalkyl, ureido, monoalkylureido, monophenylureido, and
monobenzylureido;

provided that when R^4 is $-N(R^7)-$, R^3 can not be a heterocyclic ring system containing 4-
8 members consisting of carbon atoms and only one nitrogen atom.

25 Compounds of formulae Ia, Ib, Ic and Id are disclosed in U.S. Patent No.
6,207,665 and WO 98/56771 as being useful in treating various inflammatory disorders
including multiple sclerosis, leukoencephalopathy, encephalomyelitis, Alzheimer's
disease, Guillian-Barre syndrome, acute cell-mediated renal transplant rejection,
allograft rejection, rheumatoid arthritis, atherosclerosis, uricaria, angioderma, allergic
30 conjunctivitis, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis, drug or insect sting allergy or
systemic anaphylaxis.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

We have discovered that compounds of formulae Ia, Ib, Ic and Id are useful in treating myocarditis.

Definitions

As used in the specification and appended claims, unless specified to the contrary, the following terms have the meaning indicated:

"Alkyl" refers to a straight or branched chain monovalent or divalent radical consisting solely of carbon and hydrogen, containing no unsaturation and having from one to eight carbon atoms, *e.g.*, methyl, ethyl, *n*-propyl, 1-methylethyl (*iso*-propyl), *n*-butyl, *n*-pentyl, 1,1-dimethylethyl (*t*-butyl), *n*-heptyl, and the like.

"Alkylcarbonyl" refer to a radical of the formula $-C(O)-R_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, acetyl, ethylcarbonyl, *n*-propylcarbonyl, and the like.

"Alkylcarbonylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-C(O)-R_b$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, (acetyl)methyl, 2-(acetyl)ethyl, 4-(ethylcarbonyl)butyl, and the like.

"Alkylcarbonylamino" refers to a radical of the formula $-N(H)-C(O)-R_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, acetylamino, ethylcarbonylamino, *n*-propylcarbonylamino, and the like.

"(Alkylcarbonyl)(alkyl)amino" refers to a radical of the formula $-N(R_a)-C(O)-R_b$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, *N*-methyl-*N*-acetylamino, *N*-ethyl-*N*-(ethylcarbonyl)amino, and the like.

"Alkylcarbonylaminoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-N(H)C(O)-R_b$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, acetylaminomethyl, 2-(acetylamino)ethyl, 4-(ethylcarbonylamino)butyl, and the like.

"(Alkylcarbonyl)(alkyl)aminoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-N(R_b)-C(O)-R_c$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, *e.g.*, (*N*-methyl-*N*-acetylamino)methyl, 2-(*N*-ethyl-*N*-(ethylcarbonyl)amino)propyl, and the like.

"Alkylthio" refers to a radical of the formula $-S-R_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, methylthio, ethylthio, *n*-propylthio, and the like.

"Alkylsulfinyl" refers to a radical of the formula $-S(O)R_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, methylsulfinyl, ethylsulfinyl, *n*-propylsulfinyl, and the like.

"Alkylsulfonyl" refers to a radical of the formula $-S(O)_2R_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above, e.g., methylsulfonyl, ethylsulfonyl, *n*-propylsulfonyl, and the like.

"Alkylthioalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-S-R_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, e.g., methylthiomethyl, 2-methylthioethyl, 2-ethylthiopropyl, and the like.

"Alkylsulfinylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-S(O)-R_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, e.g., methylsulfinylmethyl, 2-methylsulfinylethyl, 2-ethylsulfinylpropyl, and the like.

"Alkylsulfonylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-S(O)_2-R_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, e.g., methylsulfonylmethyl, 2-methylsulfonylethyl, 2-ethylsulfonylpropyl, and the like.

"Alkylsulfonylamino" refers to a radical of the formula $-N(H)-S(O)_2-R_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above, e.g., methylsulfonylamino, ethylsulfonylamino, *iso*-propylsulfonylamino, and the like.

"Alkylsulfonylaminoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-N(H)-S(O)_2-R_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, e.g., methylsulfonylaminomethyl, 2-(ethylsulfonylamino)ethyl, 3-(*iso*-propylsulfonylamino)propyl, and the like.

"(Alkylsulfonyl)(alkyl)aminoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-N(R_a)-S(O)_2-R_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, e.g., (methylsulfonyl)(methyl)aminomethyl, 2-((ethylsulfonyl)(methyl)amino)ethyl, 3-((*iso*-propylsulfonyl)(ethyl)amino)propyl, and the like.

"Alkenyl" refers to a straight or branched chain monovalent or divalent radical consisting solely of carbon and hydrogen, containing at least one double bond and having from two to eight carbon atoms, e.g., ethenyl, prop-1-enyl, but-1-enyl, pent-1-enyl, penta-1,4-dienyl, and the like.

"Alkenylcarbonylamino" refers to a radical of the formula $-N(H)-C(O)-R_c$ where R_c is an alkenyl radical as defined above, e.g., ethenylcarbonylamino, prop-2-enylcarbonylamino, but-2-enylcarbonylamino, and the like.

"Alkynyl" refers to a straight or branched chain monovalent or divalent radical consisting solely of carbon and hydrogen, containing at least one triple bond and having from two to eight carbon atoms, e.g., ethynyl, prop-1-ynyl, but-1-ynyl, pent-1-ynyl, pent-3-ynyl, and the like.

"Alkoxy" refers to a radical of the formula $-OR_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above, e.g., methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, 1-methylethoxy (*iso*-propoxy), *n*-butoxy, *n*-pentoxy, 1,1-dimethylethoxy (*t*-butoxy), and the like.

"Alkoxy carbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)OR_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above, e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *n*-propoxycarbonyl, and the like.

"Alkoxy carbonyl alkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-C(O)OR_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, e.g., methoxycarbonylmethyl, 2-(ethoxycarbonyl)ethyl, 2-(methoxycarbonyl)propyl, and the like.

"Alkoxy alkyl carbonyloxy alkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-OC(O)-R_a-OR_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, e.g., methoxymethyl carbonyloxymethyl, 2-(2-(2-(ethoxy)ethyl carbonyloxy)ethyl)ethyl, 2-(3-(2-(ethoxy)ethyl carbonyloxy)propyl)ethyl, and the like.

"Alkoxy carbonyl amino" refers to a radical of the formula $-N(H)-C(O)-OR_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above, e.g., methoxycarbonyl amino, ethoxycarbonyl amino, isopropoxycarbonyl amino, and the like.

"(Alkoxy carbonyl)(alkyl) amino" refers to a radical of the formula $-N(R_a)(C(O)OR_a)$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, e.g., *N*-methyl-*N*-methoxycarbonyl amino, *N*-ethyl-*N*-ethoxycarbonyl amino, and the like.

"Alkoxy carbonyl amino alkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-N(H)-C(O)-OR_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, e.g., methoxycarbonyl aminomethyl, 2-(ethoxycarbonyl amino)ethyl, isopropoxycarbonyl aminomethyl, and the like.

"(Alkoxy carbonyl)(alkyl) amino alkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-N(R_a)(C(O)OR_a)$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, e.g., *N*-methyl-*N*-methoxycarbonyl aminomethyl, 2-(*N*-ethyl-*N*-ethoxycarbonyl amino)ethyl, and the like.

"(Alkoxy) aralkyl" refers to an aralkyl radical wherein the alkyl group therein is substituted by an alkoxy radical as defined above, e.g., 2-phenyl-1-methoxyethyl, phenyl(methoxy)methyl, and the like.

"Alkoxy alkyl carbonyl amino" refers to a radical of the formula $-N(H)-C(O)-R_a-O-R_a$ where each R_a is an alkyl radical as defined above, e.g., methoxymethyl carbonyl amino, ethoxyethyl carbonyl amino, methoxyethyl carbonyl amino, and the like.

"Alkoxyalkylalkylcarbonylamino" refers to a radical of the formula $-N(H)-C(O)-R_a-C(O)OR_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, e.g., ethoxycarbonylmethylcarbonylamino, methoxycarbonylmethylcarbonylamino, (2-ethoxycarbonylethyl)carbonylamino, (2-methoxycarbonylethyl)carbonylamino, and the like.

"Alkoxyalkylalkylcarbonylaminoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-N(H)-C(O)-R_a-C(O)OR_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, e.g., ethoxycarbonylmethylcarbonylaminomethyl, 2-(methoxycarbonylmethylcarbonylamino)ethyl, 1-((2-ethoxycarbonylethyl)carbonylamino)ethyl, (2-methoxycarbonylethyl)carbonylaminomethyl, and the like.

"(Alkoxyalkylalkyl)aminocarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)-N(H)-R_a-C(O)-OR_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, e.g., (methoxycarbonylmethyl)aminocarbonyl, (2-(ethoxycarbonyl)ethyl)aminocarbonyl, (1-(methoxycarbonyl)ethyl)aminocarbonyl, and the like.

"(Alkoxyalkylalkyl)ureidoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-N(H)-C(O)-N(H)-R_a-C(O)-OR_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above and where the nitrogen to which $-R_a-C(O)-OR_a$ is attached is indicated as "N", e.g., (ethoxycarbonylmethyl)ureidomethyl, (2-(ethoxycarbonyl)ethyl)ureidomethyl, 2-((2-(ethoxycarbonyl)ethyl)ureido)ethyl, and the like.

"(Alkoxyalkylalkylcarbonyl)(alkyl)glycinamido" refers to a radical of the formula $-N(H)-C(O)-CH_2-N(R_a)-C(O)-R_a-C(O)-OR_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, e.g.,

(methoxycarbonylmethylcarbonyl)(methyl)glycinamido, ((2-ethoxycarbonylethyl)carbonyl)(ethyl)glycinamido, and the like.

"(Alkoxyalkylcarbonyl)glycinamido" refers to a radical of the formula $-N(H)-C(O)-CH_2-N(H)-C(O)-R_a-O-R_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, e.g., (methoxyacetyl)glycinamido, (ethoxyacetyl)glycinamido, and the like.

"Alkylene chain" refers to straight or branched chain divalent radical consisting solely of carbonyl and hydrogen, containing no unsaturation and having from one to eight carbon atoms, e.g., methylene, ethylene, propylene, *n*-butylene, and the like.

18

"Alkylidene chain" refers to a straight or branched chain unsaturated divalent radical consisting solely of carbon and hydrogen atoms, having from one to eight carbon atoms, wherein the unsaturation is present only as double bonds and wherein a double bond can exist between the first carbon of the chain and the rest of the molecule, *e.g.*, ethylidene, propylidene, *n*-butylidene, and the like.

"Amino" refers to the radical -NH_2 .

"Aminoalkyl" refers to a radical of the formula $\text{-R}_a\text{NH}_2$ where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, aminomethyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, 2-aminopropyl, and the like.

"Aminoalkylamino" refers to a radical of the formula $\text{-N(H)-R}_a\text{-NH}_2$ where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, aminomethylamino, (2-aminoethyl)amino, (2-aminopropyl)amino, and the like.

"Aminoalkoxy" refers to a radical of a formula $\text{-OR}_a\text{-NH}_2$ where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, aminomethoxy, 2-aminoethoxy, 3-aminopropoxy, 2-aminopropoxy, 4-aminobutoxy, and the like.

"Aminocarbonyl" refers to the radical -C(O)NH_2 .

"Aminocarbonylglycinamido" refers to a radical of the formula $\text{-N(H)-C(O)-CH}_2\text{-N(H)-C(O)-NH}_2$.

"(Aminocarbonyl)(alkyl)glycinamido" refers to a radical of the formula $\text{-N(H)-C(O)-CH}_2\text{-N(R}_a\text{)-C(O)-NH}_2$ where R_a is an alkyl radical as defined above and where the nitrogen with the R_a substituent is designated as "*N*", *e.g.*, (aminocarbonyl)(*N*'-methyl)glycinamido, (aminocarbonyl)(*N*'-ethyl)glycinamido, and the like.

"Aminocarbonylalkyl" refers to a radical of the formula $\text{-R}_a\text{-C(O)NH}_2$ where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, aminocarbonylmethyl, 2-(aminocarbonyl)ethyl, 2-(aminocarbonyl)propyl, and the like.

"(Aminocarbonylalkyl)aminocarbonyl" refers to a radical of the formula $\text{-C(O)-N(H)-R}_a\text{-C(O)-NH}_2$ where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, (aminocarbonylmethyl)aminocarbonyl, (2-aminocarbonylethyl)aminocarbonyl, (1-aminocarbonylethyl)aminocarbonyl, and the like.

"(Aminoalkyl)aminocarbonyl" refers to a radical of the formula $\text{-C(O)-N(H)-R}_a\text{-NH}_2$ where R_a is an alkyl radical as defined above, *e.g.*, (aminomethyl)aminocarbonyl, (2-aminoethyl)aminocarbonyl, (1-aminoethyl)aminocarbonyl, and the like.

"Amidino" refers to the radical -C(NH)NH_2 .

"Aryl" refers to a phenyl or naphthyl radical. Unless stated otherwise specifically in the specification, the term "aryl" or the prefix "ar-" (such as in "aralkyl") is meant to include aryl radicals optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, mercapto, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, phenylalkyl, phenylalkenyl, alkoxy, phenoxy, phenylalkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, formyl, nitro, cyano, amidino, cycloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, phenoxyalkyl, phenylalkoxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, monophenylamino, monophenylalkylamino, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, monophenylaminoalkyl, monophenylalkylaminoalkyl, alkylcarbonyl, carboxy, alkoxycarbonyl, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, monoalkylaminocarbonylalkyl, dialkylaminocarbonylalkyl, as defined herein.

"Arylcarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)R_b$ where R_b is an aryl radical as defined above, e.g., phenylcarbonyl and naphthalen-2-ylcarbonyl, and the like.

"Arylcarbonylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_aC(O)R_b$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_b is an aryl radical as defined above, e.g., phenylcarbonylmethyl, 2-(phenylcarbonyl)ethyl, 3-(naphthalen-2-ylcarbonyl)propyl, and the like.

"Arylcarbonylaminoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_aN(H)C(O)R_b$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_b is an aryl radical as defined above, e.g., (4-methoxyphenyl)carbonylaminomethyl, 2-((4-fluorophenyl)carbonylamino)ethyl, 1-((4-chlorophenyl)carbonylamino)ethyl, and the like.

"Arylsulfonyl" refers to a radical of the formula $-S(O)_2R_b$ where R_b is an aryl radical as defined above, e.g., phenylsulfonyl, (4-chlorophenyl)sulfonyl, (3-nitrophenyl)sulfonyl, and the like.

"Arylsulfonylamino" refers to a radical of the formula $-N(H)S(O)_2R_b$ where R_b is an aryl radical as defined above, e.g., phenylsulfonylamino, (4-chlorophenyl)sulfonylamino, (4-fluorophenyl)sulfonylamino, (3-nitrophenyl)sulfonylamino, and the like.

"Arylsulfonylaminoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_aN(H)S(O)_2R_b$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_b is an aryl radical as defined above, e.g., phenylsulfonylaminomethyl, (4-chlorophenyl)sulfonylaminomethyl, 2-((4-fluorophenyl)sulfonylamino)ethyl, 1-((3-nitrophenyl)sulfonylamino)ethyl, and the like.

"(Arylsulfonyl)(alkyl)aminoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-N(R_a)-S(O)_2-R_b$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above and R_b is an aryl radical as defined above, e.g., (phenylsulfonyl)(methyl)aminomethyl, ((4-chlorophenyl)sulfonyl)(ethyl)aminomethyl, 2-(((4-fluorophenyl)sulfonyl)(methyl)amino)ethyl, 1-(((3-nitrophenyl)sulfonyl)(ethyl)amino)ethyl, and the like.

"(Alkoxycarbonylaminoalkylcarbonyl)glycinamido" refers to a radical of the formula $-N(H)-C(O)-CH_2-N(H)-C(O)-N(H)-C(O)-OR_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above, e.g., (ethoxycarbonylaminoalkylcarbonyl)glycinamido, (methoxycarbonylaminoalkylcarbonyl)glycinamido, and the like.

"Arylcarbonyl glycinamido" refers to a radical of the formula $-N(H)-C(O)-CH_2-N(H)-C(O)-R_b$ where R_b is an aryl radical as defined above, e.g., phenylcarbonyl glycinamido, (4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)carbonyl glycinamido, (4-fluorophenyl)carbonyl glycinamido, and the like.

"(Arylcarbonyl)(alkyl)glycinamido" refers to a radical of the formula $-N(H)-C(O)-CH_2-N(R_a)-C(O)-R_b$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_b is an aryl radical as defined above and the nitrogen to which the R_a radical is attached is designated as "N", e.g., (phenylcarbonyl)(N'-methyl)glycinamido, ((4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)carbonyl)(N'-ethyl)glycinamido, ((4-fluorophenyl)carbonyl)(N'-methyl)glycinamido, and the like.

"Aralkyl" refers to a radical of the formula $-R_aR_b$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_b is an aryl radical as defined above, e.g., benzyl, and the like.

"Aralkylcarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)-R_d$ where R_d is an aralkyl radical as defined above, e.g., benzylcarbonyl, 1-(phenyl)ethylcarbonyl, and the like.

"Aralkylcarbonylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_aC(O)R_d$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_d is an aralkyl radical as defined above, e.g., benzylcarbonylmethyl, 2-(1-(phenyl)ethylcarbonyl)ethyl, and the like.

"Aralkenyl" refers to a radical of the formula $-R_cR_b$ where R_b is an aryl radical as defined above and R_c is an alkenyl radical as defined above, e.g., 3-phenylpropylid-1-enyl, and the like.

"Aryloxy" refers to a radical of the formula $-OR_b$ where R_b is an aryl radical as defined above, e.g., phenoxy and naphthoxy, and the like.

"Aralkoxycarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)OR_d$ where R_d is an aralkyl radical as defined above, e.g., benzyloxycarbonyl, and the like.

"Aralkoxycarbonylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_aC(O)OR_d$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_d is an aralkyl radical as defined above, e.g., benzyloxycarbonylmethyl, 2-(benzyloxycarbonyl)ethyl, 3-((naphthalen-2-yl)oxy)carbonyl)propyl, and the like.

5 "Aryloxyalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-OR_b$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_b is an aryl radical as defined above, e.g., phenoxymethyl, 2-(phenoxy)ethyl, 3-(phenoxy)propyl, and the like.

10 "Aryloxyalkylcarbonyloxyalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-OC(O)-R_b-OR_c$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above and R_b is an aryl radical as defined above, e.g., phenoxymethylcarbonyloxymethyl, (2-phenoxyethyl)carbonyloxymethyl, 3-((2-phenoxyethyl)carbonyloxy)propyl, and the like.

"Aralkoxy" refers to a radical of the formula $-OR_d$ where R_d is an aralkyl radical as defined above, e.g., benzyloxy, and the like.

15 "Aralkoxyalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-OR_d$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_d is an aralkyl radical as defined above, e.g., benzyloxymethyl, 2-phenylethoxymethyl, and the like.

20 "Aralkoxyalkylcarbonyloxyalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-OC(O)-R_b-OR_d$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above and R_d is an aralkyl radical as defined above, e.g., benzyloxymethylcarbonyloxymethyl, (2-phenyl)ethoxymethyl-carbonyloxymethyl, 2-((2-phenyl)ethoxymethyl)carbonyloxy)ethyl, and the like.

"Alkoxyalkyl" refers to a radical of the formula $-R_aOR_b$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, e.g., methoxyethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, propoxyethyl, and the like.

25 "Alaninamido" refers to a radical of the formula $-N(H)-C(O)-C(CH_3)H-NH_2$.

"Alaninamidoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-N(H)-C(O)-C(CH_3)H-NH_2$ where R_a is an alkyl radical as defined above, e.g., alaninamidomethyl, 2-(alaninamido)ethyl, 1-(alaninamido)ethyl, 3-(alaninamido)propyl, and the like.

30 "Azidoalkyl" refers to radical of the formula $-R_a-N_3$ where R_a is an alkyl radical as defined above, e.g., 2-azidoethyl, 3-azidopropyl, 2-azidopropyl, 4-azidobutyl, and the like.

"Benzyl" refers to a radical of the formula $-CH_2-R_h$ where R_h is a phenyl radical optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of

hydroxy, halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, alkenyl, nitro, cyano, amino, monoalkylamino, dialkylamino, alkylcarbonyl, carboxy, alkoxycarbonyl, and aminocarbonyl.

"Benzylcarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)-CH_2-R_h$ where R_h is a phenyl radical as defined above, e.g., (4-methoxybenzyl)carbonyl, (3-fluorobenzyl)carbonyl, and the like.

"Carboxy" refers to the radical $-C(O)OH$.

"Carboxyalkyl" refers to the radical of the formula $-R_a-C(O)OH$ where R_a is an alkyl radical as defined above, e.g., carboxymethyl, 2-carboxyethyl, 3-carboxypropyl, and the like.

"(Carboxyalkyl)aminocarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)-N(H)-R_a-C(O)OH$ where R_a is an alkyl radical as defined above, e.g., (carboxymethyl)aminocarbonyl, (2-carboxyethyl)aminocarbonyl, (1-carboxyethyl)aminocarbonyl, and the like.

"Carbocyclic ring system" refers to a stable 3- to 15-membered ring radical consisting solely of carbon and hydrogen atoms. For purposes of this invention, the carbocyclic ring system radical may be a monocyclic, bicyclic or tricyclic ring system, and may include fused or bridged ring systems, and the ring system may be partially or fully saturated or aromatic, and the carbon atoms in the ring system may be optionally oxidized. Examples of such carbocyclic ring system radicals include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclohexyl, norbornane, norbornene, adamantyl, bicyclo[2.2.2]octane, phenyl, naphthyl, indenyl, azulenyl, fluorenyl, anthracenyl, and the like.

"Cycloalkyl" refers to a stable 3- to 10-membered monocyclic or bicyclic radical which is saturated, and which consist solely of carbon and hydrogen atoms, e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclobutyl, cyclohexyl, decalyl and the like. Unless otherwise stated specifically in the specification, the term "cycloalkyl" is meant to include cycloalkyl radicals which are optionally substituted by one or more substituents independently selected from the group consisting of alkyl, halo, hydroxy, amino, nitro, alkoxy, carboxy, phenyl and alkoxycarbonyl.

"Cycloalkylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-R_b$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_b is a cycloalkyl radical as defined above, e.g., cyclopropylmethyl, 2-cyclobutylethyl, 3-cyclohexylpropyl, and the like.

"Cycloalkylamino" refers to a radical of the formula $-N(H)-R_6$ where R_6 is a cycloalkyl radical as defined above, e.g., cyclopropylamino, cyclobutylamino, cyclohexylamino, and the like.

"Cycloalkylaminoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_7-N(H)-R_6$ where R_7 is an alkyl radical as defined above and R_6 is a cycloalkyl radical as defined above, e.g., cyclopropylaminomethyl, 2-(cyclobutylamino)ethyl, cyclohexylaminomethyl, and the like.

"(Cycloalkylalkyl)amino" refers to a radical of the formula $-N(H)-R_7-R_6$ where R_7 is an alkyl radical as defined above and R_6 is a cycloalkyl radical as defined above, e.g., (cyclopropylmethyl)amino, (2-cyclobutylethyl)amino, (3-cyclohexylpropyl)amino, and the like.

"(Cycloalkylalkyl)aminoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_7-N(H)-R_8-R_6$ where each R_7 is independently an alkyl radical as defined above and R_6 is a cycloalkyl radical as defined above, e.g., (cyclopropylmethyl)aminomethyl, 2-((2-cyclobutylethyl)amino)ethyl, (3-cyclohexylpropyl)aminomethyl, and the like.

"Cycloalkylcarbonylamino" refers to a radical of the formula $-C(O)-N(H)-R_6$ where R_6 is a cycloalkyl radical as defined above, e.g., cyclopropylcarbonylamino, (2-phenylcyclopropyl)carbonylamino, cyclohexylcarbonylamino, 4-cyanodecalinylcarbonylamino, cyclopentylcarbonylamino, and the like.

"Cycloalkylcarbonylaminoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_7-C(O)-N(H)-R_6$ where R_7 is an alkyl radical as defined above and R_6 is a cycloalkyl radical as defined above, e.g., cyclopropylcarbonylaminomethyl, 2-((2-phenylcyclopropyl)carbonylamino)ethyl, 1-(cyclohexylcarbonylamino)ethyl, (3-phenylcyclopentyl)carbonylaminomethyl, and the like.

"Cycloalkylalkylcarbonylamino" refers to a radical of the formula $-C(O)-N(H)-R_7-R_6$ where R_7 is an alkyl radical as defined above and R_6 is a cycloalkyl radical as defined above, e.g., (cyclopropylmethyl)carbonylamino, ((2-phenylcyclopropyl)methyl)carbonylamino, (2-cyclohexylethyl)carbonylamino, (1-cyclohexylethyl)carbonylamino, and the like.

"Cyano" refers to the radical $-CN$.

"Cyanoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_8CN$ where R_8 is an alkyl radical as defined above, cyanomethyl, 2-(cyano)ethyl, 3-(cyano)propyl, and the like.

"DMF" refers to *N,N*-dimethylformamide.

"DMSO" refers to dimethylsulfoxide.

"Dialkylamino" refers to a radical of the formula $-N(R_a)R_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, e.g., dimethylamino, methylethylamino, diethylamino, dipropylamino, ethylpropylamino, and the like.

"Dialkylaminoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-N(R_a)R_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, e.g., dimethylaminomethyl, methylethylaminomethyl, 2-diethylaminoethyl, 3-dipropylaminopropyl, and the like.

"Dialkylaminocarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)N(R_a)R_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, e.g., dimethylaminocarbonyl, methylethylaminocarbonyl, diethylaminocarbonyl, dipropylaminocarbonyl, ethylpropylaminocarbonyl, and the like.

"Dialkylaminocarbonylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-C(O)N(R_a)R_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, e.g., dimethylaminocarbonylmethyl, 2-(methylethylaminocarbonyl)ethyl, 3-(diethylaminocarbonyl)propyl, 2-(dipropylaminocarbonyl)propyl, and the like.

"Dialkylaminocarbonyloxyalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-O-C(O)-N(R_a)R_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, e.g., dimethylaminocarbonyloxymethyl, 2-(methylethylaminocarbonyloxy)ethyl, 3-(diethylaminocarbonyloxy)propyl, 2-(dipropylaminocarbonyloxy)propyl, and the like.

"Dialkylureido" refers to a radical of the formula $-N(H)-C(O)-N(R_a)(R_a)$ or a radical of the formula $-N(R_a)-C(O)-N(R_a)H$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above and the attaching nitrogen is designated as "N" and the other nitrogen is designated as "N'", e.g., N',N'-di(methyl)ureido, N'-methyl-N'-ethylureido, N',N'-di(ethyl)ureido, N',N'-di(propyl)ureido, N-methyl-N'-ethylureido, and the like.

"Diarylureido" refers to a radical of the formula $-N(H)-C(O)-N(R_b)(R_b)$ or a radical of the formula $-N(R_b)-C(O)-N(R_b)H$ where each R_b is independently an aryl radical as defined above and the attaching nitrogen is designated as "N" and the other nitrogen is designated as "N'", e.g., N',N'-di(phenyl)ureido, N'-phenyl-N'-(3-nitro)phenylureido, N',N'-di(4-methoxyphenyl)ureido, N',N'-di(4-chlorophenyl)ureido, N-4-chlorophenyl-N'-(3-chlorophenyl)ureido and the like.

"Dialkylureidoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-N(H)-C(O)-N(R_a)(R_a)$ or a radical of the formula $-R_a-N(R_a)-C(O)-N(R_a)H$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above and the attached nitrogen is designated as "N" and the other nitrogen is designated as "N'", e.g., N',N'-di(methyl)ureidomethyl, 2-(N'-methyl-N'-

ethylureido)ethyl, 1-(*N'*,*N'*-di(ethyl)ureido)ethyl, 3-(*N'*,*N'*-di(propyl)ureido)propyl, 2-(*N*-methyl-*N'*-ethylureido)ethyl, and the like.

"Formyl" refers to the radical -C(O)H.

"Formylalkyl" refers to a radical -R_a-C(O)H where R_a is an alkyl radical as defined above, e.g., formylmethyl, 2-(formyl)ethyl, 3-(formyl)propyl, and the like.

"Glycinamido" refers to a radical of the formula -N(H)-C(O)-CH₂-NH₂.

"Glycinamidoalkyl" refers to a radical of the formula -R_a-N(H)-C(O)-CH₂-NH₂ where R_a is an alkyl radical as defined above, e.g., glycinamidomethyl, 2-(glycinamido)ethyl, 1-(glycinamido)ethyl, 3-(glycinamido)propyl, and the like.

"Guanidino" refers to the radical -N(H)-C(NH)-NH₂.

"Halo" refers to bromo, chloro, iodo or fluoro.

"Haloalkyl" refers to an alkyl radical, as defined above, that is substituted by one or more halo radicals, as defined above, e.g., trifluoromethyl, difluoromethyl, trichloromethyl, 2-trifluoroethyl, 1-fluoromethyl-2-fluoroethyl, 3-bromo-2-fluoropropyl, 1-bromomethyl-2-bromoethyl, and the like.

"Haloalkoxy" refers to a radical of the formula -OR_f where R_f is an haloalkyl radical as defined above, e.g., trifluoromethoxy, difluoromethoxy, trichloromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, 1-fluoromethyl-2-fluoroethoxy, 3-bromo-2-fluoropropoxy, 1-bromomethyl-2-bromoethoxy, and the like.

"Haloalkylcarbonylamino" refers to a radical of the formula -N(H)-C(O)-R_f where R_f is an haloalkyl radical as defined above, e.g., trifluoromethylcarbonylamino, trifluoromethylcarbonylamino, 2-bromoethylcarbonylamino, and the like.

"(Haloalkylcarbonyl)ureido" refers to a radical of the formula -N(H)-C(O)-N(H)-C(O)-R_f where R_f is a haloalkyl radical as defined above, e.g.,

~~(trichloromethylcarbonyl)ureido, (3-fluoropropylcarbonyl)ureido, and the like.~~

"(Haloalkyl)(alkyl)ureidoalkyl" refers to a radical of the formula -R_a-N(R_a)-C(O)-N(H)-R_f or a radical of the formula -R_a-N(R_f)-C(O)-N(H)-R_a or a radical of the formula -R_a-N(H)-C(O)-N(R_a)R_f where each R_a is independently an alkyl radical as defined above and R_f is an haloalkyl radical as defined above and terminal nitrogen is designated as "*N*" and the other nitrogen is designated as "*N'*", e.g., *N'*-(2-chloroethyl)-*N*-(methyl)ureidomethyl, and 2-(*N'*-(2-chloroethyl)-*N*-(methyl)ureido)ethyl, and the like.

"Haloalkylcarbonylaminoalkyl" refers to a radical of the formula -R_a-N(H)-C(O)-R_f where R_a is an alkyl radical as defined above and R_f is an haloalkyl radical as defined

above, e.g., trifluoromethylcarbonylaminomethyl, 2-(trifluoromethylcarbonylamino)ethyl, and the like.

"Hydroxy" refers to the radical -OH.

"Hydroxyalkyl" refers to a alkyl radical as defined above that is substituted by a hydroxy radical, e.g., hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 4-hydroxybutyl, 3-hydroxybutyl, and the like.

"(Hydroxyalkyl)aminocarbonyl" refers to a radical of the formula -C(O)-N(H)-R_a-OH where R_a is an alkyl radical as defined above, e.g., hydroxymethylaminocarbonyl, (2-hydroxyethyl)aminocarbonyl, (1-hydroxyethyl)aminocarbonyl, and the like.

"Hydroxyalkoxy" refers to a radical of the formula -OR_a-OH where R_a is an alkyl radical as defined above, e.g., 2-hydroxyethoxy, 2-hydroxypropoxy, 4-hydroxybutoxy, 3-hydroxybutoxy, and the like.

"(Hydroxyalkoxy)carbonyl" refers to a radical of the formula -C(O)-OR_a-OH where R_a is an alkyl radical as defined above, e.g., (2-hydroxyethoxy)carbonyl, (2-hydroxypropoxy)carbonyl, (4-hydroxybutoxy)carbonyl, (3-hydroxybutoxy)carbonyl, and the like.

"(Hydroxy)aralkyl" refers to an aralkyl radical as defined above wherein the alkyl radical therein is substituted by a hydroxy radical, e.g., (phenyl)(hydroxy)methyl, 2-phenyl-1-hydroxyethyl, 2-phenyl-3-hydroxypropyl, and the like.

"(Hydroxyalkylthio)alkyl" refers to an alkylthioalkyl radical as defined above that is substituted by an hydroxy radical, e.g., 2-hydroxyethylthiomethyl, 2-(hydroxymethylthio)ethyl, and the like.

"Hydroxyalkenyl" refers to an alkenyl radical as defined above that is substituted by a hydroxy radical, e.g., 3-hydroxyprop-1-enyl, 4-hydroxybut-1-enyl,

4-hydroxypent-1-enyl, 5-hydroxypenta-1,3-dienyl, and the like.

"Hydroxyalkynyl" refers to an alkynyl radical as defined above that is substituted by a hydroxy radical, e.g., 3-hydroxyprop-ynyl, 4-hydroxypent-2-ynyl, 1-hydroxybut-3-ynyl, and the like.

"(Hydroxy)cycloalkylalkyl" refers to a radical of the formula -R_a(OH)-R_b where R_a is an alkyl radical as defined above and R_b is a cycloalkyl radical as defined above and where the OH radical is a substituent on any carbon of the R_a radical, e.g., 2-cyclopropyl-1-hydroxyethyl, (4-hydroxycyclohexyl)methyl, and the like.

"Hydroxyalkylaminoalkyl" refers to a monoalkylaminoalkyl radical as defined below that is substituted by a hydroxy radical, e.g., 2-hydroxyethylaminomethyl, 2-(3-hydroxypropylamino)ethyl, and the like.

"Hydroxyamidino" refers to a radical of the formula $-C(NH_2)=NOH$.

5 "Heterocyclic ring system" refers to a stable 3- to 15-membered ring radical which consists of carbon atoms and from one to five heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur. For purposes of this invention, the heterocyclic ring system radical may be a monocyclic, bicyclic or tricyclic ring system, which may include fused or bridged ring systems; and the nitrogen, carbon or sulfur
10 atoms in the heterocyclic ring system radical may be optionally oxidized; the nitrogen atom may be optionally quaternized; and the heterocyclic ring system may be partially or fully saturated or aromatic. The heterocyclic ring system may be attached to the main structure at any heteroatom or carbon atom which results in the creation of a stable compound. Examples of such heterocyclic radicals include, but are not limited to,
15 azepinyl, acridinyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzopyranyl, benzopyranonyl, benzofuranyl, benzofuranonyl, benzothieryl, carbazolyl, cinnolyl, decahydroisoquinolyl, dioxolanyl, furanyl, isothiazolyl, quinuclidinyl, imidazolyl, imidazolynyl, imidazolidinyl, isothiazolidinyl, indolyl, isoindolyl, indolynyl, isoindolynyl, indanyl, indolizynyl, isoxazolyl, isoxazolidinyl, morpholynyl, naphthyridinyl, oxadiazolyl,
20 octahydroindolyl, octahydroisoindolyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxoazepinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, 4-piperidonyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, pyrazolidinyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, quinazolynyl, quinoxalinyl, quinolynyl, quinuclidinyl, isoquinolynyl, thiazolyl, thiazolidinyl,
25 thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, tetrahydrofuryl, triazinyl, tetrahydropyranyl, thienyl, thiamorpholynyl, thiamorpholynyl sulfoxide, and thiamorpholynyl sulfone.

"Heterocyclyl" refers to a heterocyclic ring system as defined above. Unless stated otherwise specifically in the specification, the term "heterocyclyl" is meant to include a heterocyclic ring system as defined above which is optionally substituted by
30 one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, mercapto, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, phenylalkyl, phenylalkenyl, alkoxy, phenoxy, phenylalkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, formyl, nitro, cyano, amidino, cycloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, phenoxyalkyl, phenylalkoxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, monophenylamino, monophenylalkylamino, aminoalkyl,

monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, monophenylaminoalkyl, monophenylalkylaminoalkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, phenylcarbonyl, benzylcarbonyl, alkylcarbonyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, phenylaminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, monoalkylaminocarbonylalkyl, dialkylaminocarbonylalkyl, ureido, monoalkylureido, monophenylureido, monobenzylureido, as defined herein.

"Heterocyclalkyl" refers to a radical of the formula $-R_aR_b$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_b is a heterocycl radical as defined above, e.g., indolylmethyl or imidazolylmethyl, and the like.

"Heterocyclamino" refers to a radical of the formula $-N(H)-R_b$ where R_b is a heterocycl radical as defined above, e.g., oxazol-2-ylamino; piperidin-4-ylamino, and the like.

"Heterocyclaminoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-N(H)-R_b$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_b is a heterocycl radical as defined above, e.g., oxazol-2-ylaminomethyl, 2-(oxazol-2-ylamino)ethyl, piperidin-4-ylaminomethyl, 2-(piperidin-4-ylamino)ethyl, and the like.

"Heterocyclcarbonylamino" refers to a radical of the formula $-N(H)-C(O)-R_b$ where R_b is a heterocycl radical as defined above, e.g., piperidin-4-ylcarbonylamino, furan-2-ylcarbonylamino, morpholin-4-ylcarbonylamino, and the like.

"Heterocyclcarbonylaminoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-N(H)-C(O)-R_b$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_b is a heterocycl radical as defined above, e.g., piperidin-4-ylcarbonylaminomethyl, 2-(furan-2-ylcarbonylamino)ethyl, 1-(morpholin-4-ylcarbonylamino)ethyl, and the like.

"Mercapto" refers to the radical $-SH$.

"Mercaptoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-SH$ where R_a is an alkyl radical as defined above, e.g., mercaptomethyl, 2-mercaptoethyl, 3-mercaptopropyl, 2-mercaptobutyl and the like.

"Monoalkylamino" refers to a radical of the formula $-N(H)R_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above, e.g., methylamino, ethylamino, propylamino, and the like.

"Monoalkylaminoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-N(H)R_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, e.g., methylaminomethyl, ethylaminomethyl, 2-(propylamino)ethyl, and the like.

"(Monoalkylamino)aralkyl" refers to a radical of the formula $-R_d-N(H)R_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_d is an aralkyl radical as defined above, e.g.,

(methylamino)(phenyl)methyl, 1-(ethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl, 2-(isopropylamino)-3-(3-chlorophenyl)propyl, and the like.

"Monoarylamino" refers to a radical of the formula $-N(H)R_b$ where R_b is an aryl radical as defined above, e.g., phenylamino, (4-methoxyphenyl)amino, (3,4,5-trimethoxyphenyl)amino and the like.

"Monoarylaminoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-N(H)R_b$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_b is an aryl radical as defined above, e.g., phenylaminomethyl, 2-((4-methoxyphenyl)amino)ethyl, 3-((3,4,5-trimethoxyphenyl)amino)propyl, and the like.

"Monoaralkylamino" refers to a radical of the formula $-N(H)R_d$ where R_d is an aralkyl radical as defined above, e.g., benzylamino, (3,4,5-trimethoxybenzyl)amino, (4-chlorobenzyl)amino, and the like.

"Monoaralkylaminoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-N(H)R_d$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_d is an aralkyl radical as defined above, e.g., benzylaminomethyl, (3-phenylpropyl)aminomethyl, 2-(benzylamino)ethyl, and the like.

"Monoalkylaminocarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)N(H)R_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above, e.g., methylaminocarbonyl, ethylaminocarbonyl, propylaminocarbonyl, and the like.

"Monoalkylaminocarbonylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-C(O)N(H)R_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, e.g., methylaminocarbonylmethyl, 2-(ethylaminocarbonyl)ethyl, 3-(propylaminocarbonyl)propyl, and the like.

"Monoarylaminoalkyl" refers to a radical of the formula $-C(O)N(H)R_b$ where R_b is an aryl radical as defined above, e.g., phenylaminocarbonyl, (3,4,5-

~~tris(trifluoromethoxy)phenyl)-aminocarbonyl, (4-chlorophenyl)aminocarbonyl, and the like.~~

"Monoarylaminoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-C(O)N(H)R_b$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_b is an aryl radical as defined above, e.g., phenylaminocarbonylmethyl, 2-((4-chlorophenyl)aminocarbonyl)ethyl, 3-((3,4,5-trimethoxyphenyl)aminocarbonyl)propyl, and the like.

"Monoaralkylaminocarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)N(H)R_d$ where R_d is an aralkyl radical as defined above, e.g., benzylaminocarbonyl, (3,4,5-tris(trifluoromethoxy)benzyl)-aminocarbonyl, (4-chlorobenzyl)aminocarbonyl, and the like.

"Monoaralkylaminocarbonylalkyl" refers to a radical of the formula -

$R_a-C(O)N(H)R_d$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_d is an aralkyl radical as defined above, e.g., benzylaminocarbonylmethyl, 2-((4-chlorobenzyl)aminocarbonyl)ethyl, 3-((3,4,5-trimethoxybenzyl)aminocarbonyl)propyl, and the like.

"(Monoalkylaminocarbonylalkyl)aminocarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)-N(H)-R_a-C(O)-N(H)R_a$ where each R_a is independently an alkyl radical as defined above, e.g., (methylaminocarbonylmethyl)aminocarbonyl, (2-(methylaminocarbonyl)ethyl)aminocarbonyl, (1-(ethylaminocarbonyl)ethyl)aminocarbonyl, and the like.

"Monoalkylalaninamido" refers to radical of the formula $-N(H)-C(O)-C(CH_3)H-N(H)R_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above and the attached nitrogen is designated as "N" and the other nitrogen (having the R_a substituent) is designated as "N'", e.g., N'-methylalaninimido, N'-ethylalaninimido, and the like.

"Monoalkylglycinamido" refers to a radical of the formula $-N(H)-C(O)-CH_2-N(H)R_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above and the attaching nitrogen is designated as "N" and the other nitrogen (having the R_a substituent) is designated as "N'", e.g., N'-methylglycinamido, N'-ethylglycinamido, and the like.

"(Monoarylamino carbonyl)glycinamido" refers to a radical of the formula $-N(H)-C(O)-CH_2-N(H)-C(O)-N(H)R_b$ where R_b is an aryl radical as defined above, e.g., ((4-phenoxyphenyl)aminocarbonyl)glycinamido, ((4-chlorophenyl)aminocarbonyl)glycinamido, (phenylaminocarbonyl)glycinamido, and the like.

"(Monoarylamino carbonyl)(alkyl)glycinamido" refers to a radical of the formula $-N(H)-C(O)-CH_2-N(R_a)-C(O)-N(H)R_b$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_b is an aryl radical as defined above and the nitrogen to which R_a is attached is designated as "N'", e.g., ((4-phenoxyphenyl)aminocarbonyl)(N'-methyl)glycinamido, ((4-chlorophenyl)aminocarbonyl)(N'-ethyl)glycinamido, (phenylaminocarbonyl)(N'-methyl)glycinamido, and the like.

"(Monoaralkylaminocarbonyl)glycinamido" refers to a radical of the formula $-N(H)-C(O)-CH_2-N(H)-C(O)-N(H)R_d$ where R_d is an aralkyl radical as defined above, e.g., ((4-phenoxybenzyl)aminocarbonyl)glycinamido,

((4-chlorobenzyl)aminocarbonyl)glycinamido, (benzylaminocarbonyl)glycinamido, and the like.

"(Monoaralkylaminocarbonyl)(alkyl)glycinamido" refers to a radical of the formula $-N(H)-C(O)-CH_2-N(R_a)-C(O)-N(H)R_d$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_d is an aralkyl radical as defined above and the nitrogen to which the R_a is attached is designated as "N", e.g., ((4-phenoxybenzyl)aminocarbonyl)(N'-methyl)glycinamido, ((4-chlorobenzyl)aminocarbonyl)(N'-ethyl)glycinamido, (benzylaminocarbonyl)(N'-methyl)glycinamido, and the like.

"Monoalkylureido" refers to a radical of the formula $-N(H)-C(O)-N(H)R_a$ or a radical of the formula $-N(R_a)-C(O)-NH_2$ where R_a is an alkyl radical as defined above and the attaching nitrogen is designated as "N" and the other nitrogen is designated as "N'", e.g., N'-methylureido, N'-ethylureido, N'-propylureido, N-methylureido, N-ethylureido, N-propylureido, and the like.

"Monophenylureido" refers to a radical of the formula $-N(H)-C(O)-N(H)R_h$ where R_h is a phenyl radical as defined above, and the attaching nitrogen is designated as "N" and the other nitrogen is designated as "N'", e.g., N'-phenylureido, N'-(4-nitrophenyl)ureido, N'-(3-chlorophenyl)ureido, and the like.

"Monobenzylureido" refers to a radical of the formula $-N(H)-C(O)-N(H)-CH_2-R_h$ where R_h is a phenyl radical as defined above, and the attaching nitrogen is designated as "N" and the other nitrogen is designated as "N'", e.g., N'-benzylureido, N'-(4-nitrobenzyl)ureido, N'-(3-chlorobenzyl)ureido, and the like.

"Monohaloalkylureido" refers to a radical of the formula $-N(H)-C(O)-N(H)R_f$ or a radical of the formula $-N(R_f)-C(O)-NH_2$ where R_f is a haloalkyl radical as defined above and the attaching nitrogen is designated as "N" and the other nitrogen is designated as "N'", e.g., N'-chloromethylureido, N'-(2,2-difluoroethyl)ureido, N'-(3-chloropropyl)ureido, N-(trifluoromethyl)ureido, N-(pentafluoroethyl)ureido, N-(3-iodopropyl)ureido, and the like.

"Monoarylureido" refers to a radical of the formula $-N(H)-C(O)-N(H)R_b$ or a radical of the formula $-N(R_b)-C(O)-NH_2$ where R_b is an aryl radical as defined above and the attaching nitrogen is designated as "N" and the other nitrogen is designated as "N'", e.g., N'-phenylureido, N'-(4-methoxyphenyl)ureido, N'-(3-chlorophenyl)ureido, N-phenylureido, N-(2-trifluoromethylphenyl)ureido, N-(4-chlorophenyl)ureido, and the like.

"Monoaralkylureido" refers to a radical of the formula $-N(H)-C(O)-N(H)R_d$ or a radical of the formula $-N(R_d)-C(O)-NH_2$ where R_d is an aralkyl radical as defined above

and the attaching nitrogen is designated as "N" and the other nitrogen is designated as "N'", e.g., *N'*-benzylureido, *N'*-(4-methoxybenzyl)ureido, *N'*-(3-chlorobenzyl)ureido, *N*-benzylureido, *N*-(2-trifluoromethylbenzyl)ureido, *N*-(4-chlorobenzyl)ureido, and the like.

"(Monoalkyl)(monoaryl)ureido" refers to a radical of the formula

5 -N(R_a)-C(O)-N(R_b)H, or a radical of the formula -N(R_b)-C(O)-N(R_a)H, or a radical of the formula -N(H)-C(O)-N(R_a)(R_b) where R_a is an alkyl radical as defined above and R_b is an aryl radical as defined above, and where the attaching nitrogen is designated as "N" and the other nitrogen is designated as "N'", e.g., *N*-methyl-*N'*-phenylureido, *N*-phenyl-*N'*-ethylureido, *N*-methyl-*N'*-(4-fluorophenyl)ureido, *N'*-ethyl-*N'*-(3-cyanophenyl)ureido,
10 and the like.

"Monoalkylureidoalkyl" refers to a radical of the formula -R_a-N(H)-C(O)-N(H)R_a or a radical of the formula -R_a-N(R_a)-C(O)-NH₂ where R_a is an alkyl radical as defined above and the attaching nitrogen is designated as "N" and the other nitrogen is designated as "N'", e.g., *N'*-methylureidomethyl, 2-(*N'*-ethylureido)ethyl, 1-(*N'*-propylureido)ethyl, *N*-methylureidomethyl, 2-(*N*-ethylureido)ethyl, 1-(*N*-propylureido)ethyl, and the like.

"Monohaloalkylureidoalkyl" refers to a radical of the formula -R_a-N(H)-C(O)-N(H)R_f or a radical of the formula -R_a-N(R_f)-C(O)-NH₂ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_f is a haloalkyl radical as defined above and the attaching nitrogen is designated as "N" and the other nitrogen is designated as "N'", e.g., *N'*-chloromethylureidomethyl, 2-(*N'*-(2,2-difluoroethyl)ureido)ethyl, 1-(*N'*-(3-chloropropyl)ureido)ethyl, *N*-(trifluoromethyl)ureidomethyl, 2-
20 (*N*-(pentafluoroethyl)ureido)ethyl, 1-(*N*-(3-iodopropyl)ureido)ethyl, and the like.

"Monoarylureidoalkyl" refers to a radical of the formula -R_a-N(H)-C(O)-N(H)R_b or
-----25----- a radical of the formula -R_a-N(R_b)-C(O)-NH₂ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_b is an aryl radical as defined above and the attaching nitrogen is designated as "N" and the other nitrogen is designated as "N'", e.g., *N'*-phenylureidomethyl, 2-(*N'*-(4-methoxyphenyl)ureido)ethyl, 1-(*N'*-(3-chlorophenyl)ureido)ethyl, *N*-phenylureidomethyl, 2-(*N*-(2-
30 trifluoromethylphenyl)ureido)ethyl, 1-(*N*-(4-chlorophenyl)ureido)ethyl, and the like.

"Monoaralkylureidoalkyl" refers to a radical of the formula -R_a-N(H)-C(O)-N(H)R_d or a radical of the formula -R_a-N(R_d)-C(O)-NH₂ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_d is an aralkyl radical as defined above and the attaching nitrogen is designated as "N" and the other nitrogen is designated as "N'", e.g., *N'*-

benzylureidomethyl, 2-(*N'*-(4-methoxybenzyl)ureido)ethyl, 1-(*N'*-(3-chlorobenzyl)ureido)ethyl, *N*-benzylureidomethyl, 2-(*N*-(2-trifluoromethylbenzyl)ureido)ethyl, 1-(*N*-(4-chlorobenzyl)ureido)ethyl, and the like.

5 "Monophenylamino" refers to an amino radical substituted by a phenyl radical as defined herein.

"Monophenylalkylamino" refers to an amino radical substituted by a phenylalkyl group as defined below, *e.g.*, benzylamino, 2-(benzyl)butylamino, and the like.

10 "Monophenylaminoalkyl" refers to an alkyl radical as defined above substituted by a monophenylamino group as defined above, *e.g.*, (phenylamino)methyl, 2-(1-(phenyl)ethylamino)ethyl, and the like.

"Monophenylalkylaminoalkyl" refers to an alkyl radical as defined above substituted by a monophenylalkylamino group as defined above, *e.g.*, (benzylamino)methyl, 2-(2-benzyl)butylamino)ethyl, and the like.

15 "Nitro" refers to the radical -NO₂.

"Oxo" refers to the substituent =O.

"Optional" or "optionally" means that the subsequently described event of circumstances may or may not occur, and that the description includes instances where said event or circumstance occurs and instances in which it does not. For example, 20 "optionally substituted aryl" means that the aryl radical may or may not be substituted and that the description includes both substituted aryl radicals and aryl radicals having no substitution.

"Phenyl" refers to the benzene radical optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, 25 alkenyl, nitro, cyano, amino, monoalkylamino, dialkylamino, alkylcarbonyl, carboxy, alkoxy carbonyl, and aminocarbonyl.

"Phenoxy" refers to the radical of the formula -OR_h where R_h is phenyl as defined above.

30 "Phenylalkyl" refers to an alkyl radical as defined above substituted by a phenyl radical, *e.g.*, benzyl, and the like.

"Phenylalkenyl" refers to an alkenyl radical as defined above substituted by a phenyl radical, *e.g.*, 3-phenylprop-2-enyl, and the like.

"Phenylalkoxy" refers to a radical of the formula -OR_i where R_i is a phenylalkyl radical as defined above, *e.g.*, benzyloxy, and the like.

"Phenylalkoxyalkyl" refers to an alkyl radical as defined above substituted by a phenylalkoxy radical as defined above, e.g., benzyloxymethyl, and the like.

"Phenylcarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)-R_h$ where R_h is a phenyl radical as defined above, e.g., (4-chlorophenyl)carbonyl, (4-fluorophenyl)carbonyl, and the like.

"Phenylaminocarbonyl" refers to a radical of the formula $-C(O)-N(H)-R_h$ where R_h is a phenyl radical as defined above, e.g., (4-chlorophenyl)aminocarbonyl, (4-methoxyphenyl)aminocarbonyl, and the like.

"Pharmaceutically acceptable counterion" refers to those anions which retain the biological effectiveness and properties of the parent compound, which are not biologically or otherwise undesirable. Examples of such anions may be found in Berge, S.M. *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977), Vol. 66, No. 1, pp. 1-19.

"Pharmaceutically acceptable salt" includes both acid and base addition salts.

"Pharmaceutically acceptable acid addition salt" refers to those salts which retain the biological effectiveness and properties of the free bases, which are not biologically or otherwise undesirable, and which are formed with inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid and the like, and organic acids such as acetic acid, propionic acid, pyruvic acid, maleic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, *p*-toluenesulfonic acid, salicylic acid, and the like.

"Pharmaceutically acceptable base addition salt" refers to those salts which retain the biological effectiveness and properties of the free acids, which are not biologically or otherwise undesirable. These salts are prepared from addition of an inorganic base or an organic base to the free acid. Salts derived from inorganic bases include, but are not limited to, the sodium, potassium, lithium, ammonium, calcium, magnesium, zinc, aluminum salts and the like. Preferred inorganic salts are the ammonium, sodium, potassium, calcium, and magnesium salts. Salts derived from organic bases include, but are not limited to, salts of primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines and basic ion exchange resins, such as isopropylamine, trimethylamine, diethylamine, triethylamine, tripropylamine, ethanolamine, 2-dimethylaminoethanol, 2-diethylaminoethanol, trimethamine, dicyclohexylamine, lysine, arginine, histidine, caffeine, procaine, hydrabamine, choline, betaine, ethylenediamine, glucosamine,

methylglucamine, theobromine, purines, piperazine, piperidine, *N*-ethylpiperidine, polyamine resins and the like. Particularly preferred organic bases are isopropylamine, diethylamine, ethanolamine, trimethylamine, dicyclohexylamine, choline and caffeine.

"THF" refers to tetrahydrofuran.

5 "Therapeutically effective amount" refers to that amount of a compound of formula (I) which, when administered to a human in need of such administration, is sufficient to effect treatment, as defined below, for myocarditis. The amount of a compound of formula (I) which constitutes a "therapeutically effective amount" will vary depending on the compound, the severity of the disorder, and the age of the human to
10 be treated, but can be determined routinely by one of ordinary skill in the art having regard to his own knowledge and to this disclosure.

"Treating" or "treatment" as used herein cover the treatment of myocarditis in a human; and include:

- (i) preventing the disorder from occurring in a human, in particular, when
15 such human is predisposed to the disorder but has not yet been diagnosed as having it;
- (ii) inhibiting the disorder, *i.e.*, arresting its development; or
- (iii) relieving the disorder, *i.e.*, causing regression of the disorder.

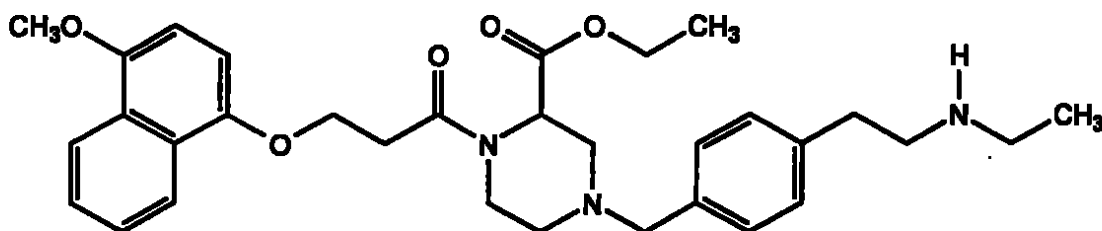
"Ureido" refers to a radical of the formula $-N(H)-C(O)-NH_2$.

"Ureidoalkyl" refers to a radical of the formula $-R_a-N(H)C(O)NH_2$ where R_a is an
20 alkyl radical as defined above, *e.g.*, ureidomethyl, 2-(ureido)ethyl, 3-(ureido)propyl, and the like.

It is understood from the above definitions and examples that for radicals containing a substituted alkyl group any substitution thereon can occur on any carbon of the alkyl group.

25 ~~— The compounds of the invention; or their pharmaceutically acceptable salts, may~~
have asymmetric carbon atoms in their structure. The compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable salts may therefore exist as single stereoisomers, racemates, and as mixtures of enantiomers and diastereomers. All such single stereoisomers, racemates and mixtures thereof are intended to be within the scope of
30 this invention. Absolute configuration of certain carbon atoms within the compounds, if known, are indicated by the appropriate absolute descriptor *R* or *S*. The descriptor "*trans*" is used to indicate that the R^{1a} or the R^{1b} substituents are on opposite sides of the piperazine plane. The descriptor "*cis*" is used to indicate that the R^{1a} or the R^{1b} substituents are on the same side of the piperazine plane.

The nomenclature used herein is a modified form of the I.U.P.A.C. system wherein the compounds of the invention are named as piperazine derivatives. For example, a compound of formula (Ia) wherein R⁶ is -C(O)-, R⁵ is ethylene, R⁴ is -O-, R^{1a} is in the 2-position of the piperazine ring and is ethoxycarbonyl, R² is 2-(ethylamino)ethyl in the 4-position of the phenyl ring and R³ is naphthalen-1-yl substituted at the 4-position by methoxy, *i.e.*, the compound of the following formula:



is named herein as 1-(2-((4-methoxynaphthalen-1-yl)oxy)ethyl)carbonyl-2-ethoxycarbonyl-4-(4-(2-(ethylamino)ethyl)benzyl)piperazine.

Utility and Administration

A. Utility

As supported by the Examples by the examples herein, compounds of the type disclosed herein are useful in treating myocarditis.

B. Testing Procedures

Animals

Male Lewis rats (7-weeks-old; body weights 200 to 250 g) were purchased from Sankyo Laboratories. They were fed a standard diet and water and were maintained in compliance with animal welfare guide lines of the Institute of Experimental Animals, Tokyo Medical and Dental University.

Antigen and Immunization

Purified porcine cardiac myosin (Sigma Chemical Co.) was dissolved in 0.01 M phosphate-buffered saline (PBS) and emulsified with an equal volume of complete Freund's adjuvant (Difco) supplemented with *Mycobacterium tuberculosis* H37RA (Difco) at a concentration of 10 mg/mL. On day 0, rats were injected in the footpads subcutaneous with 0.2 mL of emulsion, yielding an immunizing dose of 1.0 mg/body of cardiac myosin per rat.

Preparation of stock solution of piperazine derivative

A 25mg/ml sterile saline solution of (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine in 40% cyclodextrin(Sigma) was prepared by dissolving the compound into 40% cyclodextrin in saline. The mixture was shaken followed by the addition of HCl. The mixture was stirred to dissolve the solute. After dissolution was complete, 1M KOH was added to raise the pH to 4.5.

Treatment

Rats were administered subcutaneously with stock solution of (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine, from day 0 (group BX0) or from day 14 (group BX14) every day (50mg/kg, twice per day) and were sacrificed on day 21. As controls, groups C1 and C2 were treated with 40% cyclodextrin/saline.

C. General Administration

Administration of the compounds of the invention, or their pharmaceutically acceptable salts, in pure form or in an appropriate pharmaceutical composition, can be carried out *via* any of the accepted modes of administration or agents for serving similar utilities. Thus, administration can be, for example, orally, nasally, parenterally, topically, transdermally, or rectally, sublingually, intramuscular, subcutaneously, or intravenously in the form of solid, semi-solid, lyophilized powder, or liquid dosage forms, such as for example, tablets, suppositories, pills, soft elastic and hard gelatin capsules, powders, solutions, suspensions, or aerosols, or the like, preferably in unit dosage forms suitable for simple administration of precise dosages. The compositions will include a conventional pharmaceutical carrier or excipient and a compound of the invention as the/an active agent, and, in addition, may include other medicinal agents, pharmaceutical agents, carriers, adjuvants, etc.

Generally, depending on the intended mode of administration, the pharmaceutically acceptable compositions will contain about 1% to about 99% by weight of a compound(s) of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and 99% to 1% by weight of one or more suitable pharmaceutical excipient(s). Preferably, the composition will be about 5% to 75% by weight of a compound(s) of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with the rest being suitable pharmaceutical excipients.

The preferred route of administration is oral, using a convenient daily dosage regimen which can be adjusted according to the degree of severity of the disease-state to be treated. For such oral administration, a pharmaceutically acceptable composition

containing a compound(s) of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is formed by the incorporation of any of the normally employed excipients. Such excipients include non-toxic and chemically compatible fillers, binders, disintegrants, buffers, preservatives, anti-oxidants, lubricants, flavorings, thickeners, coloring agents, emulsifiers, and the like, for example, pharmaceutical grades of mannitol, lactose, starch, pregelatinized starch, magnesium stearate, sodium saccharine, talcum, cellulose ether derivatives, glucose, gelatin, sucrose, citrate, cyclodextrin, propyl gallate, and the like. Such compositions take the form of solutions, suspensions, tablets, pills, capsules, powders, sustained release formulations and the like.

Preferably such compositions will take the form of capsule, caplet or tablet and therefore will also contain a diluent such as lactose, sucrose, dicalcium phosphate, and the like; a disintegrant such as croscarmellose sodium or derivatives thereof; a lubricant such as magnesium stearate and the like; and a binder such as a starch, gum acacia, polyvinylpyrrolidone, gelatin, cellulose ether derivatives, and the like.

The compounds of the invention, or their pharmaceutically acceptable salts, may also be formulated into a suppository using, for example, about 0.5% to about 50% active ingredient disposed in a carrier that slowly dissolves within the body, e.g., polyoxyethylene glycols and polyethylene glycols (PEG), e.g., PEG 1000 (96%) and PEG 4000 (4%), and propylene glycol.

Liquid pharmaceutically administrable compositions can, for example, be prepared by dissolving, dispersing, etc., a compound(s) of the invention (about 0.5% to about 20%), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and optional pharmaceutical adjuvants in a carrier, such as, for example, water, saline, aqueous dextrose, aqueous cyclodextrin, glycerol, ethanol and the like, to thereby form a solution or suspension.

If desired, a pharmaceutical composition of the invention may also contain minor amounts of auxiliary substances such as wetting or emulsifying agents, pH buffering agents, antioxidants, and the like, such as, for example, citric acid, sorbitan monolaurate, triethanolamine oleate, butylated hydroxytoluene, etc.

Actual methods of preparing such dosage forms are known, or will be apparent, to those skilled in this art; for example, see *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990). The composition to be administered will, in any event, contain a therapeutically effective amount of a

compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for treatment of myocarditis.

The compounds of the invention, or their pharmaceutically acceptable salts, are administered in a therapeutically effective amount which will vary depending upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the metabolic stability and length of action of the compound, the age, body weight, general health, sex, diet, mode and time of administration, rate of excretion, drug combination, the severity of the disease-state, and the host undergoing therapy. Generally, a therapeutically effective daily dose is from about 0.014 mg to about 14.0 mg/kg of body weight per day of a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably, from about 0.14 mg to about 10.0 mg/kg of body weight per day; and most preferably, from about 1.4 mg to about 7.0 mg/kg of body weight per day. For example, for administration to a 70 kg person, the dosage range would be from about 1.0 mg to about 1.0 gram per day of a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably from about 10 mg to about 700 mg per day, and most preferably from about 100 mg to about 500 mg per day.

D. Combinations

The compounds of the present invention can be administered alone or in combination with one or more additional other therapeutic agents including:

Diuretics;

ACE Inhibitors;

Angiotensin Receptor Antagonists;

Beta Adrenoreceptor Blockers;

Carvedilol and Labetolol (mixed beta-blocker with alpha-1 blocking properties);

Vasodilators (e.g., Sodium Nitroprusside);

Positive Inotropic Agents (e.g., Dobutamine)

E. Preferred compounds

Preferred compounds of the present invention include all the preferred compounds identified in U.S. Patent No. 6,207,665 and WO 98/56771.

More preferred compounds include compounds of formula Ia wherein:

R^3 is a carbocyclic ring system substituted by one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, hydroxysulfonyl, halo, alkyl, mercapto, mercaptoalkyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, alkylthioalkyl, alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonylalkyl, alkoxy, hydroxyalkoxy, aryloxy, haloalkyl, formyl, formylalkyl, nitro, nitroso, cyano, aralkoxy, haloalkoxy, aminoalkoxy, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, (hydroxy)cycloalkylalkyl, cycloalkylamino, cycloalkylaminoalkyl, cyanoalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, aralkenyl, hydroxyalkyl, (hydroxy)aralkyl, (monoalkylamino)aralkyl, (hydroxyalkyl)hioalkyl, hydroxyalkenyl, hydroxyalkynyl, alkoxyalkyl, (alkoxy)aralkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, monoaryl amino, monoaralkylamino, aminoalkylamino, heterocyclylamino, (cycloalkylalkyl)amino, alkylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, alkenylcarbonylamino, cycloalkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, heterocyclylcarbonylamino, haloalkylcarbonylamino, alkoxyalkylcarbonylamino, alkoxycarbonylalkylcarbonylamino, (alkylcarbonyl)(alkyl)amino, (alkoxycarbonyl)(alkyl)amino, alkylsulfonylamino, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, hydroxyalkylaminoalkyl, monoaryl aminoalkyl, monoaralkylaminoalkyl, alkylcarbonylaminoalkyl, arylcarbonylaminoalkyl, (alkylcarbonyl)(alkyl)aminoalkyl, (cycloalkylalkyl)aminoalkyl, alkoxycarbonylaminoalkyl, alkoxycarbonylalkylcarbonylaminoalkyl, (alkoxycarbonyl)(alkyl)aminoalkyl, alkylsulfonylaminoalkyl, (alkylsulfonyl)(alkyl)aminoalkyl, arylsulfonylaminoalkyl, (aryl sulfonyl)(alkyl)aminoalkyl, heterocyclylaminoalkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, (hydroxyalkoxy)carbonyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aralkoxycarbonylalkyl, alkoxyalkylcarbonyloxyalkyl, dialkylaminocarbonyloxyalkyl, alkylcarbonylalkyl, arylcarbonylalkyl, aralkylcarbonylalkyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, monoaryl aminocarbonyl, monoaralkylaminocarbonyl, (aminocarbonylalkyl)aminocarbonyl, (monoalkylaminocarbonylalkyl)aminocarbonyl, (carboxyalkyl)aminocarbonyl, (alkoxycarbonylalkyl)aminocarbonyl, (aminoalkyl)aminocarbonyl, (hydroxyalkyl)aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, monoalkylaminocarbonylalkyl, dialkylaminocarbonylalkyl, monoaryl aminocarbonylalkyl, monoaralkylaminocarbonylalkyl, amidino, hydroxyamidino, guanidino, ureido,

monoalkylureido, monoarylureido, monoaralkylureido, monohaloalkylureido,
 (monoalkyl)(monoaryl)ureido, dialkylureido, diarylureido,
 (haloalkylcarbonyl)ureido, ureidoalkyl, monoalkylureidoalkyl, dialkylureidoalkyl,
 monoarylureidoalkyl, monoaralkylureidoalkyl, monohaloalkylureidoalkyl,
 5 (haloalkyl)(alkyl)ureidoalkyl, (alkoxycarbonylalkyl)ureidoalkyl, glycinamido,
 monoalkylglycinamido, aminocarbonylglycinamido,
 (alkoxyalkylcarbonyl)glycinamido, (aminocarbonyl)(alkyl)glycinamido,
 (alkoxycarbonylalkylcarbonyl)(alkyl)glycinamido,
 (alkoxycarbonylaminoalkylcarbonyl)glycinamido, arylcarbonylglycinamido,
 10 (arylcarbonyl)(alkyl)glycinamido, (monoaralkylaminocarbonyl)glycinamido,
 (monoaralkylaminocarbonyl)(alkyl)glycinamido,
 (monoarylaminocarbonyl)glycinamido,
 (monoarylaminocarbonyl)(alkyl)glycinamido, glycinamidoalkyl, alaninamido,
 monoalkylalaninamido, alaninamidoalkyl, heterocyclyl and heterocyclylalkyl.

15 Of this group of compounds, a preferred subgroup of compounds is that group of compounds wherein:

R^4 is -O-, -N(R^7)- or -C(R^6)-;

R^5 is an alkylene chain;

R^7 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, alkylcarbonyl,

20 alkylcarbonylalkyl, aralkylcarbonyl, aralkylcarbonylalkyl, aminocarbonyl,
 monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, and alkoxycarbonyl; and

each R^6 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl,

aralkyl, hydroxy, alkoxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, amino, monoalkylamino,
 dialkylamino, alkylcarbonylamino, cycloalkylcarbonylamino,

25 cycloalkylalkylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, alkylsulfonylamino,

arylcarbonylamino, alkoxycarbonylalkylcarbonylamino,

(alkylcarbonyl)(alkyl)amino, aralkylcarbonylamino, (aralkylcarbonyl)(alkyl)amino,

alkylcarbonylaminoalkyl, cycloalkylcarbonylaminoalkyl,

alkoxycarbonylaminoalkyl, (alkylcarbonyl)(alkyl)aminoalkyl,

30 aralkylcarbonylaminoalkyl, heterocyclylcarbonylaminoalkyl,

(aralkylcarbonyl)(alkyl)aminoalkyl, arylsulfonylamino, alkylsulfonylaminoalkyl,

ureido, monoalkylureido, monohaloalkylureido, dialkylureido, ureidoalkyl,

monoalkylureidoalkyl, dialkylureidoalkyl, monohaloalkylureidoalkyl, aminoalkyl,

monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl,

36
30

aminocarbonylalkyl, monoalkylaminocarbonylalkyl, and dialkylaminocarbonylalkyl.

Of this subgroup of compounds, a preferred class of compounds is that group of compounds wherein:

- 5 R⁴ is -O-;
R⁵ is methylene; and
R⁶ is -C(O)-.

Of this class of compounds, a preferred subclass of compounds is that group of compounds wherein:

- 10 R^{1a} is one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylaminoalkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxyalkenyl, hydroxyalkynyl, (hydroxy)aralkyl, cyanoalkyl, haloalkylcarbonylaminoalkyl, alkoxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkylthioalkyl, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, monoarylaminoalkyl, monoaralkylaminoalkyl, azidoalkyl, monoalkylureidoalkyl, (alkoxycarbonylalkyl)ureidoalkyl, hydroxyalkylaminoalkyl, aryloxyalkylcarbonyloxyalkyl, aralkoxyalkylcarbonyloxyalkyl, alkylcarbonylalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, and heterocyclialkyl;

- 20 R² is one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen and halo;

- R³ is phenyl optionally substituted by one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halo, alkyl, alkoxy, hydroxyalkoxy, haloalkyl, formyl, nitro, cyano, aminoalkoxy, cycloalkyl, cycloalkylaminoalkyl, aralkyl, hydroxyalkyl, (monoalkylamino)aralkyl, alkoxyalkyl, 25 amino, monoalkylamino, dialkylamino, monoaralkylamino, alkylcarbonylamino, alkenylcarbonylamino, cycloalkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, heterocyclialcarbonylamino, haloalkylcarbonylamino, alkoxyalkylcarbonylamino, alkoxycarbonylalkylcarbonylamino, (alkylcarbonyl)(alkyl)amino, alkylsulfonylamino, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, 30 monoarylaminoalkyl, monoaralkylaminoalkyl, alkylcarbonylaminoalkyl, arylcarbonylaminoalkyl, (alkylcarbonyl)(alkyl)aminoalkyl, (cycloalkylalkyl)aminoalkyl, alkoxycarbonylaminoalkyl, alkoxycarbonylalkylcarbonylaminoalkyl, (alkoxycarbonyl)(alkyl)aminoalkyl, alkylsulfonylaminoalkyl, (alkylsulfonyl)(alkyl)aminoalkyl, arylsulfonylaminoalkyl,

(arylsulfonyl)(alkyl)aminoalkyl, heterocyclylaminoalkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, (hydroxyalkoxy)carbonyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, monoarylaminocarbonyl, (aminocarbonylalkyl)aminocarbonyl, (aminoalkyl)aminocarbonyl, (hydroxyalkyl)aminocarbonyl, dialkylaminocarbonylalkyl, hydroxyamidino, ureido, monoalkylureido, monoarylureido, monoaralkylureido, (monoalkyl)(monoaryl)ureido, (haloalkylcarbonyl)ureido, ureidoalkyl, monoalkylureidoalkyl, dialkylureidoalkyl, monoarylureidoalkyl, monoaralkylureidoalkyl, monohaloalkylureidoalkyl, (haloalkyl)(alkyl)ureidoalkyl, (alkoxycarbonylalkyl)ureidoalkyl, glycinamido, monoalkylglycinamido, aminocarbonylglycinamido, (alkoxyalkylcarbonyl)glycinamido, (aminocarbonyl)(alkyl)glycinamido, (alkoxycarbonylalkylcarbonyl)(alkyl)glycinamido, (alkoxycarbonylaminoalkylcarbonyl)glycinamido, arylcarbonylglycinamido, (arylcarbonyl)(alkyl)glycinamido, (monoaralkylaminocarbonyl)glycinamido, (monoaralkylaminocarbonyl)(alkyl)glycinamido, (monoarylaminocarbonyl)glycinamido, (monoarylaminocarbonyl)(alkyl)glycinamido, alaninamido, heterocyclyl and heterocyclylalkyl.

Preferred compounds within this subclass of compounds are selected from the group consisting of the following compounds:

(2S)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

1-((phenoxy)methyl)carbonyl-2-ethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-ethylpiperazine;

4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-(methoxymethyl)piperazine;

4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-((acetylamino)methyl)piperazine;

1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-(2-((4-fluorobenzyl)amino)ethyl)-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-(2-((methyl)amino)ethyl)-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-(2-((2-hydroxyethyl)amino)ethyl)-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-3-(((4-chlorophenoxy)-

- methyl)carbonyl)oxy)methyl-5-methylpiperazine;
 4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-3-(ethoxycarbonyl)piperazine;
 4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-3-
 (methoxycarbonyl)methylpiperazine;
 5 4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-3-((methoxy)methyl)piperazine;
 4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-3-(2-(methoxy)ethyl)piperazine;
 4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-3-(2-hydroxy-2-(4-
 methylphenyl)-ethyl)piperazine;
 4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-3-(2-hydroxypropyl)piperazine;
 10 4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-3-(2-hydroxybut-4-
 ynyl)piperazine;
 4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-5-(2-hydroxy-2-
 methylpropyl)piperazine;
 4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-3-(2-hydroxyethyl)piperazine ;
 1 1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-3-(2-((2-hydroxyethyl)amino)ethyl)-4-(4-
 fluorobenzyl)piperazine;
 (*cis*)-4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2,3-dimethylpiperazine;
 (2*S*,5*R*)-1-((4-chloro-3,5-dimethoxyphenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-
 fluorobenzyl)piperazine;
 20 (2*S*,5*S*)-4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethylpiperazine;
 (2*R*,5*S*)-4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-5-(2-
 methylthio)ethylpiperazine;
 (2*R*,5*R*)-4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-5-
 (benzyloxy)methyl-piperazine;
 25 (2*R*,5*R*)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)-
 5-(((2-hydroxyethyl)thio)methyl)piperazine;
 4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-(*N'*-(ethoxycarbonylmethyl)
 ureido)methyl)piperazine;
 (2*R*,5*S*)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-5-((amino)carbonyloxy)methyl-
 30 4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
 4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-3-((acetyl)methyl)piperazine;
 (2*R*,5*R*)-4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-5-(1-
 hydroxy-1-(phenyl)methyl)piperazine;
 (2*R*,5*R*)-4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-5-(1-

hydroxybutyl)piperazine;

(2*R*,5*S*)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)-
5-((diethylamino)methyl)piperazine;

(2*R*,5*S*)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)-
5-((dimethylamino)methyl)piperazine;

(2*R*,5*S*)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)-
5-(((cyclopropyl)amino)methyl)piperazine;

(2*R*,5*S*)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)-5-
((morpholin-4-

yl)methyl)piperazine;

(2*R*,5*R*)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)-5-((piperazin-
1-

yl)methyl)piperazine;

(*cis*)-1-((3,4,5-trimethoxyphenoxy)methyl)carbonyl-2,6-dimethyl-4-(4-
fluorobenzyl)piperazine;

(*cis*)-4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2,6-dimethylpiperazine;

1-((phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

1-((2-(acetylamino)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-(2-hydroxypropyl)-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-(2-hydroxybut-3-enyl)-4-(4-
fluorobenzyl)piperazine;

1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-3-trifluoromethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine; and

(*trans*)-1-((4-chloro-2-((4-(2,5-di(trifluoromethyl)phenyl)carbonyl)piperazin-1-
yl)methyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine.

Of this subclass of compounds, a preferred group of compounds is that group of
compounds wherein:

R^{1a} is one or more substituents independently selected from the group consisting of
alkyl, cycloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxyalkenyl, cyanoalkyl, alkoxyalkyl,
monoalkylaminoalkyl, azidoalkyl, monoalkylureidoalkyl,
aryloxyalkyl, carbonyloxyalkyl, and heterocyclalkyl;

R^2 is one or more substituents independently selected from the group consisting of
hydrogen, chloro or fluoro;

R^3 is phenyl substituted by one or more substituents independently selected from the
group consisting of hydroxy, halo, alkyl, alkoxy, formyl, nitro, cyano, aminoalkoxy,

32

cycloalkylaminoalkyl, hydroxyalkyl, (monoalkylamino)aralkyl, alkoxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, monoaralkylamino, alkylcarbonylamino, alkenylcarbonylamino, cycloalkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, heterocyclylcarbonylamino, haloalkylcarbonylamino, alkoxyalkylcarbonylamino, alkoxy carbonylalkylcarbonylamino, alkylsulfonylamino, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, monoaralkylaminoalkyl, alkylcarbonylaminoalkyl, arylcarbonylaminoalkyl, (alkylcarbonyl)(alkyl)aminoalkyl, (cycloalkylalkyl)aminoalkyl, alkoxy carbonylalkylcarbonylaminoalkyl, alkylsulfonylaminoalkyl, (alkylsulfonyl)(alkyl)aminoalkyl, arylsulfonylaminoalkyl, (arylsulfonyl)(alkyl)aminoalkyl, carboxy, alkoxy carbonyl, alkylcarbonyl, (hydroxyalkoxy)carbonyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, monoarylaminocarbonyl, (aminocarbonylalkyl)aminocarbonyl, (aminoalkyl)aminocarbonyl, (hydroxyalkyl)aminocarbonyl, hydroxyamidino, ureido, monoalkylureido, monoarylureido, monoaralkylureido, (monoalkyl)(monoaryl)ureido, (haloalkylcarbonyl)ureido, ureidoalkyl, monoalkylureidoalkyl, dialkylureidoalkyl, monoarylureidoalkyl, monoaralkylureidoalkyl, monohaloalkylureidoalkyl, (haloalkyl)(alkyl)ureidoalkyl, (alkoxy carbonylalkyl)ureidoalkyl, glycinamido, monoalkylglycinamido, aminocarbonylglycinamido, (alkoxyalkylcarbonyl)glycinamido, (aminocarbonyl)(alkyl)glycinamido, (alkoxy carbonylalkylcarbonyl)(alkyl)glycinamido, (alkoxy carbonylaminoalkylcarbonyl)glycinamido, arylcarbonylglycinamido, (arylcarbonyl)(alkyl)glycinamido, (monoaralkylaminocarbonyl)(alkyl)glycinamido, (monoarylaminocarbonyl)glycinamido, (monoarylaminocarbonyl)(alkyl)glycinamido, alaninamido, heterocyclyl and heterocyclylalkyl.

Preferred compounds within this group of compounds in this subclass group of compounds are selected from the group consisting of the following compounds:

1-((3,4,5-trimethoxyphenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-ethylpiperazine;

(2*R*)-4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-propylpiperazine;

(2*S*)-4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-propylpiperazine;

4-(4-fluorobenzyl)-1-(((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl)spiro[cyclopropane-1,2'-piperazine];

1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-hydroxymethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-(2-(methoxy)ethyl)piperazine;

5 1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-(2-((2-methylpropyl)amino)ethyl)-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-3-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-4-(4-fluorobenzyl)-5-methylpiperazine;

(2*R*)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-3-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

10 (2*S*)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-3-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-3-(hydroxymethyl)piperazine;

4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-3-(2-hydroxyethyl)piperazine;

4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-(((methyl)ureido)methyl)piperazine;

15 (2*R*,3*R*)-4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2,3-dimethylpiperazine;

(*cis*)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-3,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-(2-(((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl)oxy)ethyl-5-methylpiperazine;

20 (2*R*,5*R*)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)-5-((hydroxy)methyl)piperazine;

(2*R*,5*R*)-4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-5-((methoxy)methyl)piperazine;

25 (2*R*,5*S*)-4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-5-(1-methylethyl)piperazine;

(2*R*,5*R*)-4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-5-(1-hydroxyethyl)piperazine;

(2*R*,5*R*)-4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-5-(1-hydroxyprop-3-enyl)piperazine;

30 (2*R*,5*S*)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)-5-((cyano)methyl)piperazine;

(2*R*,5*R*)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)-5-((1,2,4-triazol-2-yl)methyl)piperazine;

- (2*R*,5*R*)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)-5-
((tetrazolyl)methyl)piperazine;
- (3*S*,5*S*)-4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-3,5-dimethylpiperazine;
- 1-((4-chloro-3-nitrophenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- 5 (trans)-1-((4-chloro-2-methylphenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-
fluorobenzyl)piperazine;
- (trans)-1-((4-chloro-2-(diethylamino)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-
fluorobenzyl)piperazine;
- (trans)-1-((4-chloro-2-hydroxyphenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-
10 fluorobenzyl)piperazine;
- (trans)-1-((5-chloro-2-methoxyphenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-
fluorobenzyl)piperazine;
- (trans)-1-((4-chloro-2-((ethyl)(1-methylbutyl)aminomethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-
dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- 1 1-((4-chloro-2-aminophenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- 1-((4-chloro-3-nitrophenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- (trans)-1-((4-chloro-2-(benzylamino)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-
fluorobenzyl)piperazine;
- (trans)-1-((4-chloro-2-((1-methylbutyl)amino)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-
20 (4-fluorobenzyl)piperazine;
- (trans)-1-((4-chloro-2-(iso-propylcarbonylamino)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-
4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- (trans)-1-((4-chloro-2-(*N'*-(2,4-dichlorophenyl)ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-
dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- 25 (trans)-1-((4-chloro-2-(*N'*-(4-nitrophenyl)ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-
(4-fluorobenzyl)piperazine;
- (trans)-1-((4-chloro-2-(*N'*-(4-methylphenyl)ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-
dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- (trans)-1-((4-chloro-2-(*N'*-benzylureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-
30 fluorobenzyl)piperazine;
- (trans)-1-((4-chloro-2-((cyclopropylmethyl)aminomethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-
dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- (trans)-1-((4-chloro-2-(phenylaminomethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-
fluorobenzyl)piperazine;

- (*trans*)-1-((4-chloro-2-(acetylaminomethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- (*trans*)-1-((4-chloro-2-((methylamino)(phenyl)methyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- 5 (*trans*)-1-((4-chloro-2-(1-(phenylsulfonyl)(methyl)aminoethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- (*trans*)-1-((4-chloro-2-(1-(acetyl)(methyl)aminoethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- (*trans*)-1-((4-chloro-2-(1-(*N*-methyl-*N'*-ethylureido)ethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- 10 (*trans*)-1-((4-chloro-2-(1-((methyl)(ethyl)amino)ethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- (*trans*)-1-((4-chloro-2-(1-(dimethylamino)ethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- 15 (*2R*)-1-((4-chloro-2-((4-*t*-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)methyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- (*trans*)-1-((4-chloro-2-((piperazin-1-yl)methyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- (*trans*)-1-((4-chloro-2-(oxazol-2-ylaminomethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- 20 1-((4-chloro-2-(morpholin-4-ylmethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- (*trans*)-1-((4-bromo-2-formylphenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- 25 (*trans*)-1-((4-fluoro-3-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- 1-((4-chloro-2-methoxycarbonylphenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- (*trans*)-1-((4-chloro-2-methoxycarbonylphenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- 30 1-((4-chloro-2-aminocarbonylphenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- (*trans*)-1-((4-chloro-2-carboxyphenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

34

- (*trans*)-1-((4-chloro-2-formylphenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- (*trans*)-1-((4-chloro-2-cyanophenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- 5 (*trans*)-1-((3-cyanophenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- (*trans*)-1-((4-methyl-2-aminophenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- (*trans*)-1-((3-formylphenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- (*trans*)-1-((4-methyl-2-acetylphenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- 10 (*trans*)-1-((2-methoxycarbonylphenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- (*trans*)-1-((3-nitrophenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- (*trans*)-1-((4-acetyl-2-(aminocarbonyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- 15 (*trans*)-1-((4-nitro-3-methylphenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- (*trans*)-1-((5-nitro-2-methylphenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- 20 (*trans*)-1-((4-amino-3-nitrophenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- (*trans*)-1-((5-nitro-2-aminophenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- (*trans*)-1-((2-aminophenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- 25 (*trans*)-1-((3-methoxyphenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- (*trans*)-1-((4-methoxy-2-acetylphenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- (*trans*)-1-((5-methoxy-2-acetylphenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- 30 (*trans*)-1-((2-((2-hydroxyethyl)aminocarbonyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;
- (*trans*)-1-((2-((2-hydroxyethoxy)carbonyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((2-(2-hydroxyethoxy)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((2-acetyl-4,5-dimethylphenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

5 (*trans*)-1-((5-methoxy-2-(methoxycarbonyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-(*N'*-methylureido)-amino)methyl)piperazine;

10 (*trans*)-1-((4-methyl-2-formylphenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((3-chloro-5-methoxyphenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((2-methoxy-5-nitrophenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

15 (*trans*)-1-((2-(hydroxymethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((2-methylphenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-(2-azidoethyl)-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

20 (*trans*)-1-((4-chloro-2-(phthalimido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(maleimido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-((4-(benzylcarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

25 (*trans*)-1-((4-chloro-2-((4-((2,3,4-trifluorophenyl)aminocarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-((4-((2-fluorophenyl)aminocarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

30 (*trans*)-1-((4-chloro-2-((*N'*-(2,6-difluorophenyl)ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(ethenylcarbonylamino)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(cyclopropylcarbonylamino)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(cyclopentylcarbonylamino)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-((furan-2-yl)carbonylamino)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

5 (*trans*)-1-((4-chloro-2-(phenylcarbonylamino)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-((*N'*-(3-methoxyphenyl)ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

10 (*trans*)-1-((4-chloro-2-((*N'*-(methoxycarbonylmethylcarbonyl)-*N'*-(methyl)glycinamido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-((*N'*-(2-methoxycarbonylethyl)carbonyl-*N'*-(methyl)glycinamido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

15 (*trans*)-1-((4-chloro-2-((*N'*-(3-methylbenzyl)aminocarbonyl-*N'*-(methyl)glycinamido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-((*N'*-(3-trifluoromethyl-4-fluorophenyl)carbonyl-*N'*-(methyl)glycinamido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

20 (*trans*)-1-((4-chloro-2-((*N'*-(4-methylbenzyl)aminocarbonyl-*N'*-(methyl)glycinamido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-((*N'*-(3-chlorophenyl)carbonyl-*N'*-(methyl)glycinamido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

25 (*trans*)-1-((4-chloro-2-((*N'*-(4-fluorobenzyl)aminocarbonyl-*N'*-(methyl)glycinamido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

30 (*trans*)-1-((4-chloro-2-(*N'*-(2-iodophenylcarbonyl)glycinamido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(*N'*-(2,3-difluorophenylcarbonyl)glycinamido)phenoxy)-methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(*N'*-(4-phenoxyphenyl)aminocarbonyl)glycinamido)phenoxy)-methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(*N'*-(2,4-difluorophenylcarbonyl)glycinamido)phenoxy)methyl)-carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

5 (*trans*)-1-((4-chloro-2-((2-iodophenylcarbonyl)aminomethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-((ethoxycarbonylmethylcarbonyl)aminomethyl)phenoxy)-methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

10 (*trans*)-1-((4-chloro-2-(*N'*-(3-chloropropyl)ureidomethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(*N'*-(2-fluoro-6-trifluoromethylphenyl)ureidomethyl)phenoxy)-methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-((3-fluorophenyl)carbonylaminomethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

15 (*trans*)-1-((4-chloro-2-(*N'*-(2-(ethoxycarbonyl)ethyl)ureidomethyl)phenoxy)-methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(2*S*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

20 (*trans*)-1-((4-chloro-2-((2,5-di(trifluoromethyl)phenyl)carbonylaminomethyl)-phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine; and

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(*N'*-(2-(phenyl)cyclopropyl)ureidomethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine.

A more preferred group of compounds in this subclass group of compounds are those compounds wherein:

25 R^{1a} is one or more substituents independently selected from the group consisting of alkyl and hydroxyalkyl;

R^2 is one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, chloro or fluoro;

30 R^3 is phenyl substituted by one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, alkyl, alkoxy, formyl, nitro, cycloalkylaminoalkyl, hydroxyalkyl, amino, alkylcarbonylamino, haloalkylcarbonylamino, alkoxyalkylcarbonylamino, alkoxycarbonylalkylcarbonylamino, alkylsulfonylamino, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, (alkylsulfonyl)(alkyl)aminoalkyl, alkylcarbonyl, aminocarbonyl,

monoalkylaminocarbonyl, monoarylaminocarbonyl,
 (aminocarbonylalkyl)aminocarbonyl, (aminoalkyl)aminocarbonyl, hydroxyamidino,
 ureido, (haloalkylcarbonyl)ureido, ureidoalkyl, glycinamido,
 monoalkylglycinamido, aminocarbonylglycinamido,
 5 (alkoxyalkylcarbonyl)glycinamido, (aminocarbonyl)(alkyl)glycinamido,
 (alkoxycarbonylaminoalkylcarbonyl)glycinamido, alaninamido, and
 heterocyclialkyl.

Preferred compounds within this more preferred group of compounds in this subclass
 group of compounds are selected from the group consisting of the following

10 compounds:

(*trans*)-1-((4-chloro-3-nitrophenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-
 fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(hydroxymethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-
 fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(aminocarbonyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-
 fluorobenzyl)piperazine;

(2*R*,5*S*)-1-((4-chloro-2-(aminocarbonyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-
 fluorobenzyl)piperazine;

20 (2*S*,5*R*)-1-((4-bromo-3,5-dimethoxyphenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-
 fluorobenzyl)piperazine;

(2*R*,5*S*)-1-((3-hydroxy-5-methylphenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-
 fluorobenzyl)piperazine;

(2*S*,5*R*)-1-((4-nitro-3-formylphenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-
 fluorobenzyl)piperazine;

25 (2*R*)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-(2-hydroxyethyl)piperazine;

(*trans*)-4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethylpiperazine;

(2*R*,5*S*)-4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethylpiperazine;

30 (*trans*)-1-((4-chloro-3,5-dimethoxyphenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-
 fluorobenzyl)piperazine;

(2*R*,5*S*)-1-((4-chloro-3,5-dimethoxyphenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-
 fluorobenzyl)piperazine;

(2*R*,5*S*)-4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-(2-hydroxyethyl)-
 5-methylpiperazine;

(2*R*,6*R*)-4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2,6-dimethylpiperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-methoxyphenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

5 1-((4-chloro-2-(hydroxymethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(2*R*,5*S*)-1-((4-chloro-3-(hydroxymethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

10 (*trans*)-1-((4-chloro-2-(1-hydroxyethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(aminomethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(ureidomethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

15 (*trans*)-1-((4-chloro-2-aminophenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

1-((4-chloro-2-(acetylamino)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

20 (*trans*)-4-(4-fluorobenzyl)-1-((2-acetylamino-4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethylpiperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(propylcarbonylamino)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(methoxymethylcarbonylamino)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

25 (*trans*)-1-((4-chloro-2-(2-(methoxycarbonyl)ethylcarbonylamino)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(2-(ethoxycarbonyl)ethylcarbonylamino)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

30 (*trans*)-1-((4-chloro-2-(methylsulfonylamino)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(bromomethylcarbonylamino)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(2*R*)-1-((4-chloro-2-(glycinamido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-((*N'*-methylglycinamido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(alaninamido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

5 (*trans*)-1-((4-chloro-2-((aminocarbonyl)glycinamido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-((aminocarbonyl)(methyl)glycinamido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

10 (*trans*)-1-((4-chloro-2-(*N'*-ethylureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(ethylcarbonylamino)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-amino-5-nitrophenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine, dihydrochloride salt;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(((ethyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(((diethyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

20 (*trans*)-1-((4-chloro-2-(((cyclopropyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(((dimethyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(((methyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

25 (*trans*)-1-((4-chloro-2-((amino)methyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

30 (*trans*)-1-((4-chloro-2-((piperazin-1-yl)methyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(ethylaminomethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(1-(methylamino)ethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(1-(methylsulfonyl)(methyl)aminoethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(2*R*)-1-((4-chloro-2-((piperazin-1-yl)methyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

5 (*2R,5S*)-1-((4-chloro-2-((piperazin-1-yl)methyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-((4-*t*-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)methyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

10 (*trans*)-1-((4-chloro-2-(imidazol-1-ylmethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(1-(imidazol-1-yl)ethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(triazol-1-ylmethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

15 (*trans*)-1-((4-chloro-2-(tetrazol-1-ylmethyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-((morpholin-4-yl)methyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

20 (*2R*)-1-((4-chloro-2-aminocarbonylphenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

1-((4-chloro-2-formylphenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*2R,5S*)-1-((4-chloro-2-formylphenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

25 (*2R*)-1-((4-chloro-2-formylphenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(methylaminocarbonyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-((aminocarbonylmethyl)aminocarbonyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

30 (*trans*)-1-((4-chloro-2-((2-aminoethyl)aminocarbonyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-((4-aminocarbonylphenyl)aminocarbonyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-(hydroxyamidino)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-acetylphenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

5 (*trans*)-1-((2-(aminocarbonyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(*trans*)-1-((4-chloro-2-((*N'*-(trichloromethylcarbonyl)ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

10 (*trans*)-1-((4-chloro-2-((*N'*-(methoxymethylcarbonyl)glycinamido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine; and

(*trans*)-1-((4-chloro-2-((*N'*-(ethoxycarbonylaminocarbonyl)glycinamido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine.

The most preferred group of compounds within this subclass group of compounds are those compounds wherein R² is 4-fluoro and R³ is phenyl substituted at the 4-position with chloro and at the 2-position by aminocarbonyl, ureido, or glycinamido.; namely, the compounds selected from the group consisting of the following compounds:

(2*R*,5*S*)-1-((4-chloro-2-(aminocarbonyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

20 (*trans*)-1-((4-chloro-2-(glycinamido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

25 (*trans*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

(2*R*,5*S*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine; and

(2*R*,5*S*)-1-((4-chloro-2-(glycinamido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine.

30 The most preferred compound is (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine.

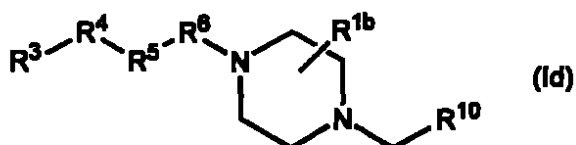
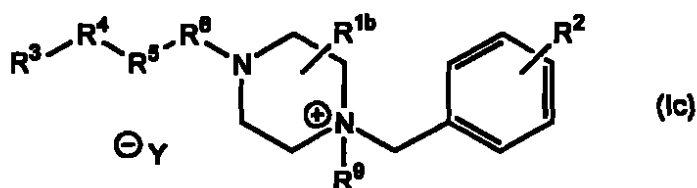
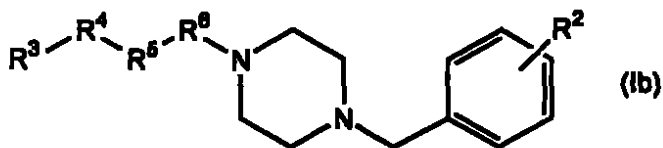
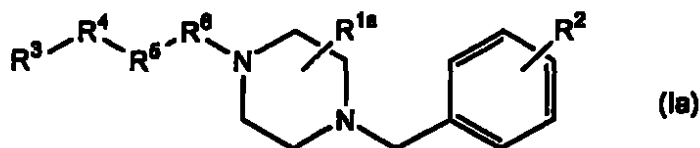
EXAMPLES

Example 1

Following the Testing Procedures outlined above, the heart weight to body weight ratio
5 (H/B) of sacrificed rats was measured and histological examination and echocardiograms
were performed to evaluate the severity of the disease. Myocarditis-affected areas in the
treated groups were suppressed compared to those in the control groups (group BX0 or
group BX14 vs controls: area ratio; $1.0 \pm 1.1\%$ vs $51.8 \pm 8.3\%$ or $11.8 \pm 2.9\%$ vs $52.4 \pm 9.3\%$,
respectively $P < 0.05$). Cardiac function in the treated groups was improved (group BX0 or
10 group BX14 vs controls: FS; $46.7 \pm 3.6\%$ vs $20.8 \pm 2.6\%$ or $39.4 \pm 4.1\%$ vs $22.0 \pm 5.9\%$,
respectively $P < 0.05$). H/B showed similar reduction in the treated groups.
The CCR1 antagonist reduced the severity of EAM.

We Claim:

1. A method of treating myocarditis comprising administering an effective amount of at least one compound of formula Ia, Ib, Ic or Id to a patient in need thereof



enantiomers, diastereomers and pharmaceutically acceptable salts thereof

wherein

R^{1a} is one or more substituents independently selected from the group consisting of
 oxo, halo, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylaminoalkyl,
 (cycloalkylalkyl)aminoalkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, aralkenyl,
 formyl, formylalkyl, hydroxyalkyl, hydroxyalkenyl, hydroxyalkynyl,
 (hydroxy)aralkyl, (hydroxy)cycloalkylalkyl, mercaptoalkyl, cyanoalkyl,
 haloalkylcarbonylaminoalkyl, (alkoxy)aralkyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl,
 aralkoxyalkyl, alkylthioalkyl, alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonylalkyl,
 hydroxyalkylthioalkyl, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl,
 monoarylaminoalkyl, monoaralkylaminoalkyl, alkylcarbonylaminoalkyl,
 (alkylcarbonyl)(alkyl)aminoalkyl, azidoalkyl, ureidoalkyl, monoalkylureidoalkyl,
 dialkylureidoalkyl, (alkoxycarbonylalkyl)ureidoalkyl, alkoxycarbonylaminoalkyl,
 hydroxyalkylaminoalkyl, aryloxyalkylcarbonyloxyalkyl,
 alkoxyalkylcarbonyloxyalkyl, aralkoxyalkylcarbonyloxyalkyl, alkylcarbonyl,
 alkylcarbonylalkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, aralkylcarbonyl,
 aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl,

monoarylamino carbonyl, monoaralkylamino carbonyl, carboxyalkyl,
alkoxycarbonylalkyl, aralkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl,
monoalkylamino carbonylalkyl, dialkylamino carbonylalkyl,
monoarylamino carbonylalkyl, monoaralkylamino carbonylalkyl, arylsulfonyl,
5 heterocyclyl and heterocyclylalkyl;

R^2 is one or more substituents independently selected from the group consisting of
hydrogen, hydroxy, hydroxysulfonyl, halo, alkyl, mercapto, mercaptoalkyl,
alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylthioalkyl, alkylsulfinylalkyl,
alkylsulfonylalkyl, alkoxy, aryloxy, haloalkyl, formyl, formylalkyl, nitro, nitroso,
10 cyano, aralkoxy, haloalkoxy, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, (hydroxy)cycloalkylalkyl,
cycloalkylamino, cycloalkylaminoalkyl, (cycloalkylalkyl)amino,
(cycloalkylalkyl)aminoalkyl, cyanoalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, aralkenyl,
hydroxyalkyl, (hydroxy)aralkyl, hydroxyalkylthioalkyl, hydroxyalkenyl,
hydroxyalkynyl, alkoxyalkyl, (alkoxy)aralkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, amino,
15 monoalkylamino, dialkylamino, monoarylamino, monoaralkylamino, aminoalkyl,
monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, hydroxyalkylaminoalkyl,
monoarylaminoalkyl, monoaralkylaminoalkyl, alkylcarbonylamino,
(alkylcarbonyl)(alkyl)amino, alkylcarbonylaminoalkyl,
(alkylcarbonyl)(alkyl)aminoalkyl, alkoxycarbonylamino,
20 (alkoxycarbonyl)(alkyl)amino, alkoxycarbonylaminoalkyl,
(alkoxycarbonyl)(alkyl)aminoalkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl,
alkylcarbonyl, alkylcarbonylalkyl, arylcarbonyl, arylcarbonylalkyl, aralkylcarbonyl,
aralkylcarbonylalkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aralkoxycarbonylalkyl,
alkoxyalkylcarbonyloxyalkyl, aminocarbonyl, monoalkylamino carbonyl,
25 dialkylamino carbonyl, monoarylamino carbonyl, monoaralkylamino carbonyl,
aminocarbonylalkyl, monoalkylamino carbonylalkyl, dialkylamino carbonylalkyl,
monoarylamino carbonylalkyl, monoaralkylamino carbonylalkyl, amidino,
guanidino, ureido, monoalkylureido, dialkylureido, ureidoalkyl,
monoalkylureidoalkyl, dialkylureidoalkyl, heterocyclyl and heterocyclylalkyl;

30 R^3 is a carbocyclic ring system substituted by one or more substituents independently
selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, hydroxysulfonyl, halo,
alkyl, mercapto, mercaptoalkyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl,
alkylthioalkyl, alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonylalkyl, alkoxy, hydroxyalkoxy, aryloxy,
haloalkyl, formyl, formylalkyl, nitro, nitroso, cyano, aralkoxy, haloalkoxy,

40
40

aminoalkoxy, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, (hydroxy)cycloalkylalkyl,
cycloalkylamino, cycloalkylaminoalkyl, cyanoalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl,
aralkenyl, hydroxyalkyl, (hydroxy)aralkyl, (monoalkylamino)aralkyl,
(hydroxyalkyl)hioalkyl, hydroxyalkenyl, hydroxyalkynyl, alkoxyalkyl,
5 (alkoxy)aralkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino,
monoaryl amino, monoaralkylamino, aminoalkylamino, heterocyclylamino,
(cycloalkylalkyl)amino, alkylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino,
alkenylcarbonylamino, cycloalkylcarbonylamino, arylcarbonylamino,
heterocyclylcarbonylamino, haloalkylcarbonylamino, alkoxyalkylcarbonylamino,
10 alkoxycarbonylalkylcarbonylamino, (alkylcarbonyl)(alkyl)amino,
(alkoxycarbonyl)(alkyl)amino, alkylsulfonylamino, aminoalkyl,
monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, hydroxyalkylaminoalkyl,
monoaryl aminoalkyl, monoaralkylaminoalkyl, alkylcarbonylaminoalkyl,
arylcarbonylaminoalkyl, (alkylcarbonyl)(alkyl)aminoalkyl,
1 (cycloalkylalkyl)aminoalkyl, alkoxycarbonylaminoalkyl,
alkoxycarbonylalkylcarbonylaminoalkyl, (alkoxycarbonyl)(alkyl)aminoalkyl,
alkylsulfonylaminoalkyl, (alkylsulfonyl)(alkyl)aminoalkyl, arylsulfonylaminoalkyl,
(arylsulfonyl)(alkyl)aminoalkyl, heterocyclylaminoalkyl, carboxy, alkoxycarbonyl,
aralkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl,
20 (hydroxyalkoxy)carbonyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl,
aralkoxycarbonylalkyl, alkoxyalkylcarbonyloxyalkyl, dialkylaminocarbonyloxyalkyl,
alkylcarbonylalkyl, arylcarbonylalkyl, aralkylcarbonylalkyl, aminocarbonyl,
monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, monoaryl aminocarbonyl,
monoaralkylaminocarbonyl, (aminocarbonylalkyl)aminocarbonyl,
25 (monoalkylaminocarbonylalkyl)aminocarbonyl, (carboxyalkyl)aminocarbonyl,
(alkoxycarbonylalkyl)aminocarbonyl, (aminoalkyl)aminocarbonyl,
(hydroxyalkyl)aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, monoalkylaminocarbonylalkyl,
dialkylaminocarbonylalkyl, monoaryl aminocarbonylalkyl,
monoaralkylaminocarbonylalkyl, amidino, hydroxyamidino, guanidino, ureido,
30 monoalkylureido, monoarylureido, monoaralkylureido, monohaloalkylureido,
(monoalkyl)(monoaryl)ureido, dialkylureido, diarylureido,
(haloalkylcarbonyl)ureido, ureidoalkyl, monoalkylureidoalkyl, dialkylureidoalkyl,
monoarylureidoalkyl, monoaralkylureidoalkyl, monohaloalkylureidoalkyl,
(haloalkyl)(alkyl)ureidoalkyl, (alkoxycarbonylalkyl)ureidoalkyl, glycinamido,

monoalkylglycinamido, aminocarbonylglycinamido,
 (alkoxyalkylcarbonyl)glycinamido, (aminocarbonyl)(alkyl)glycinamido,
 (alkoxycarbonylalkylcarbonyl)(alkyl)glycinamido,
 (alkoxycarbonylaminoalkylcarbonyl)glycinamido, arylcarbonylglycinamido,
 5 (arylcarbonyl)(alkyl)glycinamido, (monoaralkylaminocarbonyl)glycinamido,
 (monoaralkylaminocarbonyl)(alkyl)glycinamido,
 (monoarylaminoalkylcarbonyl)glycinamido,
 (monoarylaminoalkylcarbonyl)(alkyl)glycinamido, glycinamidoalkyl, alaninamido,
 monoalkylalaninamido, alaninamidoalkyl, heterocyclyl and heterocyclylalkyl;

10 or R^3 is a heterocyclic ring system substituted by one or more substituents

independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halo,
 alkyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, alkoxy, hydroxyalkoxy, haloalkyl, formyl, nitro,
 cyano, haloalkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, amino, monoalkylamino,
 dialkylamino, monoarylamino, monoaralkylamino, alkylcarbonylamino,
 15 alkoxy carbonylamino, alkenylcarbonylamino, cycloalkylcarbonylamino,
 arylcarbonylamino, haloalkylcarbonylamino, alkoxyalkylcarbonylamino,
 alkoxy carbonylalkylcarbonylamino, (alkylcarbonyl)(alkyl)amino,
 (alkoxy carbonyl)(alkyl)amino, alkylsulfonylamino, aminoalkyl,
 monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, alkylcarbonylaminoalkyl,
 20 arylcarbonylaminoalkyl, (alkylcarbonyl)(alkyl)aminoalkyl,
 alkoxy carbonylaminoalkyl, carboxy, alkoxy carbonyl, aralkoxy carbonyl,
 alkylcarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, aminocarbonyl,
 monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, monoarylaminoalkyl,
 aminocarbonylalkyl, monoalkylaminocarbonylalkyl, dialkylaminocarbonylalkyl,
 25 monoarylaminoalkyl, guanidino, ureido, monoalkylureido, ureidoalkyl,
 monoalkylureidoalkyl, and glycinamido;

R^4 is $-O-$, $-N(R^7)-$, $-C(R^6)_2-$ or a bond;

R^5 is an alkylene chain or an alkylidene chain, or, if R^4 is a bond, R^5 is an alkylidene
 chain optionally substituted by aryl or $-N(R^7)_2$;

30 R^6 is $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-CH_2-$ or a bond;

each R^7 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl,
 aralkyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonylalkyl, aralkylcarbonyl, aralkylcarbonylalkyl,
 aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, and
 alkoxy carbonyl; and

41

each R⁸ is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, hydroxy, alkoxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, alkylcarbonylamino, cycloalkylcarbonylamino, cycloalkylalkylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, alkylsulfonylamino, arylcarbonylamino, alkoxycarbonylalkylcarbonylamino, (alkylcarbonyl)(alkyl)amino, aralkylcarbonylamino, (aralkylcarbonyl)(alkyl)amino, alkylcarbonylaminoalkyl, cycloalkylcarbonylaminoalkyl, alkoxycarbonylaminoalkyl, (alkylcarbonyl)(alkyl)aminoalkyl, aralkylcarbonylaminoalkyl, heterocyclylcarbonylaminoalkyl, (aralkylcarbonyl)(alkyl)aminoalkyl, arylsulfonylamino, alkylsulfonylaminoalkyl, ureido, monoalkylureido, monohaloalkylureido, dialkylureido, ureidoalkyl, monoalkylureidoalkyl, dialkylureidoalkyl, monohaloalkylureidoalkyl, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, monoalkylaminocarbonylalkyl, and dialkylaminocarbonylalkyl;

Y is a pharmaceutically acceptable counterion:

R^{1b} is one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, oxo, halo, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylaminoalkyl, (cycloalkylalkyl)aminoalkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, aralkenyl, formyl, formylalkyl, hydroxyalkyl, hydroxyalkenyl, hydroxyalkynyl, (hydroxy)aralkyl, (hydroxy)cycloalkylalkyl, mercaptoalkyl, cyanoalkyl, haloalkylcarbonylaminoalkyl, (alkoxy)aralkyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthioalkyl, alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonylalkyl, hydroxyalkylthioalkyl, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, monoarylaminoalkyl, monoaralkylaminoalkyl, alkylcarbonylaminoalkyl, (alkylcarbonyl)(alkyl)aminoalkyl, azidoalkyl, ureidoalkyl, monoalkylureidoalkyl, dialkylureidoalkyl, (alkoxycarbonylalkyl)ureidoalkyl, alkoxycarbonylaminoalkyl, hydroxyalkylaminoalkyl, aryloxyalkylcarbonyloxyalkyl, alkoxyalkylcarbonyloxyalkyl, aralkoxyalkylcarbonyloxyalkyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonylalkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, aralkylcarbonyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, monoarylaminoalkyl, monoaralkylaminocarbonyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aralkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, monoalkylaminocarbonylalkyl, dialkylaminocarbonylalkyl,

monoarylaminoalkyl, monoaralkylaminocarbonylalkyl, arylsulfonyl, heterocyclyl and heterocyclalkyl; and

R^9 is alkyl, aralkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, alkylcarbonylalkyl, alkylcarbonylaminoalkyl, aminocarbonylalkyl, monoalkylaminocarbonylalkyl, dialkylaminocarbonylalkyl, heterocyclalkyl, or cycloalkylalkyl;

R^{10} is a heterocyclyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, mercapto, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, phenylalkyl, phenylalkenyl, alkoxy, phenoxy, phenylalkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, formyl, nitro, cyano, amidino, cycloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, phenoxyalkyl, phenylalkoxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, monophenylamino, monophenylalkylamino, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, monophenylaminoalkyl, monophenylalkylaminoalkyl, carboxy, alkoxyalkyl, phenylcarbonyl, benzylcarbonyl, alkylcarbonyl, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, phenylaminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, monoalkylaminocarbonylalkyl, dialkylaminocarbonylalkyl, ureido, monoalkylureido, monophenylureido, and monobenzylureido;

provided that when R^4 is $-N(R^7)-$, R^3 can not be a heterocyclic ring system containing 4-8 members consisting of carbon atoms and only one nitrogen atom.

2. A method of claim 1 wherein the compound is a compound of formula Ia.

3. A method of claim 2 wherein

R^3 is a carbocyclic ring system substituted by one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, hydroxysulfonyl, halo, alkyl, mercapto, mercaptoalkyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, alkylthioalkyl, alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonylalkyl, alkoxy, hydroxyalkoxy, aryloxy, haloalkyl, formyl, formylalkyl, nitro, nitroso, cyano, aralkoxy, haloalkoxy, aminoalkoxy, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, (hydroxy)cycloalkylalkyl, cycloalkylamino, cycloalkylaminoalkyl, cyanoalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, aralkenyl, hydroxyalkyl, (hydroxy)aralkyl, (monoalkylamino)aralkyl, (hydroxyalkyl)alkyl, hydroxyalkenyl, hydroxyalkynyl, alkoxyalkyl, (alkoxy)aralkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino,

40
42

monoarylamino, monoaralkylamino, aminoalkylamino, heterocyclylamino,
(cycloalkylalkyl)amino, alkylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino,
alkenylcarbonylamino, cycloalkylcarbonylamino, arylcarbonylamino,
heterocyclylcarbonylamino, haloalkylcarbonylamino, alkoxyalkylcarbonylamino,
5 alkoxycarbonylalkylcarbonylamino, (alkylcarbonyl)(alkyl)amino,
(alkoxycarbonyl)(alkyl)amino, alkylsulfonylamino, aminoalkyl,
monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, hydroxyalkylaminoalkyl,
monoarylaminoalkyl, monoaralkylaminoalkyl, alkylcarbonylaminoalkyl,
arylcarbonylaminoalkyl, (alkylcarbonyl)(alkyl)aminoalkyl,
10 (cycloalkylalkyl)aminoalkyl, alkoxycarbonylaminoalkyl,
alkoxycarbonylalkylcarbonylaminoalkyl, (alkoxycarbonyl)(alkyl)aminoalkyl,
alkylsulfonylaminoalkyl, (alkylsulfonyl)(alkyl)aminoalkyl, arylsulfonylaminoalkyl,
(arylsulfonyl)(alkyl)aminoalkyl, heterocyclylaminoalkyl, carboxy, alkoxycarbonyl,
aralkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl,
1 (hydroxyalkoxy)carbonyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl,
aralkoxycarbonylalkyl, alkoxyalkylcarbonyloxyalkyl, dialkylaminocarbonyloxyalkyl,
alkylcarbonylalkyl, arylcarbonylalkyl, aralkylcarbonylalkyl, aminocarbonyl,
monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, monoarylaminoalkyl,
monoaralkylaminocarbonyl, (aminocarbonylalkyl)aminocarbonyl,
20 (monoalkylaminocarbonylalkyl)aminocarbonyl, (carboxyalkyl)aminocarbonyl,
(alkoxycarbonylalkyl)aminocarbonyl, (aminoalkyl)aminocarbonyl,
(hydroxyalkyl)aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, monoalkylaminocarbonylalkyl,
dialkylaminocarbonylalkyl, monoarylaminoalkyl,
monoaralkylaminocarbonylalkyl, amidino, hydroxyamidino, guanidino, ureido,
25 monoalkylureido, monoarylureido, monoaralkylureido, monohaloalkylureido,
(monoalkyl)(monoaryl)ureido, dialkylureido, diarylureido,
(haloalkylcarbonyl)ureido, ureidoalkyl, monoalkylureidoalkyl, dialkylureidoalkyl,
monoarylureidoalkyl, monoaralkylureidoalkyl, monohaloalkylureidoalkyl,
(haloalkyl)(alkyl)ureidoalkyl, (alkoxycarbonylalkyl)ureidoalkyl, glycinamido,
30 monoalkylglycinamido, aminocarbonylglycinamido,
(alkoxyalkylcarbonyl)glycinamido, (aminocarbonyl)(alkyl)glycinamido,
(alkoxycarbonylalkylcarbonyl)(alkyl)glycinamido,
(alkoxycarbonylaminoalkylcarbonyl)glycinamido, arylcarbonylglycinamido,
(arylcarbonyl)(alkyl)glycinamido, (monoaralkylaminocarbonyl)glycinamido,

(monoaralkylaminocarbonyl)(alkyl)glycinamido,
 (monoarylaminocarbonyl)glycinamido,
 (monoarylaminocarbonyl)(alkyl)glycinamido, glycinamidoalkyl, alaninamido,
 monoalkylalaninamido, alaninamidoalkyl, heterocyclyl and heterocyclylalkyl.

5

4. A method of claim 3 wherein

R^4 is -O-, -N(R^7)- or -C(R^8)-;

R^5 is an alkylene chain;

R^7 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, alkylcarbonyl,

10 alkylcarbonylalkyl, aralkylcarbonyl, aralkylcarbonylalkyl, aminocarbonyl,
 monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, and alkoxycarbonyl; and

each R^8 is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl,

aralkyl, hydroxy, alkoxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, amino, monoalkylamino,
 dialkylamino, alkylcarbonylamino, cycloalkylcarbonylamino,

15 cycloalkylalkylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, alkylsulfonylamino,
 arylcarbonylamino, alkoxycarbonylalkylcarbonylamino,

(alkylcarbonyl)(alkyl)amino, aralkylcarbonylamino, (aralkylcarbonyl)(alkyl)amino,
 alkylcarbonylaminoalkyl, cycloalkylcarbonylaminoalkyl,

alkoxycarbonylaminoalkyl, (alkylcarbonyl)(alkyl)aminoalkyl,

20 aralkylcarbonylaminoalkyl, heterocyclcarbonylaminoalkyl,

(aralkylcarbonyl)(alkyl)aminoalkyl, arylsulfonylamino, alkylsulfonylaminoalkyl,
 ureido, monoalkylureido, monohaloalkylureido, dialkylureido, ureidoalkyl,

monoalkylureidoalkyl, dialkylureidoalkyl, monohaloalkylureidoalkyl, aminoalkyl,

monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl,

25 aminocarbonylalkyl, monoalkylaminocarbonylalkyl, and

dialkylaminocarbonylalkyl.

5. A method of claim 4 wherein

R^4 is -O-;

30 R^5 is methylene; and

R^8 is -C(O)-.

6. A method of claim 5 wherein

R^{1a} is one or more substituents independently selected from the group consisting of
 halo, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylaminoalkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl,
 hydroxyalkenyl, hydroxyalkynyl, (hydroxy)aralkyl, cyanoalkyl,
 haloalkylcarbonylaminoalkyl, alkoxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthioalkyl,
 5 hydroxyalkylthioalkyl, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl,
 monoarylaminoalkyl, monoaralkylaminoalkyl, azidoalkyl, monoalkylureidoalkyl,
 (alkoxycarbonylalkyl)ureidoalkyl, hydroxyalkylaminoalkyl,
 aryloxyalkylcarbonyloxyalkyl, aralkoxyalkylcarbonyloxyalkyl, alkylcarbonylalkyl,
 alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, and heterocyclalkyl;

10 **R²** is one or more substituents independently selected from the group consisting of
 hydrogen and halo;

R³ is phenyl optionally substituted by one or more substituents independently selected
 from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halo, alkyl, alkoxy,
 hydroxyalkoxy, haloalkyl, formyl, nitro, cyano, aminoalkoxy, cycloalkyl,
 cycloalkylaminoalkyl, aralkyl, hydroxyalkyl, (monoalkylamino)aralkyl, alkoxyalkyl,
 amino, monoalkylamino, dialkylamino, monoaralkylamino, alkylcarbonylamino,
 alkenylcarbonylamino, cycloalkylcarbonylamino, arylcarbonylamino,
 heterocyclcarbonylamino, haloalkylcarbonylamino, alkoxyalkylcarbonylamino,
 20 alkoxycarbonylalkylcarbonylamino, (alkylcarbonyl)(alkyl)amino,
 alkylsulfonylamino, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl,
 monoarylaminoalkyl, monoaralkylaminoalkyl, alkylcarbonylaminoalkyl,
 arylcarbonylaminoalkyl, (alkylcarbonyl)(alkyl)aminoalkyl,
 (cycloalkylalkyl)aminoalkyl, alkoxycarbonylaminoalkyl,
 alkoxycarbonylalkylcarbonylaminoalkyl, (alkoxycarbonyl)(alkyl)aminoalkyl,
 25 alkylsulfonylaminoalkyl, (alkylsulfonyl)(alkyl)aminoalkyl, arylsulfonylaminoalkyl,
 (arylsulfonyl)(alkyl)aminoalkyl, heterocyclaminoalkyl, carboxy, alkoxycarbonyl,
 alkylcarbonyl, (hydroxyalkoxy)carbonyl, aminocarbonyl,
 monoalkylaminocarbonyl, monoarylaminoalkyl,
 (aminocarbonylalkyl)aminocarbonyl, (aminoalkyl)aminocarbonyl,
 30 (hydroxyalkyl)aminocarbonyl, dialkylaminocarbonylalkyl, hydroxyamidino, ureido,
 monoalkylureido, monoaryureido, monoaralkylureido,
 (monoalkyl)(monoaryl)ureido, (haloalkylcarbonyl)ureido, ureidoalkyl,
 monoalkylureidoalkyl, dialkylureidoalkyl, monoaryureidoalkyl,
 monoaralkylureidoalkyl, monohaloalkylureidoalkyl, (haloalkyl)(alkyl)ureidoalkyl,

(alkoxycarbonylalkyl)ureidoalkyl, glycnamido, monoalkylglycinamido, aminocarbonylglycinamido, (alkoxyalkylcarbonyl)glycinamido, (aminocarbonyl)(alkyl)glycinamido, (alkoxycarbonylalkylcarbonyl)(alkyl)glycinamido, (alkoxycarbonylaminoalkylcarbonyl)glycinamido, arylcarbonylglycinamido, (arylcarbonyl)(alkyl)glycinamido, (monoaralkylaminocarbonyl)glycinamido, (monoaralkylaminocarbonyl)(alkyl)glycinamido, (monoarylaminocarbonyl)glycinamido, (monoarylaminocarbonyl)(alkyl)glycinamido, alaninamido, heterocyclyl and heterocyclylalkyl.

7. A method of claim 6 wherein

R^{1a} is one or more substituents independently selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxyalkenyl, cyanoalkyl, alkoxyalkyl, monoalkylaminoalkyl, azidoalkyl, monoalkylureidoalkyl, aryloxyalkylcarbonyloxyalkyl, and heterocyclylalkyl;

R^2 is one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, chloro or fluoro;

R^3 is phenyl substituted by one or more substituents independently selected from the group consisting of hydroxy, halo, alkyl, alkoxy, formyl, nitro, cyano, aminoalkoxy, cycloalkylaminoalkyl, hydroxyalkyl, (monoalkylamino)aralkyl, alkoxyalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, monoaralkylamino, alkylcarbonylamino, alkenylcarbonylamino, cycloalkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, heterocyclylcarbonylamino, haloalkylcarbonylamino, alkoxyalkylcarbonylamino, alkoxycarbonylalkylcarbonylamino, alkylsulfonylamino, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, monoaralkylaminoalkyl, alkylcarbonylaminoalkyl, arylcarbonylaminoalkyl, (alkylcarbonyl)(alkyl)aminoalkyl, (cycloalkylalkyl)aminoalkyl, alkoxycarbonylalkylcarbonylaminoalkyl, alkylsulfonylaminoalkyl, (alkylsulfonyl)(alkyl)aminoalkyl, arylsulfonylaminoalkyl, (arylsulfonyl)(alkyl)aminoalkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, (hydroxyalkoxy)carbonyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, monoarylaminocarbonyl, (aminocarbonylalkyl)aminocarbonyl, (aminoalkyl)aminocarbonyl, (hydroxyalkyl)aminocarbonyl, hydroxyamidino, ureido, monoalkylureido, monoarylureido, monoaralkylureido,

(monoalkyl)(monoaryl)ureido, (haloalkylcarbonyl)ureido, ureidoalkyl, monoalkylureidoalkyl, dialkylureidoalkyl, monoarylureidoalkyl, monoaralkylureidoalkyl, monohaloalkylureidoalkyl, (haloalkyl)(alkyl)ureidoalkyl, (alkoxycarbonylalkyl)ureidoalkyl, glycinamido, monoalkylglycinamido, aminocarbonylglycinamido, (alkoxyalkylcarbonyl)glycinamido, (aminocarbonyl)(alkyl)glycinamido, (alkoxycarbonylalkylcarbonyl)(alkyl)glycinamido, (alkoxycarbonylaminoalkylcarbonyl)glycinamido, arylcarbonylglycinamido, (arylcarbonyl)(alkyl)glycinamido, (monoaralkylaminocarbonyl)(alkyl)glycinamido, (monoarylaminocarbonyl)glycinamido, (monoarylaminocarbonyl)(alkyl)glycinamido, alaninamido, heterocyclyl and heterocyclylalkyl.

8. A method of claim 7 wherein

R^{1a} is one or more substituents independently selected from the group consisting of alkyl and hydroxyalkyl;

R^2 is one or more substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, chloro or fluoro;

R^3 is phenyl substituted by one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, alkyl, alkoxy, formyl, nitro, cycloalkylaminoalkyl, hydroxyalkyl, amino, alkylcarbonylamino, haloalkylcarbonylamino, alkoxyalkylcarbonylamino, alkoxycarbonylalkylcarbonylamino, alkylsulfonylamino, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, (alkylsulfonyl)(alkyl)aminoalkyl, alkylcarbonyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, monoarylaminocarbonyl, (aminocarbonylalkyl)aminocarbonyl, (aminoalkyl)aminocarbonyl, hydroxyamidino, ureido, (haloalkylcarbonyl)ureido, ureidoalkyl, glycinamido, monoalkylglycinamido, aminocarbonylglycinamido, (alkoxyalkylcarbonyl)glycinamido, (aminocarbonyl)(alkyl)glycinamido, (alkoxycarbonylaminoalkylcarbonyl)glycinamido, alaninamido, and heterocyclylalkyl.

9. A method of claim 8 wherein R^2 is 4-fluoro and R^3 is phenyl substituted at the 4-position with chloro and at the 2-position by aminocarbonyl, ureido, or glycinamido.

10. A method of claim 9 wherein the compound is selected from
(2*R*,5*S*)-1-((4-chloro-2-(aminocarbonyl)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-
fluorobenzyl)piperazine;
5 (trans)-1-((4-chloro-2-(glycinamido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-
fluorobenzyl)piperazine;
(2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-
fluorobenzyl)piperazine;
(trans)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-
10 fluorobenzyl)piperazine;
(2*R*,5*S*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-
fluorobenzyl)piperazine; and
(2*R*,5*S*)-1-((4-chloro-2-(glycinamido)phenoxy)methyl)carbonyl-2,5-dimethyl-4-(4-
fluorobenzyl)piperazine
15 enantiomers, diastereomers, salts and solvates thereof.

11. A method of claim 10 wherein the compound is (2*R*)-1-((4-chloro-2-
(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine enantiomers,
diastereomers, salts and solvates thereof.

12. A method of claim 1 wherein the compound of formula Ia, Ib, Ic or Id is
administered in combination with at least one additional therapeutic agent selected from
Diuretics;
ACE Inhibitors;
25 Angiotensin Receptor Antagonists;
Beta Adrenoreceptor Blockers;
Carvedilol and Labetolol;
Vasodilators; and
Positive Inotropic Agents.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/02734345
45A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/495 A61P9/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 207 665 B1 (HESSELGESSER JOSEPH E ET AL) 27 March 2001 (2001-03-27) cited in the application the whole document	1-12
Y	US 2002/039997 A1 (HORUK RICHARD) 4 Apr 11 2002 (2002-04-04) abstract	1-12
	-/-	

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

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 January 2005

Date of mailing of the international search report

24/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Skjöldebrand, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inta Application No
PC1/US2004/027343

G-(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GERARD C ET AL: "Targeted Disruption of the beta-Chemokine Receptor CCR1 Protects against Pancreatitis -associated Lung Injury" JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, NEW YORK, NY, US, vol. 100, 1997, pages 2022-2027, XP002139460 ISSN: 0021-9738 abstract	1-12
Y	BECK M A ET AL: "Macrophage Inflammatory Protein 1-alpha (MIP-1-alpha) Plays A Critical Role In The Development Of Coxsackievirus-Induced Inflammatory Heart Disease" THE 9TH INTERNATIONAL CONGRESS OF IMMUNOLOGY 9TH INTERNATIONAL CONGRESS OF IMMUNOLOGY (A), SAN FRANCISCO, CALIFORNIA, USA, 1995, page 373, XP001204574 & MEETING SPONSORED BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS AND THE INTERNATIONAL UNION OF IMMUNO; SAN FRANCISCO, CALIFORNIA, USA; JULY 23-29, 1995 abstract	1-12
P,Y	MARINO ANA PAULA M P ET AL: "Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES) antagonist (Met-RANTES) controls the early phase of Trypanosoma cruzi-elicited myocarditis." CIRCULATION. 14 SEP 2004, vol. 110, no. 11, 14 September 2004 (2004-09-14), pages 1443-1449, XP009042393 ISSN: 1524-4539 abstract	1-12
Y	US 2002/052420 A1 (SZABO CSABA ET AL) 2 May 2002 (2002-05-02) paragraphs '0009!, '0034!	1-12
Y	WO 00/69820 A (COMBICHEM INC ; MOREE WILNA (US); TARBY CHRISTINE (US)) 23 November 2000 (2000-11-23) claim 14	1-12
Y	WO 00/69815 A (FURUYA MINORU ; IMAI MINORU (JP); MUROGA YUMIKO (JP); SAKAI MITSURU (J)) 23 November 2000 (2000-11-23) page 5, lines 12,17 page 57, lines 12,16	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ational application No.
PCT/US2004/027343

246

Box 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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-12 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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 8.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intn . Application No
PCT/US2004/027343

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6207665	B1	27-03-2001	AT 232522 T 15-02-2003
		AU 735462 B2 12-07-2001	
		AU 8625898 A 30-12-1998	
		CA 2293382 A1 17-12-1998	
		DE 69811363 D1 20-03-2003	
		DE 69811363 T2 27-11-2003	
		DK 988292 T3 22-04-2003	
		EA 4038 B1 25-12-2003	
		EE 9900565 A 15-06-2000	
		EE 200200682 A 15-04-2003	
		EE 200200683 A 15-04-2003	
		EE 200200684 A 15-04-2003	
		WO 9856771 A2 17-12-1998	
		EP 1254899 A2 06-11-2002	
		EP 0988292 A2 29-03-2000	
		ES 2191320 T3 01-09-2003	
		HU 0003929 A2 28-05-2001	
		JP 2002503239 T 29-01-2002	
		NO 996068 A 11-02-2000	
		NO 20031373 A 11-02-2000	
		PL 337758 A1 11-09-2000	
		SK 171399 A3 12-09-2000	
		TR 9903034 T2 21-06-2000	
		US 2003158205 A1 21-08-2003	
		US 2003139425 A1 24-07-2003	
		US 6541476 B1 01-04-2003	
		US 6534509 B1 18-03-2003	
		US 6573266 B1 03-06-2003	
		US 2002177598 A1 28-11-2002	
US 2002039997	A1	04-04-2002	AU 7807301 A 13-02-2002
		BG 107502 A 31-07-2003	
		BR 0113140 A 24-06-2003	
		CA 2417636 A1 07-02-2002	
		EE 200300047 A 15-10-2004	
		EP 1305047 A2 02-05-2003	
		HU 0300686 A2 28-08-2003	
		JP 2004530630 T 07-10-2004	
		LT 2003015 A ,B 26-01-2004	
		MX PA03000836 A 06-06-2003	
		NO 20030475 A 28-03-2003	
		SI 21123 A 31-08-2003	
		SK 1222003 A3 11-09-2003	
		WO 0209762 A2 07-02-2002	
US 2002052420	A1	02-05-2002	US 2003040502 A1 27-02-2003
			US 2001053763 A1 20-12-2001
			AU 2960101 A 31-07-2001
			WO 0152860 A2 26-07-2001
WO 0069820	A	23-11-2000	AT 277903 T 15-10-2004
			AU 5011300 A 05-12-2000
			CA 2373607 A1 23-11-2000
			DE 60014361 D1 04-11-2004
			EP 1181278 A1 27-02-2002
			JP 2004506593 T 04-03-2004
			WO 0069820 A1 23-11-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No
PCT/US2004/027343

47

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0069815	A	23-11-2000	AU WO	4796700 A 0069815 A1	05-12-2000 23-11-2000

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
 (19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
 (43) **Fecha de publicación internacional : 3 de marzo de 2005 (03.03.2005)**
 (10) **Número de publicación internacional: WO 2005/018642 A1**
-

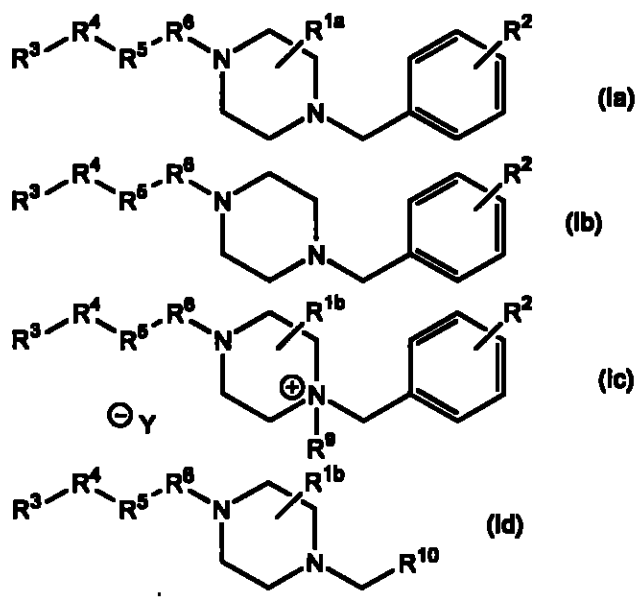
- (51) **Clasificación internacional de patentes: A61K 31/495, A61P 9/04**
 (21) **Número de solicitud internacional: PCT/US2004/027343**
 (22) **Fecha de presentación internacional: 20 de agosto de 2004 (20.08.2004)**
 (25) **Idioma de la presentación: inglés**
 (26) **Idioma de la publicación: inglés**
 (30) **Antecedentes de prioridad:**
 60/497,380 del 22 de agosto de 2003 (22.08.2003) US
 (71) **Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13342 Berlin (DE). TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY [JP/JP]; 1-5-45 Yushima Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519 (JP).**
 (72) **Inventores; y**
 (75) **Inventores/Solicitantes (solamente US): FUTAMATSU, Hideki [JP/JP]; Park-west nishi shinnjuku-602, 8-3-33, Nishi-shinjuku, Shin-juku-ku, Tokyo 160-0023 (JP). ISOBE, Mitsunaki [JP/JP]; 1-37-19, Akatsutaumi, Seta-gaya-ku, Tokyo 158-0044 (JP). KOGA, Noritaka [JP/JP]; Mezonfuru-ru 201, 2-33-8, Itabashi, Itabashi-ku, Tokyo 173-0004 (JP). SUZUKI, Jun-ichi [JP/JP]; Ka-sa grande Hongo 601, 2-38-8 Hongo Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033 (JP). DOLE, William P. [JP/JP]; 85 Childers Lane, Alamo, CA 94507 (USA).**
 (74) **Agent: HERMENAU, Ronald, S.; Berlex Biosciences, 2600 Hilltop Drive, P.O. Box 4099, Richmond, CA 94804 (US).**
 (81) **Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.**
 (84) **Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).**

Publicado:

- con el informe de búsqueda internacional
- antes del vencimiento de la fecha límite para modificaciones de las reivindicaciones y se reiterará la publicación en el caso de recibo de modificaciones

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes an Abbreviations“) al comienzo de cada edición regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

- (54) **Título: Derivados de piperazina inhibidores de quimioquinas y su uso para tratar la miocarditis**
- (57) **Resumen**



La presente invención se relaciona con derivados de piperazina de las fórmulas 1a, 1b, 1c y 1d, y su uso para tratar la miocarditis, donde R^{1a}, R^{1b}, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹, R¹⁰ y Y son tal como se encuentran definidos.

50

**Derivados de piperazina inhibidores de quimioquinas y su uso
para tratar la miocarditis**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los EEUU con N° Serial 60/497380, presentada el 22 de Agosto de 2003, que se incorpora por completo en la presente documentación a modo de referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se dirige al uso de derivados de piperazina para tratar la miocarditis.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La miocarditis es un proceso inflamatorio que afecta el corazón y es comúnmente causado por un agente infeccioso. En América del Norte y Europa, los virus son la causa más común, mientras que en América Central y América del Sur, es más común el protozoario parásito *Trypanosoma cruzi*, que da cuenta de la mayor parte de los casos de miocarditis en el mundo entero. Virtualmente cualquier agente infeccioso puede provocar miocarditis. Otras causas incluyen drogas, toxinas, reacciones alérgicas y determinadas enfermedades sistémicas asociadas con la vasculitis. Si bien la miocarditis es un proceso insidioso y comúnmente no presenta síntomas, puede provocar fallas cardíacas, y los estudios postmortem sugieren que la miocarditis puede dar cuenta de hasta 20% de los casos de muerte súbita e inesperada en adultos jóvenes. Los datos recientes también han confirmado la relación causal

sospechada entre la miocarditis viral y el desarrollo posterior de la cardiomiopatía dilatada idiopática.

La comprensión actual de los mecanismos básicos de la miocarditis deriva en gran medida de los modelos experimentales, donde se infectan ratones con virus cardiotrópicos. Se cree que el mecanismo primario para el daño cardíaco en la miocarditis es una reacción inmunológica mediada por células ante antígenos asociados con el agente patogénico mismo, o son cambios en la superficie de los miocitos inducidos por el agente. También se ha demostrado la participación de la autoinmunidad humoral. La respuesta inicial se caracteriza por la infiltración de células asesinas naturales y macrófagos, con la liberación subsiguiente de citoquinas proinflamatorias, incluyendo las interleuquinas 1 y 2, el factor de necrosis tumoral, y el interferón gamma. Posteriormente en el curso de la miocarditis experimental, pueden hallarse linfocitos T citotóxicos, así como linfocitos B, con producción de anticuerpos anti-miocardiales.

Los descubrimientos en pacientes con miocarditis apoyan adicionalmente los mecanismos inmunológicos para el daño cardíaco observado y el desarrollo funcional de fallas cardíacas. Estos incluyen los siguientes: un desequilibrio entre las células citotóxicas y ayudantes T; expresión miocárdial incrementada de antígenos de histocompatibilidad mayores en especímenes de biopsia; sobreexpresión de moléculas

de adhesión celular en miocitos; y anticuerpos en circulación dirigidos contra proteínas miocárdiales, algunos de los cuales reaccionan con antígenos virales (imitación molecular). Los efectos de la reacción inmune en el corazón dependerán de la presencia de una auto-limitación en la respuesta, lo que resultará en la eliminación efectiva del agente etiológico y la reparación de las lesiones cardíacas, o de la prolongación y la exageración de la respuesta, lo que resultará en necrosis miocítica progresiva, fibrosis y remodelación patológica.

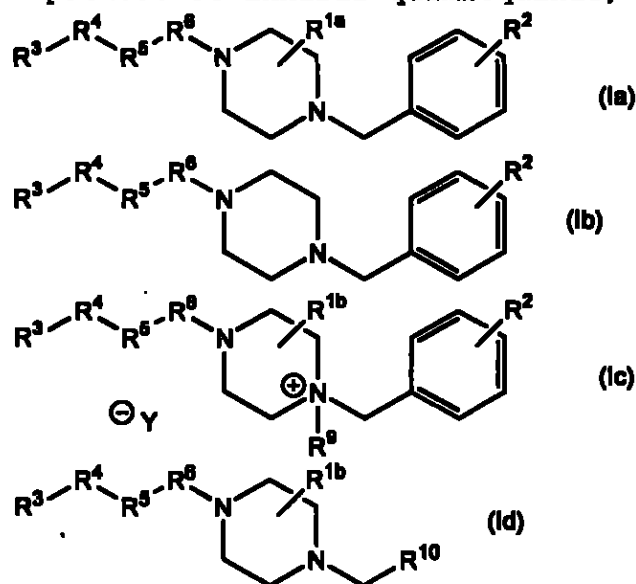
Las características clínicas de la miocarditis son muy variables. La mayor parte de los pacientes con inflamaciones focales son relativamente asintomáticos, y pueden presentar solamente anomalías electrocardiográficas menores. Otros pacientes con inflamaciones más extensas pueden presentar dilataciones ventriculares y fallas cardíacas entre leves y moderadas. Un menor subconjunto de pacientes manifiestan una cardiomiopatía dilatada con progresión rápida y severa, una falla cardíaca fulminante. Aún otros presentarán arritmias atriales o ventriculares, y bloqueos cardíacos atrio-ventriculares.

El tratamiento de la miocarditis sirve en gran medida como apoyo, y está dirigido a las manifestaciones sistémicas de la enfermedad. Todos los pacientes sospechados de sufrir miocarditis, que presentan señales y síntomas de fallas car-

diacas, deberían ser trasladados al hospital y tratados en una unidad equipada con un monitoreo electrocardiográfico continuo. El tratamiento de las fallas cardíacas incluye el uso de diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de receptores y bloqueadores beta después de la estabilización inicial del paciente. En los pacientes con fallas cardíacas entre moderadas y severas, el tratamiento de apoyo puede incluir el uso de drogas parenterales ionotrópicas y vasodilatadoras, y posiblemente el implante de un dispositivo de asistencia ventricular mecánica temporal. Pueden necesitarse drogas antiarritmicas para suprimir las arritmias atriales o ventriculares serias, y puede requerirse un marcapasos en los casos de bloqueo cardíaco completo. Como las consecuencias a largo plazo de la miocarditis pueden atribuirse a una reacción inmune celular y humoral exagerada, puede ser beneficioso el uso de drogas inmunosupresoras y anti-inflamatorias. Si bien los estudios clínicos no controlados apoyan dicho enfoque, hasta el momento, los estudios controlados con placebo con prednisona, sola y en combinación con ciclosporina, y con globulina inmune intravenosa, no han logrado demostrar el efecto beneficioso sobre la función ventricular. Se espera que una mejor comprensión de los agentes etiológicos y la respuesta inmune en la miocarditis conduzca a enfoques farmacológicos más selectivos para prevenir la ocurrencia de fallas cardíacas

progresivas y el desarrollo de cardiomiopatía dilatada en el futuro cercano.

Se describen derivados de piperazina de las fórmulas Ia, Ib, Ic y Id en la Patente de los EEUU N° 6207665 y en WO 98/56771 (donde se incorporan estos documentos completos en la presente documentación a modo de referencia) como compuestos útiles como agentes anti-inflamatorios, debido a su capacidad de inhibir quimioquinas, MIP-1 α y RANTES:



enantiómeros, diastereómeros y sales de los mismos aceptables para el uso farmacéutico,

donde:

R^{1a} es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, halo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilaminoalquilo, (cicloalquilalquil)aminoalquilo, haloalquilo, alquenilo,

alquinilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, formilo, formilalquilo, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, (hidroxi)aralquilo, (hidroxi)cicloalquilalquilo, mercaptoalquilo, cianoalquilo, haloalquilcarbonilaminoalquilo, (alcoxi)aralquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, alquiltioalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfonilalquilo, hidroxialquiltioalquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, monoarilaminoalquilo, monoaralquilaminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, (alquilcarbonil)(alquil)aminoalquilo, azidoalquilo, ureidoalquilo, monoalquilureidoalquilo, dialquilureidoalquilo, (alcoxicarbonilalquil)ureidoalquilo, alcoxicarbonilaminoalquilo, hidroxialquilaminoalquilo, ariloxialquilcarboniloxialquilo, alcoxialquilcarboniloxialquilo, aralcoxialquilcarboniloxialquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, aralquilcarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, monoarilaminocarbonilo, monoaralquilaminocarbonilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, monoarilaminocarbonilalquilo, monoaralquilaminocarbonilalquilo, arilsulfonilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^2 es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidróxilo, hidroxisulfonilo, halo, alquilo, mercapto, mercaptoalquilo, alquiltiol, alquilsulfinilo, alquilsufonilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alcoxilo, ariloxilo, haloalquilo, formilo, formilalquilo, nitro, nitroso, ciano, aralcoxilo, haloalcoxilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, (hidroxi)cicloalquilalquilo, cicloalquilamino, cicloalquilaminoalquilo, (cicloalquilalquil)amino, (cicloalquilalquil)aminoalquilo, cianoalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, hidroxialquilo, (hidroxi)aralquilo, hidroxialquiltioalquilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, alcoxialquilo, (alcoxi)aralquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, monoarilamino, monoaralquilamino, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, hidroxialquilaminoalquilo, monoarilaminoalquilo, monoaralquilaminoalquilo, alquilcarbonilamino, (alquilcarbonil)(alquil)amino, alquilcarbonilaminoalquilo, (alquilcarbonil)(alquil)aminoalquilo, alcóxicarbonilamino, (alcóxicarbonil)(alquil)amino, alcóxicarbonilaminoalquilo, (alcóxicarbonil)(alquil)aminoalquilo, carboxilo, alcóxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, arilcarbonilo, arilcarbonilalquilo,

aralquilcarbonilo, aralquilcarbonilalquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, alcoxialquilcarboniloxialquilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, monoarilaminocarbonilo, monoaralquilaminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, monoarilaminocarbonilalquilo, monoaralquilaminocarbonilalquilo, amidino, guanidino; ureido, monoalquilureido, dialquilureido, ureidoalquilo, monoalquilureidoalquilo, dialquilureidoalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^3 es un sistema de anillos carbocíclicos sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, hidroxisulfonilo, halo, alquilo, mercapto, mercaptoalquilo, alquiltiol, alquilsulfinilo, alquilsufonilo, arilsulfonilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alcóxilo, hidroxialcoxilo, ariloxilo, haloalquilo, formilo, formilalquilo, nitro, nitroso, ciano, aralcoxilo, haloalcoxilo, aminoalcoxilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, (hidroxi)cicloalquilalquilo, cicloalquilamino, cicloalquilaminoalquilo, cianoalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, hidroxialquilo, (hidroxi)aralquilo, (monoalquilamino)aralquilo, (hidroxialquil)hioalquilo, hidroxial-

alquenilo, hidroxialquinilo, alcoxialquilo, (alco-
xi)aralquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, amino,
monoalquilamino, dialquilamino, monoarilamino, monoaral-
quilamino, aminoalquilamino, heterociclilamino, (ciclo-
alquilalquil)amino, alquilcarbonilamino, alcoxicarbo-
nilamino, alquenilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilami-
no, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, halo-
alquilcarbonilamino, alcoxialquilcarbonilamino, alcoxí-
carbonilalquilcarbonilamino, (alquilcarbonil)(al-
quil)amino, (alcoxicarbonil)(alquil)amino, alquilsulfo-
nilamino, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dial-
quilaminoalquilo, hidroxialquilaminoalquilo, monoaril-
aminoalquilo, monoaralquilaminoalquilo, alquilcarbonil-
aminoalquilo, arilcarbonilaminoalquilo, (alquilcarbo-
nil)(alquil)aminoalquilo, (cicloalquilalquil)aminoalqui-
lo, alcoxicarbonilaminoalquilo, alcoxicarbonilalquilcar-
bonilaminoalquilo, (alcoxicarbonil)(alquil)aminoalquilo,
alquilsulfonilaminoalquilo, (alquilsulfonil)(alquil)ami-
noalquilo, arilsulfonilaminoalquilo, (arilsulfonil)(al-
quil)aminoalquilo, heterociclilaminoalquilo, carboxilo,
alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilcarbonilo,
arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, (hidroxialcoxi)car-
bonilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxi-
carbonilalquilo, alcoxialquilcarboniloxialquilo, dial-
quilaminocarboniloxialquilo, alquilcarbonilalquilo,

arilcarbonilalquilo, aralquilcarbonilalquilo, amino-
 carbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocar-
 bonilo, monoarilaminocarbonilo, monoaralquilaminocarbo-
 nilo, (aminocarbonilalquil)aminocarbonilo, (monoalquil-
 aminocarbonilalquil)aminocarbonilo, (carboxialquil)ami-
 nocarbonilo, (alcoxicarbonilalquil)aminocarbonilo;
 (aminoalquil)aminocarbonilo, (hidroxialquil)aminocarbo-
 nilo, aminocarbonilalquilo, monoalquilaminocarbonilal-
 quilo, dialquilaminocarbonilalquilo, monoarilaminocarbo-
 nilalquilo, monoaralquilaminocarbonilalquilo, amidino,
 hidroxiamidino, guanidino, ureido, monoalquilureido,
 monoarilureido, monoaralquilureido, monohaloalquil-
 ureido, (monoalquil)(monoaril)ureido, dialquilureido,
 diarilureido, (haloalquilcarbonil)ureido, ureidoalquilo,
 monoalquilureidoalquilo, dialquilureidoalquilo, monoa-
 rilureidoalquilo, monoaralquilureidoalquilo, monohaloal-
 quilureidoalquilo, (haloalquil)(alquil)ureidoalquilo,
 (alcoxicarbonilalquil)ureidoalquilo, glicinamido, mono-
 alquilglicinamido, aminocarbonilglicinamido, (alcoxial-
 quilcarbonil)glicinamido, (aminocarbonil)(alquil)glici-
 namido, (alcoxicarbonilalquilcarbonil)(alquil)glicina-
 mido, (alcoxicarbonilaminoalquilcarbonil)glicinamido,
 arilcarbonilglicinamido, (arilcarbonil)(alquil)glicina-
 mido, (monoaralquil-aminocarbonil)glicinamido, (mono-
 aralquilaminocarbonil)(alquil)glicinamido, (mono-

arilaminocarbonil)glicinamido, (monoarilaminocarbonil)(alquil)glicinamido, glicinamidoalquilo, alaninamido, monoalquilalaninamido, alaninamidoalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

o R^3 es un sistema de anillos heterocíclicos sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alcoxilo, hidroxialcoxilo, haloalquilo, formilo, nitro, ciano, haloalcoxilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, monoarilamino, monoaralquilamino, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, alquenilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, alcoxialquilcarbonilamino, alcoxicarbonilalquilcarbonilamino, (alquilcarbonil)(alquil)amino, (alcoxicarbonil)(alquil)amino, alquilsulfonilamino, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, arilcarbonilaminoalquilo, (alquilcarbonil)(alquil)aminoalquilo, alcoxicarbonilaminoalquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, monoarilaminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, monoarilaminocarbonilalquilo,

carbonilalquilo, guanidino, ureido, monoalquilureido, ureidoalquilo, monoalquilureidoalquilo, y glicinamido;

R^4 es -O-, $-N(R^7)-$, $-C(R^8)_2-$ o un enlace;

R^5 es una cadena de alquilenos o una cadena de alquilideno, o, si R^4 es un enlace, R^5 es una cadena de alquilideno opcionalmente sustituida por arilo o $-N(R^7)_2$;

R^6 es $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-CH_2-$ o un enlace;

cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, aralquilcarbonilo, aralquilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, y alcóxicarbonilo; y

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, hidroxilo, alcóxilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, cicloalquilalquilcarbonilamino, alcóxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, arilcarbonilamino, alcóxicarbonilalquilcarbonilamino, (alquilcarbonil)(alquil)amino, aralquilcarbonilamino, (aralquilcarbonil)(alquil)amino, alquilcarbonilaminualquilo, cicloalquilcarbonilaminualquilo, alcóxicarbonilaminualquilo, (alquilcarbonil)(alquil)aminualquilo, aralquilcarbonilaminualquilo, heterociclilcarbonilaminualquilo,

(aralquilcarbonil)(alquil)aminoalquilo, arilsulfonilamino, alquilsulfonilaminoalquilo, ureido, monoalquilureido, monohaloalquilureido, dialquilureido, ureidoalquilo, monoalquilureidoalquilo, dialquilureidoalquilo, monohaloalquilureidoalquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, y dialquilaminocarbonilalquilo;

Y es un contraión aceptable para el uso farmacéutico:

R^{1b} es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, oxo, halo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilaminoalquilo, (cicloalquilalquil)aminoalquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, formilo, formilalquilo, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, (hidroxi)aralquilo, (hidroxi)cicloalquilalquilo, mercaptoalquilo, cianoalquilo, haloalquilcarbonilaminoalquilo, (alcoxi)aralquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, hidroxialquiltioalquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, monoarilaminoalquilo, monoaralquilaminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, (alquilcarbonil)(alquil)aminoalquilo, azidoalquilo, ureidoalquilo, monoalquilureidoalquilo, dialquilureidoalquilo,

(alcoxicarbonilalquil)ureidoalquilo, alcoxicarbonilaminoalquilo, hidroxialquilaminoalquilo, ariloxialquilcarboniloxialquilo, alcoxialquilcarboniloxialquilo, aralcoxialquilcarboniloxialquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, aralquilcarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, monoarilaminocarbonilo, monoaralquilaminocarbonilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, monoarilaminocarbonilalquilo, monoaralquilaminocarbonilalquilo, arilsulfonilo, heterociclilo y heterociclilalquilo; y

R⁹ es alquilo, aralquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, aminocarbonilalquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, heterociclilalquilo, o cicloalquilalquilo;

R¹⁰ es un heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, mercapto, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, fenilalquilo, fenilalquenilo, alcoxilo, fenoxilo, fenilalcoxilo, haloalquilo, haloalcoxilo, formilo, nitro, ciano, amidino, cicloalquilo, hidroxial-

quilo, alcoxialquilo, fenoxialquilo, fenilalcoxialquilo; amino, monoalquilamino, dialquilamino, monofenilamino, monofenilalquilamino, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, monofenilaminoalquilo, monofenilalquilaminoalquilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, fenilcarbonilo, bencilcarbonilo, alquilcarbonilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, ureido, monoalquilureido, monofenilureido, y monobencilureido; teniendo en cuenta que, cuando R^4 es $-N(R^7)-$, R^3 no puede ser un sistema de anillos heterocíclico que contenga 4-8 miembros y comprenda átomos de carbono y solamente un átomo de nitrógeno.

Se describen los compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ic y Id en la Patente de los EEUU N° 6207665 y en WO 98/56771 como compuestos útiles para tratar diversos trastornos inflamatorios, incluyendo la esclerosis múltiple, la leucoencefalopatía, la encefalomiелitis, la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Guillian-Barre, el rechazo de transplante renal agudo mediado por células, el rechazo de aloinjertos, la artritis reumatoide, la aterosclerosis, la urticaria, el angioderma, la conjuntivitis alérgica, la dermatitis atópica, la dermatitis alérgica de contacto, la alergia a

drogas o picaduras de insectos o la anafilaxis sistémica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se ha descubierto que los compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ic y Id son útiles para tratar la miocarditis.

Definiciones

Como se lo utiliza en la memoria descriptiva y las cláusulas adjuntas, salvo que se lo especifique de otro modo, los siguientes términos tienen los significados indicados:

"Alquilo" se refiere a un radical monovalente o divalente de cadena lineal o ramificada que consiste únicamente de carbono e hidrógeno, que no contiene saturación y tiene de uno a ocho átomos de carbono, p.ej., metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo). *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo). *n*-heptilo, y similares.

"Alquilcarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $-C(O)-R_a$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, acetilo, etilcarbonilo, *n*-propilcarbonilo, y similares.

"Alquilcarbonilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-C(O)-R_b$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, (acetil)metilo, 2-(acetil)etilo, 4-(etilcarbonil)butilo, y similares.

"Alquilcarbonilamino" se refiere a un radical de la

fórmula $-N(H)-C(O)-R_a$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, acetilamino, etilcarbonilamino, *n*-propilcarbonilamino, y similares.

"(Alquilcarbonil) (alquil)amino" se refiere a un radical de la fórmula $-N(R_a)-C(O)-R_a$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, *N*-metil-*N*-acetilamino, *N*-etil-*N*-(etilcarbonil)amino, y similares.

"Alquilcarbonilaminoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-N(H)C(O)-R_a$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, acetilaminometilo, 2-(acetilamino)etilo, 4-(etilcarbonilamino)butilo, y similares.

"(Alquilcarbonil) (alquil)aminoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-N(R_a)-C(O)-R_a$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, (*N*-metil-*N*-acetilamino)metilo, 2-(*N*-etil-*N*-(etilcarbonil)amino)propilo, y similares.

"Alquiltio" se refiere a un radical de la fórmula $-S-R_a$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, p.ej., metiltio, etiltio, *n*-propiltio, y similares.

"Alquilsulfinilo" se refiere a un radical de la fórmula $-S(O)R_a$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, *n*-propilsulfinilo, y similares.

"Alquilsulfonilo" se refiere a un radical de la fórmula $-S(O)_2R_a$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo, y similares.

"Alquiltioalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-S-R_a$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, metiltiometilo, 2-metiltioetilo, 2-etiltiopropilo, y similares.

"Alquilsulfinilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-S(O)-R_a$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, metilsulfinilmetilo, 2-metilsulfiniletilo, 2-etilsulfinilpropilo, y similares.

"Alquilsulfonilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-S(O)_2-R_a$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, metilsulfonilmetilo, 2-metilsulfoniletilo, 2-etilsulfonilpropilo, y similares.

"Alquilsulfonilamino" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-S(O)_2-R_a$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, *iso*-propilsulfonilamino, y similares.

"Alquilsulfonilaminoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-N(H)-S(O)_2-R_a$ donde cada R_a es indepen-

dientemente un radical alquilo como se define precedentemente, p.ej., metilsulfonilaminometilo, 2-(etilsulfonilamino)etilo, 3-(iso-propilsulfonilamino)propilo, y similares.

"(Alquilsulfonil)(alquil)aminoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-N(R_a)-S(O)_2-R_a$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, (metilsulfonil)(metil)aminometilo, 2-((etilsulfonil)(metil)amino)etilo, 3-((iso-propilsulfonil)(etil)amino)propilo, y similares.

"Alquenilo" se refiere a un radical monovalente o divalente de cadena lineal o ramificada que consiste únicamente de carbono y hidrógeno, que contiene al menos una unión doble y que contiene de dos a ocho átomos de carbono, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares.

"Alquenilcarbonilamino" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-C(O)-R_c$ donde R_c es un radical alquenilo como se define precedentemente, p.ej., etenilcarbonilamino, prop-2-enilcarbonilamino, but-2-enilcarbonilamino, y similares.

"Alquinilo" se refiere a un radical monovalente o divalente de cadena lineal o ramificada que consiste únicamente de carbono y hidrógeno, que contiene al menos una unión triple y que contiene de dos a ocho átomos de carbono, por ejemplo, etinilo, prop-1-inilo, but-1-inilo, pent-1-inilo, pent-3-inilo, y similares.

"Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, 1-metiletoxi (*iso*-propoxi), *n*-butoxi, *n*-pentoxi, 1,1-dimetiletoxi (*t*-butoxi), y similares.

"Alcoxycarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $-C(O)OR_a$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *n*-propoxycarbonilo, y similares.

"Alcoxycarbonilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-C(O)OR_a$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, metoxycarbonilmetilo, 2-(etoxycarbonil)etilo, 2-(metoxycarbonil)propilo, y similares.

"Alcoxialquilcarboniloxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-OC(O)-R_a-OR_a$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente, p.ej., metoximetilcarboniloximetilo, 2-(2-(2-(etoxi)etilcarboniloxi)etil)etilo, 2-(3-(2-(etoxi)etilcarboniloxi)propil)etilo, y similares.

"Alcoxycarbonilamino" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-C(O)-OR_a$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, isopropoxycarbonilamino, y similares.

"(Alcoxycarbonil)(alquil)amino" se refiere a un radical

de la fórmula $-N(R_a)(C(O)OR_a)$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, *N*-metil-*N*-metoxycarbonilamino, *N*-etil-*N*-etoxycarbonilamino, y similares.

"Alcoxycarbonilaminoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-N(H)-C(O)-OR_a$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente, p.ej., metoxycarbonilaminometilo, 2-(etoxycarbonilamino)etilo, isopropoxycarbonilaminometilo, y similares.

"(Alcoxycarbonil)(alquil)aminoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-N(R_a)(C(O)OR_a)$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, *N*-metil-*N*-metoxycarbonilaminometilo, 2-(*N*-etil-*N*-etoxycarbonilamino)etilo, y similares.

"(Alcoxi)aralquilo" se refiere a un radical aralquilo donde el grupo alquilo del mismo se sustituye por un radical alcoxi como se define precedentemente, por ejemplo, 2-fenil-1-metoxietilo, fenil(metoxi)metilo, y similares.

"Alcoxialquilcarbonilamino" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-C(O)-R_a-O-R_a$ donde cada R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, p.ej., metoximetilcarbonilamino, etoxietilcarbonilamino, metoxietilcarbonilamino, y similares.

"Alcoxycarbonilalquilcarbonilamino" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-C(O)-R_a-C(O)OR_a$ donde cada R_a es

independientemente un radical alquilo como se define precedentemente, p.ej., etoxycarbonilmetilcarbonilamino, metoxycarbonilmetilcarbonilamino, (2-etoxycarboniletíl)carbonilamino, (2-metoxycarboniletíl)carbonilamino, y similares.

"Alcoxycarbonilalquilcarbonilaminoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-N(H)-C(O)-R_a-C(O)OR_a$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente, p.ej., etoxycarbonilmetilcarbonilaminometilo, 2-(metoxycarbonilmetilcarbonilamino)etilo, 1-((2-etoxycarboniletíl)carbonilamino)etilo, (2-metoxycarboniletíl)carbonilaminometilo, y similares.

"(Alcoxycarbonilalquil)aminocarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $-C(O)-N(H)-R_a-C(O)-OR_a$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente, p.ej., (metoxycarbonilmetil)aminocarbonilo, (2-(etoxycarbonil)etil)aminocarbonilo, (1-(metoxycarbonil)etil)aminocarbonilo, y similares.

"(Alcoxycarbonilalquil)ureidoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-N(H)-C(O)-N(H)-R_a-C(O)-OR_a$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente y donde el nitrógeno al cual $-R_a-C(O)-OR_a$ se encuentra unido se indica como "N'", p.ej., (etoxycarbonilmetil)ureidometilo, (2-(etoxycarbonil)etil)ureidometilo, 2-((2-(etoxycarbonil)etil)ureido)eti-

lo, y similares.

"(Alcoxicarbonilalquilcarbonil)(alquil)glicinamido" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-C(O)-CH_2-N(R_a)-C(O)-R_a-C(O)-OR_a$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente, p.ej., (metoxicarbonilmetilcarbonil)(metil)glicinamido, ((2-etoxicarboniletil)carbonil)(etil)glicinamido, y similares.

"(Alcoxialquilcarbonil)glicinamido" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-C(O)-CH_2-N(H)-C(O)-R_a-O-R_a$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente, p.ej., (metoxiacetil)glicinamido, (etoxiacetil)glicinamido, y similares.

"Cadena alquilenos" se refiere a un radical divalente de cadena lineal o ramificada que consiste únicamente de carbonilo e hidrógeno, que no contiene saturación y tiene de uno a ocho átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, y similares.

"Cadena alquilideno" se refiere a un radical divalente insaturado de cadena lineal o ramificada que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, tiene de uno a ocho átomos de carbono, donde la insaturación se encuentra presente solamente como uniones dobles y donde puede existir una unión doble entre el primer carbono de la cadena y el resto de la molécula, por ejemplo, etilideno, propilideno, *n*-butilideno, y similares.

"Amino" se refiere al radical -NH_2 .

"Aminoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $\text{-R}_a\text{NH}_2$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-aminopropilo, y similares.

"Aminoalquilamino" se refiere a un radical de la fórmula $\text{-N(H)-R}_a\text{-NH}_2$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, aminometilamino, (2-aminoetil)amino, (2-aminopropil)amino, y similares.

"Aminoalcoxi" se refiere a un radical de una fórmula $\text{-OR}_a\text{-NH}_2$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, aminometoxi, 2-aminoetoxi, 3-aminopropoxi, 2-aminopropoxi, 4-aminobutoxi, y similares.

"Aminocarbonilo" se refiere al radical -C(O)NH_2 .

"Aminocarbonylglicinamido" se refiere a un radical de la fórmula $\text{-N(H)-C(O)-CH}_2\text{-N(H)-C(O)-NH}_2$.

"(Aminocarbonil)(alquil)glicinamido" se refiere a un radical de la fórmula $\text{-N(H)-C(O)-CH}_2\text{-N(R}_a\text{)-C(O)-NH}_2$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y donde el nitrógeno con el sustituyente R_a se designa como "N'", por ej., (aminocarbonil)(N'-metil)glicinamido, (aminocarbonil)(N'-etil)glicinamido, y similares.

"Aminocarbonilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $\text{-R}_a\text{-C(O)NH}_2$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, aminocarbonilmetilo, 2-

(aminocarbonil)etilo, 2-(aminocarbonil)propilo, y similares.

"(Aminocarbonilalquil)aminocarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $-C(O)-N(H)-R_a-C(O)-NH_2$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, p.ej., (aminocarbonilmetil)aminocarbonilo, (2-aminocarboniletíl)aminocarbonilo, (1-aminocarboniletíl)aminocarbonilo, y similares.

"(Aminoalquil)aminocarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $-C(O)-N(H)-R_a-NH_2$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, (aminometil)aminocarbonilo, (2-aminoetil)aminocarbonilo, (1-aminoetil)aminocarbonilo, y similares.

"Amidino" se refiere al radical $-C(NH)NH_2$.

"Arilo" se refiere a un radical fenilo o naftilo. Salvo que se establezca de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") incluye específicamente radicales arilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxí, mercapto, halo, alquilo, alquénilo, alquínilo, fenilo, fenilalquilo, fenilalquénilo, alcoxi, fenoxi, fenilalcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, formilo, nitro, ciano, amidino, cicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, fenoxialquilo, fenilalcoxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, monofenilamino, monofenilalquilamino, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, monofenilaminoalquilo,

monofenilalquilaminoalquilo, alquilcarbonilo, carboxí, alco-
xicarbonilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, amino-
carbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo,
aminocarbonilalquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, dial-
quilaminocarbonilalquilo, como se definen en la presente.

"Arilcarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula -
 $C(O)R_b$ donde R_b es un radical arilo como se define
precedentemente, por ejemplo, fenilcarbonilo y naftalen-2-
ilcarbonilo, y similares.

"Arilcarbonilalquilo" se refiere a un radical de la
fórmula $-R_aC(O)R_b$ donde R_a es un radical alquilo como se de-
fine precedentemente y R_b es un radical arilo como se define
precedentemente, p.ej., fenilcarbonilmetilo, 2-(fenilcar-
bonil)etilo, 3-(naftalen-2-ilcarbonil)propilo, y similares.

"Arilcarbonilaminoalquilo" se refiere a un radical de
la fórmula $-R_a-N(H)-C(O)-R_b$ donde R_a es un radical alquilo
como se define precedentemente y R_b es un radical arilo como
se define precedentemente, p.ej., (4-metoxifenil)carbonilami-
nometilo, 2-((4-fluorofenil)carbonilamino)etilo, 1-((4-clo-
rofenil)carbonilamino)etilo, y similares.

"Arilsulfonilo" se refiere a un radical de la fórmula -
 $S(O)_2-R_b$ donde R_b es un radical arilo como se define prece-
dentemente, por ejemplo, fenilsulfonilo, (4-
clorofenil)sulfonilo, (3-nitrofenil)sulfonilo, y similares.

"Arilsulfonilamino" se refiere a un radical de la

fórmula $-N(H)-S(O)_2-R_b$ donde R_b es un radical arilo como se define precedentemente, por ejemplo, fenilsulfonilamino, (4-clorofenil)sulfonilamino, (4-fluorofenil)sulfonilamino, (3-nitrofenil)sulfonilamino), y similares.

"Arilsulfonilaminoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-N(H)-S(O)_2-R_b$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y R_b es un radical arilo como se define precedentemente, por ejemplo, fenilsulfonilaminometilo, (4-clorofenil)sulfonilaminometilo, 2-((4-fluorofenil)sulfonilamino)etilo, 1-((3-nitrofenil)sulfonilamino)etilo, y similares.

"(Arilsulfonil)(alquil)aminoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-N(R_a)-S(O)_2-R_b$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente y R_b es un radical arilo como se define precedentemente, p.ej., (fenilsulfonil)(metil)aminometilo, ((4-clorofenil)sulfonil)(etil)aminometilo, 2-(((4-fluorofenil)sulfonil)(metil)amino)etilo, 1-(((3-nitrofenil)sulfonil)(etil)amino)etilo, y similares.

"(Alcoxycarbonilaminoalquilcarbonil)glicinamido" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-C(O)-CH_2-N(H)-C(O)-N(H)-C(O)-OR_a$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, p.ej., (etoxycarbonilaminocarbonil)glicinamido, (metoxycarbonilaminocarbonil)glicinamido, y similares.

"Arilcarbonilglicinamido" se refiere a un radical de la

fórmula $-N(H)-C(O)-CH_2-N(H)-C(O)-R_b$ donde R_b es un radical arilo como se define precedentemente, p.ej., fenilcarbonilglicinamido, (4-fluoro-3-trifluorometilfenil)carbonilglicinamido, (4-fluorofenil)carbonilglicinamido, y similares.

"(Arilcarbonil)(alquil)glicinamido" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-C(O)-CH_2-N(R_a)-C(O)-R_b$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y R_b es un radical arilo como se define precedentemente y el nitrógeno al cual el radical R_a se encuentra unido se designa como "N'", p.ej., (fenilcarbonil)(N'-metil)glicinamido, ((4-fluoro-3-trifluorometilfenil)carbonil)(N'-etil)glicinamido, ((4-fluorofenil)carbonil)(N'-metil)glicinamido, y similares.

"Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_b$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y R_b es un radical arilo como se define precedentemente, por ejemplo, bencilo, y similares.

"Aralquilcarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $-C(O)-R_d$ donde R_d es un radical aralquilo como se define precedentemente, por ejemplo, bencilcarbonilo, 1-(fenil)etilcarbonilo, y similares.

"Aralquilcarbonilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aC(O)R_d$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y R_d es un radical aralquilo como se define precedentemente, por ejemplo, bencilcarbonilmetilo, 2-(1-(fenil)etilcarbonil)etilo, y similares.

"Aralquenilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_cR_b$ donde R_b es un radical arilo como se define precedentemente y R_c es un radical alquenilo como se define precedentemente, p.ej., 3-fenilpropilid-1-enilo, y similares.

"Ariloxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_b$ donde R_b es un radical arilo como se define precedentemente, por ejemplo, fenoxi y naftoxi, y similares.

"Aralcoxicarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $-C(O)OR_d$ donde R_d es un radical aralquilo como se define precedentemente, p.ej., benciloxicarbonilo, y similares.

"Aralcoxicarbonilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aC(O)OR_d$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y R_d es un radical aralquilo como se define precedentemente, p.ej., benciloxicarbonilmetilo, 2-(benciloxicarbonil)etilo, 3-((naftalen-2-il)oxi)carbonil)propilo, y similares.

"Ariloxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-OR_b$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y R_b es un radical arilo como se define precedentemente, p.ej., fenoximetilo, 2-(fenoxi)etilo, 3-(fenoxi)propilo, y similares.

"Ariloxialquilcarboniloxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-OC(O)-R_a-OR_b$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente y R_b es un radical arilo como se define precedentemente.

mente, por ejemplo, fenoximetilcarboniloximetilo, (2-fenoxietil)carboniloximetilo, 3-((2-fenoxietil)carboniloxi)propilo, y similares.

"Aralcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_d$ donde R_d es un radical aralquilo como se define precedentemente, por ejemplo, benciloxi, y similares.

"Aralcoxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-OR_d$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y R_d es un radical aralquilo como se define precedentemente, p.ej., benciloximetilo, 2-feniletoximetilo, y similares.

"Aralcoxialquilcarboniloxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-OC(O)-R_a-OR_d$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente y R_d es un radical aralquilo como se define precedentemente, p.ej., benciloximetilcarboniloximetilo, 2-((2-(fenil)etoximetil)carboniloxi)etilo, y similares.

"Alcoxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aOR_a$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, metoxietilo; etoximetilo, propoximetilo, propoxietilo, y similares.

"Alaninamido" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-C(O)-C(CH_3)H-NH_2$.

"Alaninamidoalquilo" se refiere a un radical de la

fórmula $-R_a-N(H)-C(O)-C(CH_3)H-NH_2$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, alaninamidometilo, 2-(alaninamido)etilo, 1-(alaninamido)etilo, 3-(alaninamido)propilo, y similares.

"Azidoalquilo" se refiere un radical de la fórmula $-R_a-N_3$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, 2-azidoetilo, 3-azidopropilo, 2-azidopropilo, 4-azidobutilo, y similares.

"Bencilo" se refiere a un radical de la fórmula $-CH_2-R_b$ donde R_b es un radical fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alqueno, nitro, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilo, carboxi, alcóxicarbonilo, y aminocarbonilo.

"Bencilcarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $-C(O)-CH_2-R_b$ donde R_b es un radical fenilo como se define precedentemente, por ejemplo, (4-metoxibencil)carbonilo, (3-fluorobencil)carbonilo, y similares.

"Carboxi" se refiere al radical $-C(O)OH$.

"Carboxialquilo" se refiere al radical de la fórmula $-R_a-C(O)OH$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, carboximetilo, 2-carboxietilo, 3-carboxipropilo, y similares.

"(Carboxialquil)aminocarbonilo" se refiere a un radical

de la fórmula $-C(O)-N(H)-R_n-C(O)OH$ donde R_n es un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, (carboximetil)aminocarbonilo, (2-carboxietil)aminocarbonilo, (1-carboxietil)aminocarbonilo, y similares.

"Sistema de anillos carbocíclicos " se refiere a un anillo radical estable de 3 a 15 miembros que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno. Para los propósitos de esta invención, el sistema radical de anillos carbocíclicos puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico, y puede incluir sistemas de anillos fusionados o unidos por puentes, y el sistema de anillos puede ser parcial o totalmente saturado o aromático, y los átomos de carbono en el sistema de anillos pueden ser opcionalmente oxidados. Ejemplos de tales sistemas radicales de anillos carbocíclicos incluyen, pero no taxativamente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, norbornano, norborneno, adamantilo, biciclo[2.2.2]octano, fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, fluorenilo, antraceno, y similares.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical monocíclico o bicíclico estable de 3 a 10 miembros el cual es saturado, y el cual consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, p.ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, decalinilo y similares. Salvo que se establezca de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, el término "cicloalquilo" incluye específicamente radicales

cicloalquilo los cuales se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halo, hidroxilo, amino, nitro, alcoxi, carboxi, fenilo y alcoxycarbonilo.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-R_b$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y R_b es a cicloalquilo radical como se define precedentemente, por ejemplo, ciclopropilmetilo, 2-ciclobutiletilo, 3-ciclohexilpropilo, y similares.

"Cicloalquilamino" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-R_b$ donde R_b es un radical cicloalquilo como se define precedentemente, por ejemplo, ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclohexilamino, y similares.

"Cicloalquilaminoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-N(H)-R_b$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y R_b es un radical cicloalquilo como se define precedentemente, p.ej., ciclopropilaminometilo, 2-(ciclobutilamino)etilo, ciclohexilaminometilo, y similares.

"(Cicloalquilalquil)amino" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-R_a-R_b$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y R_b es un radical cicloalquilo como se define precedentemente, p.ej., (ciclopropilmetil)amino, (2-ciclobutiletil)amino, (3-ciclohexilpropil)amino, y similares.

"(Cicloalquilalquil)aminoalquilo" se refiere a un ra-

dical de la fórmula $-R_a-N(H)-R_a-R_a$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente y R_c es un radical cicloalquilo como se define precedentemente, p.ej., (ciclopropilmetil)aminometilo, 2-((2-ciclobutiletíl)amino)etilo, (3-ciclohexilpropil)aminometilo, y similares.

"Cicloalquilcarbonilamino" se refiere a un radical de la fórmula $-C(O)-N(H)-R_c$ donde R_c es un radical cicloalquilo como se define precedentemente, por ejemplo, ciclopropilcarbonilamino, (2-fenilciclopropil)carbonilamino, ciclohexilcarbonilamino, 4-cianodecalinilcarbonilamino, ciclopentilcarbonilamino, y similares.

"Cicloalquilcarbonilaminoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-C(O)-N(H)-R_c$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y R_c es un radical cicloalquilo como se define precedentemente, p.ej., ciclopropilcarbonilaminometilo, 2-((2-fenilciclopropil)carbonilamino)etilo, 1-(ciclohexilcarbonilamino)etilo, (3-fenilciclopentil)carbonilaminometilo, y similares.

"Cicloalquilalquilcarbonilamino" se refiere a un radical de la fórmula $-C(O)-N(H)-R_a-R_c$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y R_c es un radical cicloalquilo como se define precedentemente, p.ej., (ciclopropilmetil)carbonilamino, ((2-fenilciclopropil)metil)carbonilamino, (2-ciclohexiletíl)carbonilamino, (1-

ciclohexiletil)carbonilamino, y similares.

"Ciano" se refiere al radical $-\text{CN}$.

"Cianoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-\text{R}_a\text{CN}$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, cianometilo, 2-(ciano)etilo, 3-(ciano)propilo, y similares.

"DMF" se refiere a *N,N*-dimetilformamida.

"DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido.

"Dialquilamino" se refiere a un radical de la fórmula $-\text{N}(\text{R}_a)_2$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, dipropilamino, etilpropilamino, y similares.

"Dialquilaminoyalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-\text{R}_a-\text{N}(\text{R}_a)_2$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo; dimetilaminometilo, metiletilaminometilo, 2-dietilaminoetilo, 3-dipropilaminopropilo, y similares.

"Dialquilaminocarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_a)_2$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente, p.ej., dimetilaminocarbonilo, metiletilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, dipropilaminocarbonilo, etilpropilaminocarbonilo, y similares.

"Dialquilaminocarbonilalquilo" se refiere a un radical

de la fórmula $-R_a-C(O)N(R_a)R_a$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente, p.ej., dimetilaminocarbonilmetilo, 2-(metiletilaminocarbonil)etilo, 3-(dietilaminocarbonil)propilo, 2-(dipropilaminocarbonil)propilo, y similares.

"Dialquilaminocarboniloxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-O-C(O)-N(R_a)R_a$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente, p.ej. dimetilaminocarboniloximetilo, 2-(metiletilaminocarboniloxi)etilo, 3-(dietilaminocarboniloxi)propilo, 2-(dipropilaminocarboniloxi)propilo, y similares.

"Dialquilureido" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-C(O)-N(R_a)(R_a)$ o un radical de la fórmula $-N(R_a)-C(O)-N(R_a)H$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente y the attaching nitrogen se designa como "N" y el otro nitrógeno se designa como "N'", por ejemplo, N',N'-di(metil)ureido, N'-metil-N'-etilureido, N',N'-di(etil)ureido, N',N'-di(propil)ureido, N'-metil-N'-etilureido, y similares.

"Diarilureido" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-C(O)-N(R_b)(R_b)$ o un radical de la fórmula $-N(R_b)-C(O)-N(R_b)H$ donde cada R_b es independientemente un radical arilo como se define precedentemente y el nitrógeno unido se designa como "N" y el otro nitrógeno se designa como "N'", p.ej., N',N'-di(fenil)ureido, N'-fenil-N'-(3-nitro)fenilureido,

86
86

N',N' -di(4-metoxifenil)ureido, N',N' -di(4-clorofenil)ureido, N -4-clorofenil- N' -(3-clorofenil)ureido y similares.

"Dialquilureidoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-N(H)-C(O)-N(R_a)(R_a)$ o un radical de la fórmula $-R_a-N(R_a)-C(O)-N(R_a)H$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente y el nitrógeno unido se designa como " N " y el otro nitrógeno se designa como " N' ", p.ej., N',N' -di(metil)ureidometilo, 2-(N' -metil- N' -etilureido)etilo, 1-(N',N' -di(etil)ureido)etilo, 3-(N',N' -di(propil)ureido)propilo, 2-(N -metil- N' -etilureido)etilo, y similares.

"Formilo" se refiere al radical $-C(O)H$.

"Formilalquilo" se refiere a un radical $-R_a-C(O)H$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, p.ej., formilmetilo, 2-(formil)etilo, 3-(formil)propilo, y similares.

"Glicinamido" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-C(O)-CH_2-NH_2$.

"Glicinamidoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-N(H)-C(O)-CH_2-NH_2$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, p.ej., glicinamidometilo, 2-(glicinamido)etilo, 1-(glicinamido)etilo, 3-(glicinamido)propilo, y similares.

"Guanidino" se refiere al radical $-N(H)-C(NH)-NH_2$.

"Halo" se refiere a bromo, cloro, iodo o fluoro.

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se define precedentemente, que se sustituye por uno o más radicales halo, como se define precedentemente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo, y similares.

"Haloalcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_f$ donde R_f es un radical halo alquilo como se define precedentemente, p.ej., trifluorometoxi, difluorometoxi, triclorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1-fluorometil-2-fluoroetoxi, 3-bromo-2-fluoropropoxi, 1-bromometil-2-bromoetoxi, y similares.

"Haloalquilcarbonilamino" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-C(O)-R_f$ donde R_f es un radical halo alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, trifluorometilcarbonilamino, trifluorometilcarbonilamino, 2-bromoetilcarbonilamino, y similares.

"(Haloalquilcarbonil)ureido" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-C(O)-N(H)-C(O)-R_f$ donde R_f es un radical haloalquilo como se define precedentemente, p.ej., (triclorometilcarbonil)ureido, (3-fluoropropilcarbonil)ureido, y similares.

"(Haloalquil)(alquil)ureidoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-N(R_a)-C(O)-N(H)-R_f$ o a un radical de la fórmula $-R_a-N(R_f)-C(O)-N(H)-R_a$ o un radical de la fórmula

$-R_a-N(H)-C(O)-N(R_a)R_f$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente y R_f es un radical halo alquilo como se define precedentemente y el nitrógeno terminal se designa como "N'" y el otro nitrógeno se designa como "N", p.ej., $N'-(2\text{-cloroetil})-N\text{-(metil)ureido-metilo}$, y $2\text{-(}N'-(2\text{-cloroetil})-N\text{-(metil)ureido)etilo}$, y similares.

"Haloalquilcarbonilaminoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-N(H)-C(O)-R_f$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y R_f es un radical halo alquilo como se define precedentemente, p.ej., trifluorometilcarbonilaminometilo, $2\text{-(trifluorometilcarbonilamino)etilo}$, y similares.

"Hidroxi" se refiere al radical $-OH$.

"Hidroxialquilo" se refiere a a alquilo radical como se define precedentemente que se sustituye por a hidroxi radical, p.ej., hidroximetilo, 2-hidroxietilo , 2-hidroxipropilo , 3-hidroxipropilo , 4-hidroxibutilo , 3-hidroxibutilo , y similares.

"(Hidroxialquil)aminocarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $-C(O)-N(H)-R_a-OH$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, hidroximetilaminocarbonilo, $(2\text{-hidroxietil})\text{aminocarbonilo}$, $(1\text{-hidroxietil})\text{aminocarbonilo}$, y similares.

"Hidroxialcoxi" se refiere a un radical de la fórmula -

OR_a-OH donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, 2-hidroxietoxi, 2-hidroxipropoxi, 4-hidroxibutoxi, 3-hidroxibutoxi, y similares.

"(Hidroxialcoxi)carbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $-C(O)-OR_a-OH$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, (2-hidroxietoxi)carbonilo, (2-hidroxipropoxi)carbonilo, (4-hidroxibutoxi)carbonilo, (3-hidroxibutoxi)carbonilo, y similares.

"(Hidroxi)aralquilo" se refiere a un radical aralquilo como se define precedentemente donde el radical alquilo del mismo se sustituye por un radical hidroxil, por ejemplo; (fenil)(hidroxil)metilo, 2-fenil-1-hidroxietilo, 2-fenil-3-hidroxipropilo, y similares.

"(Hidroxialquiltio)alquilo" se refiere a un alquiltioalquilo radical como se define precedentemente que se sustituye por un hidroxil radical, por ejemplo, 2-hidroxietiltiometilo, 2-(hidroximetiltio)etilo, y similares.

"Hidroxialqueno" se refiere a un alqueno radical como se define precedentemente que se sustituye por un radical hidroxil, p.ej., 3-hidroxiprop-1-enilo, 4-hidroxibut-1-enilo, 4-hidroxipent-1-enilo, 5-hidroxipenta-1,3-dienilo, y similares.

"Hidroxialquino" se refiere a un alquino radical como se define precedentemente que se sustituye por un radical hidroxil, por ejemplo, 3-hidroxiprop-ino, 4-

hidroxipent-2-inilo, 1-hidroxibut-3-inilo, y similares.

"(Hidroxi)cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_1(OH)-R_2$ donde R_1 es un radical alquilo como se define precedentemente y R_2 es un radical cicloalquilo como se define precedentemente y donde el radical OH es un sustituyente en cualquier carbono del radical R_1 , p.ej., 2-ciclopropil-1-hidroxietilo, (4-hidroxiciclohexil)metilo, y similares.

"Hidroxialquilaminoalquilo" se refiere a un radical monoalquilaminoalquilo como se define precedentemente que se sustituye por un radical hidroxil, p.ej., 2-hidroxi-etilaminometilo, 2-(3-hidroxipropilamino)etilo, y similares.

"Hidroxiamidino" se refiere a un radical de la fórmula $-C(NH_2)=NOH$.

"Sistema de anillos heterocíclicos" se refiere a un anillo radical estable de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los propósitos de esta invención, el sistema radical de anillos heterocíclicos puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o unidos por puentes; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el sistema radical de anillos heterocíclicos pueden ser opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede ser

opcionalmente cuaternizado; y el sistema de anillos heterocíclicos puede ser parcial o totalmente saturado o aromático. El sistema de anillos heterocíclicos se puede unir a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en la creación de un copuesto estable. Ejemplos de tales radicales heterocíclicos incluyen, pero no taxativamente, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo; carbazolilo, cinnolinilo, decahidroisoquinolilo, dioxolanilo, furanilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, indanilo, indolizínilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolínilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, piperidínilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, fenazinilo, fenotiazínilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolidinilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tetrahidrofurilo, triazinilo, tetrahidropiranilo, tienilo, tiamorfolínilo, tiamorfolínilsulfó-

xido, y tiamorfolinilsulfona.

"Heterociclilo" se refiere a un sistema de anillos heterocíclicos como se define precedentemente. Salvo que se establezca de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, el término "heterociclilo" incluye específicamente un sistema de anillos heterocíclicos como se define precedentemente que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxí, mercapto, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, fenilalquilo, fenilalquenilo, alcoxi, fenoxi, fenilalcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, formilo, nitro, ciano, amidino, cicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, fenoxialquilo, fenilalcoxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, monofenilamino, monofenilalquilamino, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, monofenilaminoalquilo, monofenilalquilaminoalquilo, carboxi, alcoxycarbonilo, fenilcarbonilo, bencilcarbonilo, alquilcarbonilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, ureido, monoalquilureido, monofenilureido, monobenzilureido, como se definen en la presente.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_1R_2$ donde R_1 es un radical alquilo como se define

precedentemente y R_g es un radical heterociclilo como se define precedentemente, por ejemplo, indolinilmetilo o imidazolilmetilo, y similares.

"Heterocicliilamino" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-R_g$ donde R_g es un radical heterociclilo como se define precedentemente, por ejemplo, oxazol-2-ilamino; piperidin-4-ilamino, y similares.

"Heterocicliilaminoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-N(H)-R_g$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y R_g es un radical heterociclilo como se define precedentemente, por ejemplo, oxazol-2-ilaminometilo, 2-(oxazol-2-ilamino)etilo, piperidin-4-ilaminometilo, 2-(piperidin-4-ilamino)etilo, y similares.

"Heterocicliilcarbonilamino" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-C(O)-R_g$ donde R_g es un radical heterociclilo como se define precedentemente, por ejemplo, piperidin-4-ilcarbonilamino, furan-2-ilcarbonilamino, morfolin-4-ilcarbonilamino, y similares.

"Heterocicliilcarbonilaminoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-N(H)-C(O)-R_g$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y R_g es un radical heterociclilo como se define precedentemente, por ejemplo, piperidin-4-ilcarbonilaminometilo, 2-(furan-2-ilcarbonilamino)etilo, 1-(morfolin-4-ilcarbonilamino)etilo, y similares.

"Mercapto" se refiere al radical $-SH$.

"Mercaptoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-SH$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, mercaptometilo, 2-mercaptoetilo, 3-mercaptopropilo, 2-mercaptobutilo y similares.

"Monoalquilamino" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)R_a$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, p.ej., metilamino, etilamino, propilamino, y similares.

"Monoalquilaminoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-N(H)R_a$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, metilaminometilo, etilaminometilo, 2-(propilamino)etilo, y similares.

"(Monoalquilamino)aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_d-N(H)R_a$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y R_d es un radical aralquilo como se define precedentemente, por ejemplo, (metilamino)(o, 2-(isopropilamino)-3-(3-clorofenil)propilo, y similares.

"Monoarilamino" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)R_b$ donde R_b es un radical arilo como se define precedentemente, por ejemplo, fenilamino, (4-metoxifenil)amino, (3,4,5-trimetoxifenil)amino y similares.

"Monoarilaminoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-N(H)R_b$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y R_b es un radical arilo como se

define precedentemente, por ejemplo, fenilaminometilo, 2-((4-metoxifenil)amino)etilo, 3-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)propilo, y similares.

"Monoaralquilamino" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)R_d$ donde R_d es un radical aralquilo como se define precedentemente, por ejemplo, bencilamino, (3,4,5-trimetoxibencil)amino, (4-clorobencil)amino, and similares.

"Monoaralquilaminoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-N(H)R_d$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y R_d es un radical aralquilo como se define precedentemente, por ejemplo, bencilaminometilo, (3-fenilpropil)aminometilo, 2-(bencilamino)etilo, y similares.

"Monoalquilaminocarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $-C(O)N(H)R_a$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo, y similares.

"Monoalquilaminocarbonilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-C(O)N(H)R_b$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente, p.ej., metilaminocarbonilmetilo, 2-(etilaminocarbonil)etilo, 3-(propilaminocarbonil)propilo, y similares.

"Monoarilaminocarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $-C(O)N(H)R_b$ donde R_b es un radical arilo como se define precedentemente, por ejemplo, fenilaminocarbonilo, (3,4,5-tris(trifluorometoxi)fenil)-aminocarbonilo, (4-

clorofenil)aminocarbonilo, y similares.

"Monoarilaminocarbonilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-C(O)N(H)R_b$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y R_b es un radical arilo como se define precedentemente, p.ej., fenilaminocarbonilmetilo, 2-((4-clorofenil)aminocarbonil)etilo, 3-((3,4,5-trimetoxifenil)aminocarbonil)propilo, y similares.

"Monoaralquilaminocarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $-C(O)N(H)R_d$ donde R_d es un radical aralquilo como se define precedentemente, p.ej., bencilaminocarbonilo, (3,4,5-tris(trifluorometoxi)bencil)-aminocarbonilo, (4-clorobencil)aminocarbonilo, y similares.

"Monoaralquilaminocarbonilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-C(O)N(H)R_d$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y R_d es un radical aralquilo como se define precedentemente, p.ej., bencilaminocarbonilmetilo, 2-((4-clorobencil)aminocarbonil)etilo, 3-((3,4,5-trimetoxibencil)aminocarbonil)propilo, y similares.

"(Monoalquilaminocarbonilalquil)aminocarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $-C(O)-N(H)-R_a-C(O)-N(H)R_b$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define precedentemente, p.ej., (metilaminocarbonilmetil)aminocarbonilo, (2-(metilaminocarbonil)etil)aminocarbonilo, (1-(etilaminocarbonil)etil)aminocarbonilo, y similares.

"Monoalquilalaninamido" se refiere un radical de la fórmula $-N(H)-C(O)-C(CH_3)H-N(H)R_a$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y el nitrógeno unido se designa como "N" y el otro nitrógeno (que tiene el sustituyente R_a) se designa como "N'", por ejemplo, N'-metilalaninamido, N'-etilalaninamido, y similares.

"Monoalquilglicinamido" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-C(O)-CH_2-N(H)R_a$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y el nitrógeno unido se designa como "N" y el otro nitrógeno (que tiene el sustituyente R_a) se designa como "N'", por ejemplo, N'-metilglicinamido, N'-etilglicinamido, y similares.

"(Monoarilaminocarbonil)glicinamido" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-C(O)-CH_2-N(H)-C(O)-N(H)R_b$ donde R_b es un radical arilo como se define precedentemente, por ej., ((4-fenoxifenil)aminocarbonil)glicinamido, ((4-clorofenil)aminocarbonil)glicinamido, (fenilaminocarbonil)glicinamido, y similares.

"(Monoarilaminocarbonil)(alquil)glicinamido" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-C(O)-CH_2-N(R_a)-C(O)-N(H)R_b$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y R_b es un radical arilo como se define precedentemente y el nitrógeno al cual R_a se encuentra unido se designa como "N'", por ej., ((4-fenoxifenil)aminocarbonil)(N'-metil)glicinamido, ((4-clorofenil)aminocarbonil)(N'-etil)gli-

cinamido, (fenilaminocarbonil) (N'-metil)glicinamido, y similares.

"(Monoaralquilaminocarbonil)glicinamido" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-C(O)-CH_2-N(H)-C(O)-N(H)R_d$ donde R_d es un radical aralquilo como se define precedentemente, p.ej. ((4-fenoxibencil)aminocarbonil)glicinamido, ((4-clorobencil)aminocarbonil)glicinamido, (bencilaminocarbonil)glicinamido, y similares.

"(Monoaralquilaminocarbonil)(alquil)glicinamido" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-C(O)-CH_2-N(R_a)-C(O)-N(H)R_d$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y R_d es un radical aralquilo como se define precedentemente y el nitrógeno al cual the R_a se encuentra unido se designa como "N'", por ejemplo, ((4-fenoxibencil)aminocarbonil) (N'-metil)glicinamido, ((4-clorobencil)aminocarbonil) (N'-etil)glicinamido, (bencilaminocarbonil) (N'-metil)glicinamido, y similares.

"Monoalquilureido" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-C(O)-N(H)R_a$ o un radical de la fórmula $-N(R_a)-C(O)-NH_2$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y el nitrógeno unido se designa como "N" y el otro nitrógeno se designa como "N'", por ejemplo, N'-metilureido, N'-etilureido, N'-propilureido, N-metilureido, N-etilureido, N-propilureido, y similares.

"Monofenilureido" se refiere a un radical de la fórmula

$-N(H)-C(O)-N(H)R_h$ donde R_h es un radical fenilo como se define precedentemente, y el nitrógeno unido se designa como "N" y el otro nitrógeno se designa como "N'", p.ej., N'-fenilureido, N'-(4-nitrofenil)ureido, N'-(3-clorofenil)ureido, y similares.

"Monobencilureido" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-C(O)-N(H)-CH_2-R_h$ donde R_h es un radical fenilo como se define precedentemente, y el nitrógeno unido se designa como "N" y el otro nitrógeno se designa como "N'", por ejemplo, N'-bencilureido, N'-(4-nitrobencil)ureido, N'-(3-clorobencil)ureido, y similares.

"Monohaloalquilureido" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-C(O)-N(H)R_f$ o un radical de la fórmula $-N(R_f)-C(O)-NH_2$ donde R_f es un radical haloalquilo como se define precedentemente y el nitrógeno unido se designa como "N" y el otro nitrógeno se designa como "N'", por ejemplo, N'-clorometilureido, N'-(2,2-difluoroetil)ureido, N'-(3-cloropropil)ureido, N-(trifluorometil)ureido, N-(pentafluoroetil)ureido, N-(3-iodopropil)ureido, y similares.

"Monoarilureido" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-C(O)-N(H)R_a$ o un radical de la fórmula $-N(R_a)-C(O)-NH_2$ donde R_a es un radical arilo como se define precedentemente y el nitrógeno unido se designa como "N" y el otro nitrógeno se designa como "N'", p.ej., N'-fenilureido, N'-(4-metoxifenil)ureido, N'-(3-clorofenil)ureido, N-fenilureido, N-(2-

trifluorometilfenil)ureido, N-(4-clorofenil)ureido, y similares.

"Monoaralquilureido" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-C(O)-N(H)R_d$ o un radical de la fórmula $-N(R_d)-C(O)-NH_2$ donde R_d es un radical aralquilo como se define precedentemente y el nitrógeno unido se designa como "N" y el otro nitrógeno se designa como "N'", por ejemplo, N'-bencilureido, N'-(4-metoxibencil)ureido, N'-(3-clorobencil)ureido, N-bencilureido, N-(2-trifluorometilbencil)ureido, N-(4-clorobencil)ureido, y similares.

"(Monoalquil)(monoaril)ureido" se refiere a un radical de la fórmula $-N(R_a)-C(O)-N(R_b)H$, o un radical de la fórmula $-N(R_b)-C(O)-N(R_a)H$, o un radical de la fórmula $-N(H)-C(O)-N(R_a)(R_b)$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y R_b es un radical arilo como se define precedentemente, y donde el nitrógeno unido se designa como "N" y el otro nitrógeno se designa como "N'", por ejemplo, N-metil-N'-fenilureido, N-fenil-N'-etilureido, N-metil-N'-(4-fluorofenil)ureido, N'-etil-N'-(3-cianofenil)ureido, y similares.

"Monoalquilureidoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-N(H)-C(O)-N(H)R_a$ o un radical de la fórmula $-R_a-N(R_a)-C(O)-NH_2$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y el nitrógeno unido se designa como "N" y el otro nitrógeno se designa como "N'", por ejemplo, N'-

metilureidometilo, 2-(N'-etilureido)etilo, 1-(N'-propilureido)etilo, N-metilureidometilo, 2-(N-etilureido)etilo, 1-(N-propilureido)etilo, y similares.

"Monohaloalquilureidoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-N(H)-C(O)-N(H)R_f$ o un radical de la fórmula $-R_a-N(R_f)-C(O)-NH_2$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y R_f es un radical haloalquilo como se define precedentemente y el nitrógeno unido se designa como "N" y el otro nitrógeno se designa como "N'", p.ej., N'-clorometilureidometilo, 2-(N'-(2,2-difluoroetil)ureido)etilo, 1-(N'-(3-cloropropil)ureido)etilo, N-(trifluorometil)ureidometilo, 2-(N-(pentafluoroetil)ureido)etilo, 1-(N-(3-iodopropil)ureido)etilo, y similares.

"Monoarilureidoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-N(H)-C(O)-N(H)R_b$ o un radical de la fórmula $-R_a-N(R_b)-C(O)-NH_2$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y R_b es un radical arilo como se define precedentemente y el nitrógeno unido se designa como "N" y el otro nitrógeno se designa como "N'", por ejemplo, N'-fenilureidometilo, 2-(N'-(4-metoxifenil)ureido)etilo, 1-(N'-(3-clorofenil)ureido)etilo, N-fenilureidometilo, 2-(N-(2-trifluorometilfenil)ureido)etilo, 1-(N-(4-clorofenil)ureido)etilo, y similares.

"Monoaralquilureidoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-N(H)-C(O)-N(H)R_d$ o un radical de la fórmula -

$R_a-N(R_d)-C(O)-NH_2$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente y R_b es un radical aralquilo como se define precedentemente y el nitrógeno unido se designa como "N" y el otro nitrógeno se designa como "N'", por ejemplo, N'-bencilureidometilo, 2-(N'-(4-metoxibencil)ureido)etilo, 1-(N'-(3-clorobencil)ureido)etilo, N-bencilureidometilo, 2-(N-(2-trifluorometilbencil)ureido)etilo, 1-(N-(4-clorobencil)ureido)etilo, y similares.

"Monofenilamino" se refiere a un radical amino sustituido por un radical fenilo como se definen en la presente.

"Monofenilalquilamino" se refiere a un radical amino sustituido por un grupo fenilalquilo como se define precedentemente, por ejemplo, bencilamino, 2-(bencil)butilamino, y similares.

"Monofenilaminoalquilo" se refiere a un radical alquilo como se define precedentemente sustituido por un grupo monofenilamino como se define precedentemente, por ejemplo, (fenilamino)metilo, 2-(1-(fenil)etilamino)etilo, y similares.

"Monofenilalquilaminoalquilo" se refiere a un radical alquilo como se define precedentemente sustituido por un grupo monofenilalquilamino como se define precedentemente, p.ej., (bencilamino)metilo, 2-(2-bencil)butilamino)etilo, y similares.

"Nitro" se refiere al radical -NO_2 .

"Oxo" se refiere al sustituyente -O .

"Opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia subsiguientemente descrito puede o no ocurrir, y que la descripción incluye instancias donde dicho evento o circunstancia ocurre e instancias en las cuales no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede o no sustituirse y que la descripción incluye ambos radicales arilo, sustituido y sin sustitución.

"Fenilo" se refiere a el radical benceno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alqueno, nitro, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilo, carboxi, alcoxicarbonilo, y aminocarbonilo.

"Fenoxi" se refiere al radical de la fórmula -OR_h donde R_h es fenilo como se define precedentemente.

"Fenilalquilo" se refiere a un radical alquilo como se define precedentemente sustituido por un radical fenilo, por ejemplo, bencilo, y similares.

"Fenilalqueno" se refiere a un alqueno radical como se define precedentemente sustituido por un radical fenilo, por ejemplo, 3-fenilprop-2-enilo, y similares.

"Fenilalcoxi" se refiere a un radical de la fórmula -OR_1 donde R_1 es un radical fenilalquilo como se define

precedentemente, por ejemplo, benciloxi, y similares.

"Fenilalcoxialquilo" se refiere a un radical alquilo como se define precedentemente sustituido por a fenilalcoxi radical como se define precedentemente, p.ej., benciloximetilo, y similares.

"Fenilcarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $-C(O)-R_h$ donde R_h es un radical fenilo como se define precedentemente, por ejemplo, (4-clorofenil)carbonilo, (4-fluorofenil)carbonilo, y similares.

"Fenilaminocarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $-C(O)-N(H)-R_h$ donde R_h es un radical fenilo como se define precedentemente, por ejemplo, (4-clorofenil)aminocarbonilo, (4-metoxifenil)aminocarbonilo, y similares.

"Contraion aceptable para uso farmacéutico " se refiere a aquellos aniones que retienen la efectividad biológica y las propiedades del compuesto madre, las cuales no son indeseables biológicamente o de otra manera. Ejemplos de tales aniones se pueden encontrar en Berge, S.M. et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977), Vol. 66, No. 1, pp. 1-19.

"Sal aceptable para uso farmacéutico " incluye ambas sales de adición, ácidas y básicas.

"Sal de adición ácida aceptable para uso farmacéutico " se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres, las cuales no son indeseables biológicamente o de otra manera, y las

cuales están formadas por ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico; ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, y similares.

"Sal de adición básica aceptable para uso farmacéutico" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los ácidos libres, las cuales no son indeseables biológicamente o de otra manera. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no taxativamente, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, cinc, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio, y magnesio. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no taxativamente, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas de ocurrencia natural susstituidas, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilami-

noetanol, trimetamina, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeina, procaina, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y cafeina.

"THF" se refiere a tetrahidrofurano.

"Cantidad terapéuticamente efectiva " se refiere a aquella cantidad de un compuesto de fórmula (I) que, cuando se la administra a un ser humano en necesidad de dicha administración, es suficiente para efectuar tratamiento, como se define precedentemente, para la miocarditis. La cantidad de un compuesto de fórmula (I) que constituye una "cantidad terapéuticamente efectiva " variará dependiendo del compuesto, la gravedad de la afección, y la edad del ser humano a ser tratado, pero puede ser determinada rutinariamente por un especialista con conocimientos normales en la materia y de la presente descripción.

"Tratar" o "tratamiento" como se lo utiliza aquí se refiere al tratamiento de la miocarditis en seres humanos; e incluye:

- (i) prevenir la aparición de un trastorno en un ser humano, en particular, cuando dicho ser humano tiene predisposición para dicho trastorno pero no ha sido

diagnosticado que lo padezca;

- (ii) inhibir el trastorno, o sea, detener su evolución; o
- (iii) aliviar el trastorno, o sea, causar la regresión del trastorno.

"Ureido" se refiere a un radical de la fórmula $-N(H)-C(O)-NH_2$.

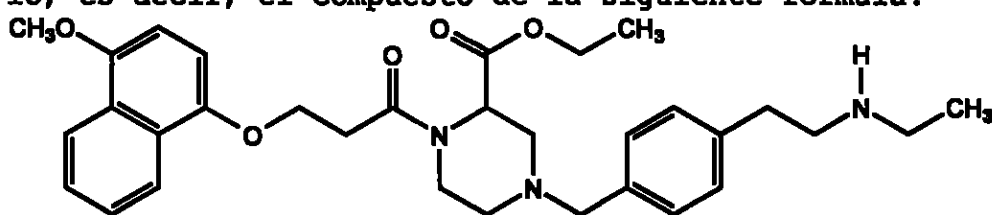
"Ureidoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-N(H)C(O)NH_2$ donde R_a es un radical alquilo como se define precedentemente, por ejemplo, ureidometilo, 2-(ureido)etilo, 3-(ureido)propilo, y similares.

A partir de las definiciones anteriores y los ejemplos puede comprenderse que, en los radicales que contiene un grupo alquilo sustituido, puede ocurrir cualquier sustitución en cualquier carbono del grupo alquilo.

Los compuestos de la invención, o sus sales aceptables para el uso farmacéutico, pueden tener átomos de carbono asimétricos en su estructura. Por consiguiente, los compuestos de la invención, y sus sales aceptables para el uso farmacéutico, pueden existir como estereoisómeros individuales, racematos, y como mezclas de enantiómeros y diastereómeros. Todos estos estereoisómeros individuales, racematos y mezclas de los mismos están abarcados dentro del alcance de esta invención. Si se la conoce, se indica la configuración absoluta de determinados átomos de carbono de los compuestos empleando la denominación *R* o *S* apropiada. Se usa la denomi-

nación "trans" para indicar que los sustituyentes R^{1a} o R^{1b} están en lados opuestos del plano de la piperazina. Se usa la denominación "cis" para indicar que los sustituyentes R^{1a} o R^{1b} están del mismo lado del plano de la piperazina.

La nomenclatura usada en la presente documentación es una forma modificada del sistema de la I.U.P.A.C., donde se denominan los compuestos de la invención como derivados de piperazina. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia), donde R^6 es $-C(O)-$, R^5 es etileno, R^4 es $-O-$, R^{1a} está en la posición 2 del anillo de piperazina y es etoxicarbonilo, R^2 es 2-(etilamino)etilo en la posición 4 del anillo de fenilo y R^3 es naftalen-1-ilo sustituido en la posición 4 con metoxilo, es decir, el compuesto de la siguiente fórmula:



se denomina en la presente documentación 1-(2-((4-metoxinaftalen-1-il)oxi)etil)carbonil-2-etoxicarbonil-4-(4-(2-(etilamino)etil)bencil)piperazina.

UTILIDAD Y ADMINISTRACIÓN

A. Utilidad

Según se demuestra en los Ejemplos detallados en la presente documentación, los compuestos del tipo descrito en la presente documentación son útiles para tratar la miocar-

2/29

ditis.

B. Procedimientos de evaluación

Animales

Se adquirieron ratas Lewis macho (de 7 semanas de edad; con pesos corporales de entre 200 y 250 g) en Sankyo Laboratories. Se las alimentó con una dieta convencional y agua, y se las mantuvo de acuerdo con los lineamientos de alimentación animal detallados en el Instituto de Animales Experimentales, Universidad de Medicina y Odontología de Tokio.

Antígeno e inmunización

Se disolvió miosina porcina cardiaca purificada (Sigma Chemical Co.) en solución salina amortiguada con fosfato 0,01 M (PBS) y emulsificada con un volumen igual de coadyuvante completo de Freund (Difco), suplido con *Mycobacterium tuberculosis* H37RA (Difco) a una concentración de 10 mg/ml. El día 0, se inyectaron las ratas en las plantas con 0,2 ml de emulsión subcutánea, obteniendo de este modo una dosis de inmunización de 1,0 mg/peso de miosina cardiaca por rata.

Preparación de la solución madre de derivado de piperazina

Se preparó una solución salina estéril de 25 mg/ml de (2R)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)piperazina en 40% de ciclodextrina (Sigma), disolviendo el compuesto en 40% de ciclodextrina en solución salina. Se agitó la mezcla y se agregó HCl. Se agitó la mezcla para disolver el soluto. Una vez completa la disolución,

se agregó KOH 1 M para elevar el pH a 4,5.

Tratamiento

A las ratas se les administró una solución madre de (2R)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)piperazina por vía subcutánea, desde el día 0 (grupo BX0) o desde el día 14 (grupo BX14), cada día (50 mg/kg, dos veces por día), y se las sacrificó el día 21. Como controles, se trataron los grupos C1 y C2 con 40% de ciclodextrina/solución salina.

C. Administración general

La administración de los compuestos de la invención, o sus sales aceptables para el uso farmacéutico, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede efectuarse empleando cualquier modo o agente de administración apropiado para las utilidades deseadas. Por consiguiente, puede efectuarse la administración, p.ej., por vía oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica, o rectal, sublingual, intramuscular, subcutánea, o intravenosa, bajo la forma de un polvo sólido, semi-sólido o liofilizado, o empleando formas líquidas, tales como, p.ej., tabletas, supositorios, píldoras, cápsulas de gelatina blandas, elásticas y duras, polvos, soluciones, suspensiones o aerosoles, o semejantes, preferiblemente en formas de dosificación individuales, apropiadas para la administración simple de dosificaciones precisas. Las composiciones incluirán un vehículo farmacéu-

///

tico convencional y un compuesto de la invención como agente activo, y pueden incluir además otros agentes médicos, agentes farmacéuticos, vehículos, coadyuvantes, etcétera.

En general, dependiendo del modo de administración deseado, las composiciones aceptables para el uso farmacéutico contendrán entre aproximadamente 1% y aproximadamente 99% en peso de uno o varios compuestos de la invención, o sales aceptables para el uso farmacéutico de los mismos, y entre 99% y 1% en peso de uno o más excipientes farmacéuticos apropiados. Preferiblemente, la composición contendrá entre aproximadamente 5% y 75% en peso de uno o más compuestos de la invención, o sales de los mismos aceptables para el uso farmacéutico, donde el resto estará compuesto por excipientes farmacéuticos apropiados.

La ruta de administración preferida es oral, usando un régimen de dosificación diaria conveniente, que puede ajustarse de acuerdo con el grado de severidad del estado de enfermedad a tratar. Para dicha administración oral, se forma una composición aceptable para el uso farmacéutico, que contiene uno o más compuestos de la invención, o sales de los mismos aceptables para el uso farmacéutico, incorporando cualquiera de los excipientes de uso común. Dichos excipientes incluyen rellenos, aglutinantes, desintegradores, amortiguadores, preservadores, antioxidantes, lubricantes, saborizantes, espesadores, agentes colorantes y emulsificantes

no tóxicos y químicamente compatibles, y semejantes, p.ej., manitol, lactosa, almidón, almidón pregelificado, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, derivados de éter de celulosa, glucosa, gelatina, sacarosa, citrato, ciclodextrina y galato de propilo de grado farmacéutico, y semejantes. Dichas composiciones toman la forma de soluciones, suspensiones, tabletas, píldoras, polvos, formulaciones de liberación sostenida y semejantes.

Preferiblemente, dichas composiciones tomarán la forma de cápsulas, pastillas o tabletas, y, por consiguiente, también contendrán un diluyente, tal como lactosa, sacarosa, fosfato de dicalcio, y semejantes; un desintegrador, tal como croscarmellose sodio o derivados del mismo; un lubricante, tal como estearato de magnesio y semejantes; y un aglutinante, tal como almidón, goma acacia, polivinilpirrolidona, gelatina, derivados de éter de celulosa y semejantes.

Los compuestos de la invención, o sus sales aceptables para el uso farmacéutico, también pueden formularse en un supositorio, usando, por ejemplo, entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 50% de ingrediente activo en un vehículo que se disuelve lentamente en el cuerpo, por ejemplo, polioxi-etilenglicoles y polietilenglicoles (PEG), por ejemplo, PEG 1000 (96%) y PEG 4000 (4%), y propilenglicol.

Pueden prepararse composiciones farmacéuticas líquidas, por ejemplo, disolviendo, dispersando, etcétera, uno o más

compuestos de la invención (entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 20%), o sales de los mismos aceptables para el uso farmacéutico, y coadyuvantes farmacéuticos opcionales, en un vehículo, tal como, p.ej., agua, solución salina, dextrosa acuosa, ciclodextrina acuosa, glicerol, etanol y semejantes, para formar de este modo una solución o una suspensión.

Si se lo desea, una composición farmacéutica de la invención puede contener también cantidades menores de sustancias auxiliares, tales como agentes humectantes o emulsificantes, agentes amortiguadores del pH, antioxidantes y semejantes, tales como, p.ej., ácido cítrico, monolaurato de sorbitan, oleato de trietanolamina, hidroxitolueno butilado, etc.

Los métodos para preparar dichas formas de dosificación son conocidos o serán evidentes para aquellos entrenados en la técnica; por ejemplo, véase *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, (Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, 1990). En cualquier caso, la composición a administrar contendrá una cantidad efectiva para el uso terapéutico de un compuesto de la invención, o una sal del mismo aceptable para el uso farmacéutico, para el tratamiento de la miocarditis.

Los compuestos de la invención, o sus sales aceptables para el uso farmacéutico, se administran en una cantidad efectiva para el uso terapéutico que variará dependiendo de

una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción del compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el momento de la administración, la velocidad de excreción, las combinaciones de drogas, la severidad del estado de enfermedad y el huésped sometido a terapia. En general, una dosis diaria efectiva para el uso terapéutico será de entre aproximadamente 0,014 mg y aproximadamente 14,0 mg/kg de peso corporal por día de un compuesto de la invención, o una sal del mismo aceptable para el uso farmacéutico; preferiblemente entre aproximadamente 0,14 mg y aproximadamente 10,0 mg/kg de peso corporal por día; y más preferiblemente entre aproximadamente 1,4 mg y aproximadamente 7,0 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, para administrar a una persona de 70 kg, el rango de dosificación será de entre aproximadamente 1,0 mg y aproximadamente 1,0 gramo por día de un compuesto de la invención, o una sal del mismo aceptable para el uso farmacéutico, preferiblemente entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 700 mg por día, y más preferiblemente entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 500 mg por día.

Combinaciones

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéu-

ticos adicionales, incluyendo:

Diuréticos;

Inhibidores de ACE;

Antagonistas del receptor de angiotensina;

Bloqueadores del adrenorreceptor beta;

Carvedilol y Labetolol (bloqueadores beta mixtos con propiedades de bloqueo alfa-1);

Vasodilatadores (por ejemplo, Nitroprusside sodio);

Agentes ionotrópicos positivos (por ejemplo, Dobutamina)

E. Compuestos preferidos

Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen todos los compuestos preferidos identificados en la Patente de los EEUU N° 6207665 y WO 98/56771.

Más compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula Ia donde:

R³ es un sistema de anillos carbocíclicos sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, hidroxisulfonilo, halo, alquilo, mercapto, mercaptoalquilo, alquiltiol, alquilsulfinilo, alquilsufonilo, arilsulfonilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alcoxilo, hidroxialcoxilo, ariloxilo, haloalquilo, formilo, formilalquilo, nitro, nitroso, ciano, aralcoxilo, haloalcoxilo, aminoalcoxilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, (hidroxi)cicloalquilalquilo, cicloalquilamino, ci-

cloalquilaminoalquilo, cianoalquilo, al-quenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, hidroxialquilo, (hidroxi)aralquilo, (monoalquilamino)aralquilo, (hidroxialquil)hi-oalquilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, alcoxialquilo, (alcoxi)aralquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, monoarilamino, monoaralquilamino, aminoalquilamino, heterociclilamino, (cicloalquilalquil)amino, alquilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, alquenilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, alcoxialquilcarbonilamino, alcoxycarbonilalquilcarbonilamino, (alquilcarbonil)(alquil)amino, (alcoxycarbonil)(alquil)amino, alquilsulfonilamino, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, hidroxialquilaminoalquilo, monoarilaminoalquilo, monoaralquilaminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, arilcarbonilaminoalquilo, (alquilcarbonil)(alquil)aminoalquilo, (cicloalquilalquil)aminoalquilo, alcoxycarbonilaminoalquilo, alcoxycarbonilalquilcarbonilaminoalquilo, (alcoxycarbonil)(alquil)aminoalquilo, alquilsulfonilaminoalquilo, (alquilsulfonil)(alquil)aminoalquilo, arilsulfonilaminoalquilo, (arilsulfonil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilaminoalquilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, (hidroxialcoxi)carbonilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aral-

coxicarbonilalquilo, alcoxialquilcarboniloxialquilo, dialquilaminocarboniloxialquilo, alquilcarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aralquilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, monoarilaminocarbonilo, monoaralquilaminocarbonilo, (aminocarbonilalquil)aminocarbonilo, (monoalquilaminocarbonilalquil)aminocarbonilo, (carboxialquil)aminocarbonilo, (alcoxicarbonilalquil)aminocarbonilo, (aminoalquil)aminocarbonilo, (hidroxialquil)aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, monoarilaminocarbonilalquilo, monoaralquilaminocarbonilalquilo, amidino, hidroxiamidino, guanidino, ureido, monoalquilureido, monoarilureido, monoaralquilureido, monohaloalquilureido, (monoalquil)(monoaril)ureido, dialquilureido, diarilureido, (haloalquilcarbonil)ureido, ureidoalquilo, monoalquilureidoalquilo, dialquilureidoalquilo, monoarilureidoalquilo, monoaralquilureidoalquilo, monohaloalquilureidoalquilo, (haloalquil)(alquil)ureidoalquilo, (alcoxicarbonilalquil)ureidoalquilo, gli-cinamido, monoalquilglicinamido, aminocarbonilglicinamido, (alcoxialquilcarbonil)glicinamido, (aminocarbonil)(alquil)glicinamido, (alcoxicarbonilalquilcarbonil)(alquil)glicinamido, (alcoxicarbonilaminocarbonil)glicinamido, arilcarbonilglicinamido, (arilcarbonil)(alquil)glicinamido, (monoaralquilaminocarbonil)glicinamido, (monoaralquilaminocarbonil)(alquil)glicina-

mido, (monoarilaminocarbonil)glicinamido, (monoarilaminocarbonil)(alquil)glicinamido, glicinamidoalquilo, alaninamido, monoalquilalaninamido, alaninamidoalquilo, heterociclilo y heterocicliilalquilo.

De este grupo de compuestos, un subgrupo de compuestos preferidos es el grupo de compuestos donde:

R^4 es $-O-$, $-N(R^7)-$ o $-C(R^6)-$;

R^5 es una cadena de alquilenos;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, aralquilcarbonilo, aralquilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, y alcóxicarbonilo; y

cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, hidroxilo, alcóxilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, cicloalquilalquilcarbonilamino, alcóxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, arilcarbonilamino, alcóxicarbonilalquilcarbonilamino, (alquilcarbonil)(alquil)amino, aralquilcarbonilamino, (aralquilcarbonil)(alquil)amino, alquilcarbonilaminoalquilo, cicloalquilcarbonilaminoalquilo, alcóxicarbonilaminoalquilo, (alquilcarbonil)(alquil)aminoalquilo, aralquilcarbonilaminoalquilo, heterocicliilcarbonilaminoalquilo, (aralquilcarbonil)(alquil)aminoalquilo, aril-

sulfonilamino, alquilsulfonilaminoalquilo, ureido, monoalquilureido, monohaloalquilureido, dialquilureido, ureidoalquilo, monoalquilureidoalquilo, dialquilureidoalquilo, monohaloalquilureidoalquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, y dialquilaminocarbonilalquilo.

De este subgrupo de compuestos, una clase de compuestos preferidos es aquél grupo de compuestos donde:

R^4 es -O-;

R^5 es metileno; y

R^6 es -C(O)-.

De esta clase de compuestos, una subclase de compuestos preferidos es aquél grupo de compuestos donde:

R^{1a} es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilaminoalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, (hidroxi)aralquilo, cianoalquilo, haloalquilcarbonilaminoalquilo, alcoxialquilo, aralcoxialquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquiltioalquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, monoarilaminoalquilo, monoaralquilaminoalquilo, azidoalquilo, monoalquilureidoalquilo, (alcoxicarbonilalquil)ureidoalquilo, hidroxialquilaminoalquilo, ariloxialquilcarboniloxialquilo, aralcoxialquilcarboniloxialquilo, alquilcarbonilal-

quilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, y heterocicliclilalquilo;

R^2 es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y halo;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo, alcoxilo, hidroxialcoxilo, haloalquilo, formilo, nitro, ciano, aminoalcoxilo, cicloalquilo, cicloalquilaminoalquilo, aralquilo, hidroxialquilo, (monoalquilamino)aralquilo, alcoxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, monoaralquilamino, alquilcarbonilamino, alquencilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicliclilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, alcoxialquilcarbonilamino, alcoxycarbonilalquilcarbonilamino, (alquilcarbonil)(alquil)amino, alquilsulfonilamino, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, monoarilaminoalquilo, monoaralquilaminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, arilcarbonilaminoalquilo, (alquilcarbonil)(alquil)aminoalquilo, (cicloalquilalquil)aminoalquilo, alcoxycarbonilaminoalquilo, alcoxycarbonilalquilcarbonilaminoalquilo, (alcoxycarbonil)(alquil)aminoalquilo, alquilsulfonilaminoalquilo, (alquilsulfonil)(alquil)aminoalquilo, arilsulfonilaminoalquilo, (arilsulfonil)(alquil)aminoalquilo, heterocicliclilaminoalquilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, (hidroxi-

alcoxi)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, monoarilaminocarbonilo, (aminocarbonilalquil)aminocarbonilo, (aminoalquil)aminocarbonilo, (hidroxialquil)aminocarbonilo, dialquilaminocarbonilalquilo, hidroxiamidino, ureido, monoalquilureido, monoarilureido, monoaralquilureido, (monoalquil)(monoaril)ureido, (haloalquilcarbonil)ureido, ureidoalquilo, monoalquilureidoalquilo, dialquilureidoalquilo, monoarilureidoalquilo, monoaralquilureidoalquilo, monohaloalquil-ureidoalquilo, (haloalquil)(alquil)ureidoalquilo, (alcoxicarbonilalquil)ureidoalquilo, glicinamido, monoalquilglicinamido, aminocarbonilglicinamido, (alcoxialquilcarbonil)glicinamido, (aminocarbonil)(alquil)glicinamido, (alcoxicarbonilalquilcarbonil)(alquil)glicinamido, (alcoxicarbonilaminoalquilcarbonil)glicinamido, arilcarbonilglicinamido, (arilcarbonil)(alquil)glicinamido, (monoaralquilaminocarbonil)glicinamido, (monoaralquilaminocarbonil)(alquil)glicinamido, (monoarilaminocarbonil)glicinamido, (monoarilaminocarbonil)(alquil)glicinamido, alaninamido, heterociclilo y heterociclilalquilo.

Los compuestos preferidos en esta subclase de compuestos se seleccionan del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

(2S)-1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

1-((fenoxi)metil)carbonil-2-etil-4-(4-fluoroben-

cil)piperazina;

4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-2-etilpiperazina;

4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-2-(metoximetil)piperazina;

4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-2-((acetilamino)metil)piperazina;

1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-2-(2-((4-fluorobencil)amino)etil)-4-(4-fluorobencil)piperazina;

1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-2-(2-((metil)amino)etil)-4-(4-fluorobencil)piperazina;

1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-2-(2-(2-hidroxietil)amino)etil)-4-(4-fluorobencil)piperazina;

4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-3-(((4-clorofenoxi)-metil) carbonil)oxi)metil-5-metilpiperazina;

4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-3-(etoxicarbonil)piperazina;

4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-3-(metoxicarbonil)metilpiperazina;

4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-3-((metoxi)metil)piperazina;

4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-3-(2-(metoxi)etil)piperazina;

4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-3-(2-hidroxi-2-(4-metilfenil)-etil)piperazina;

4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-3-(2-hidroxi-
propil)piperazina;
4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-3-(2-hidroxi-
but-4-inil)piperazina;
4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-5-(2-hidroxi-
2-metilpropil)piperazina;
4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-3-(2-hidroxi-
etil)piperazina;
1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-3-(2-(2-hidroxi-
etil)amino)etil)-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(cis)-4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-
2,3-dimetilpiperazina;
(2S,5R)-1-((4-cloro-3,5-dimetoxifenoxi)metil) carbonil-2,5-
dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(2S,5S)-4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-
2,5-dimetilpiperazina;
(2R,5S)-4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-
2-metil-5-(2-metiltio)etilpiperazina;
(2R,5R)-4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-
2-metil-5-(benciloxi)metil-piperazina;
(2R,5R)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-2-metil-4-(4-
fluorobencil)-5-((2-hidroxi-etil)tio)metil)piperazina;
4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-2-(N'-
(etoxicarbonilmetil) ureido)metil)piperazina;
(2R,5S)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-2-metil-5-

((amino) carboniloxi)metil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-3-
((acetil)metil)piperazina;
(2R,5R)-4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-
2-metil-5-(1- hidroxi-1-(fenil)metil)piperazina;
(2R,5R)-4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-
2-metil-5-(1-hidroxibutil)piperazina;
(2R,5S)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-2-metil-4-(4-
fluorobencil)- 5-((dietilamino)metil)piperazina;
(2R,5S)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-2-metil-4-(4-
fluorobencil)- 5-((dimetilamino)metil)piperazina;
(2R,5S)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-2-metil-4-(4-
fluorobencil)- 5-((ciclopropil)amino)metil)piperazina;
(2R,5S)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-2-metil-4-(4-
fluorobencil)-5-(morfolin-4-il)metil)piperazina;
(2R,5R)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-2-metil-4-(4-
fluorobencil)-5-(piperazin-1-il)metil)piperazina;
(cis)-1-((3,4,5-trimetoxifenoxi)metil) carbonil-2,6-dimetil-
4-(4-fluorobencil)piperazina;
(cis)-4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-
2,6-dimetilpiperazina;
1-((fenoxi)metil) carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)pipe-
razina;
1-((2-(acetilamino) fenoxi)metil) carbonil-2-metil-4-(4-
fluorobencil)piperazina;

1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-2-(2-hidroxipropil)-4-(4-fluorobencil)piperazina;

1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-2-(2-hidroxibut-3-enil)-4-(4-fluorobencil)piperazina;

1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-3-trifluorometil-4-(4-fluorobencil)piperazina; y

(*trans*)-1-((4-cloro-2-((4-(2,5-di(trifluorometil)fenil)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina.

De esta subclase de compuestos, un grupo de compuestos preferidos es aquél grupo de compuestos donde:

R^{1a} es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, hidroxialquenoil, cianoalquilo, alcoxialquilo, monoalquilaminoalquilo, azidoalquilo, monoalquilureidoalquilo, ariloxialquilcarboniloxialquilo, y heterociclilalquilo;

R² es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro o fluoro;

R³ es fenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo, alcóxilo, formilo, nitro, ciano, aminoalcóxilo, cicloalquilaminoalquilo, hidroxialquilo, (monoalquilamino)aralquilo, alcóxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, monoaralquilamino, alquilcarbonil-

amino, alquenilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino,
 arilcarbonilamino, heterociclicilcarbonilamino, haloal-
 quilcarbonilamino, alcoxialquilcarbonilamino, alcoxicarbo-
 nilalquilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, aminoalquilo,
 monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, monoaralquil-
 aminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, arilcarbonilamino-
 alquilo, (alquilcarbonil)(alquil)aminoalquilo, (cicloal-
 quialquil)aminoalquilo, alcoxicarbonilalquilcarbonilami-
 noalquilo, alquilsulfonilaminoalquilo, (alquilsulfonil)(al-
 quil)aminoalquilo, arilsulfonilaminoalquilo, (arilsulfo-
 nil)(alquil)aminoalquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, al-
 quilcarbonilo, (hidroxialcoxi)carbonilo, aminocarbonilo, mo-
 noalquilaminocarbonilo, monoarilaminocarbonilo, (aminocarbo-
 nilalquil)aminocarbonilo, (aminoalquil)aminocarbonilo, (hi-
 droxialquil)aminocarbonilo, hidroxiamidino, ureido, mono-
 alquilureido, monoarilureido, monoaralquilureido, (monoal-
 quil)(monoaril)ureido, (haloalquilcarbonil)ureido, ureidoal-
 quilo, monoalquilureidoalquilo, dialquilureidoalquilo, mono-
 arilureidoalquilo, monoaralquilureidoalquilo, monohalo-
 alquilureidoalquilo, (haloalquil)(alquil)ureidoalquilo, (al-
 coxicarbonilalquil)ureidoalquilo, glicinamido, monoalquil-
 glicinamido, aminocarbonilglicinamido, (alcoxialquilcarbo-
 nil)glicinamido, (aminocarbonil)(alquil)glicinamido, (alco-
 xicarbonilalquilcar-bonil)(alquil)glicinamido, (alcoxicar-
 bonilaminoalquilcarbonil)glicinamido, arilcarbonilglici-

namido, (arilcarbonil)(alquil)glicinamido, (monoaralquilaminocarbonil)(alquil)glicinamido, (monoarilaminocarbonil)glicinamido, (monoarilaminocarbonil)(alquil)glicinamido, alaninamido, heterociclilo y heterocicliclilalquilo.

Los compuestos preferidos en este grupo de compuestos en esta subclase de compuestos se seleccionan del grupo que consiste en los siguientes:

1-((3,4,5-trimetoxifenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-2-etilpiperazina;

(2R)-4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-2-propilpiperazina;

(2S)-4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-2-propilpiperazina;

4-(4-fluorobencil)-1-(((4-clorofenoxi)metil)carbonil)spiro[ciclopropan-1,2'-piperazina];

1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-2-hidroximetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-2-(2-(metoxi)etil)piperazina;

1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-2-(2-(2-metilpropil)amino)etil)-4-(4-fluorobencil)piperazina;

1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-3-metil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-4-(4-fluorobencil)-5-metilpiperazina;
(2R)-1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-3-metil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(2S)-1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-3-metil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-3-(hidroximetil)piperazina;
4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-3-(2-hidroxietyl)piperazina;
4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-2-((metil)ureido)metil)piperazina;
(2R,3R)-4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-2,3-dimetilpiperazina;
(cis)-1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-3,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-2-(2-((4-clorofenoxi)-metil)carbonil)oxi)etil-5-metilpiperazina;
(2R,5R)-1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)-5-((hidroxi)metil)piperazina;
(2R,5R)-4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-2-metil-5-((metoxi)-metil)piperazina;
(2R,5S)-4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-

2-metil-5-(1-metiletil)piperazina;
(2R,5R)-4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-
2-metil-5-(1-idroxietyl)piperazina;
(2R,5R)-4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-
2-metil-5-(1-idroxi-prop-3-enil)piperazina;
(2R,5S)-1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-
fluorobencil)-5-((ciano)metil)piperazina;
(2R,5R)-1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-
fluorobencil)-5-((1,2,4-triazol-2-il)metil)piperazina;
(2R,5R)-1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-
fluorobencil)-5-((tetrazolil)metil)piperazina;
(3S,5S)-4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-
3,5-dimetilpiperazina;
1-((4-cloro-3-nitrofenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-
fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((4-cloro-2-metilfenoxi)metil)carbonil-2,5-
dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((4-cloro-2-(dietyl-amino)fenoxi)metil)carbonil-
2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((4-cloro-2-idroxi-fenoxi)metil)carbonil-2,5-
dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((5-cloro-2-metoxi-fenoxi)metil)carbonil-2,5-
dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((4-cloro-2-((etyl)(1-metilbutil)aminometil)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

1-((4-cloro-2-aminofenoxi)metil) carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

1-((4-cloro-3-nitrofenoxi)metil) carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(bencilamino) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(1-metilbutil) amino) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(iso-propilcarbonilamino) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(N'-(2,4-diclorofenil) ureido) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(N'-(4-nitrofenil) ureido) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(N'-(4-metilfenil) ureido) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(N'-bencilureido) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(ciclopropilmetil) aminometil) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(fenilaminometil) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(acetilaminometil) fenoxi)metil) car-

bonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-((metilamino)(fenil)metil)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(1-(fenilsulfonil)(metil)aminoetil)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(1-(acetil)(metil)aminoetil)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(1-(N-metil-N'-etilureido)etil)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(1-((metil)(etil)amino)etil)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(1-(dimetilamino)etil)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(2R)-1-((4-cloro-2-((4-t-butoxicarbonilpiperazin-1-il)metil)fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-((piperazin-1-il)metil)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(oxazol-2-ilaminometil)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

1-((4-cloro-2-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-bromo-2-formilfenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-fluoro-3-clorofenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

1-((4-cloro-2-metoxicarbonilfenoxi)metil) carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-metoxicarbonilfenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

1-((4-cloro-2-aminocarbonilfenoxi)metil) carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-carboxifenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-formilfenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-cianofenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((3-cianofenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-metil-2-aminofenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((3-formilfenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-metil-2-acetilfenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((2-metoxicarbonilfenoxi)metil) carbonil-2,5-

dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
 (trans)-1-((3-nitrofenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
 (trans)-1-((4-acetil-2-(aminocarbonil) fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
 (trans)-1-((4-nitro-3-metilfenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
 (trans)-1-((5-nitro-2-metilfenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
 (trans)-1-((4-amino-3-nitrofenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
 (trans)-1-((5-nitro-2-aminofenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
 (trans)-1-((2-aminofenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
 (trans)-1-((3-metoxifenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
 (trans)-1-((4-metoxi-2-acetilfenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
 (trans)-1-((5-metoxi-2-acetilfenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
 (trans)-1-((2-((2-hidroxietil) aminocarbonil) fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
 (trans)-1-((2-((2-hidroxietoxi) carbonil) fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-

(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((2-(2-hidroxietoxi) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((2-acetil-4,5-dimetilfenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((5-metoxi-2-(metoxicarbonil) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-2-(N'-metilureido)-amino)metil)piperazina;
(trans)-1-((4-metil-2-formilfenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((3-cloro-5-metoxifenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((2-metoxi-5-nitrofenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((2-(hidroximetil) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((2-metilfenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-2-(2-azidoetil)-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((4-cloro-2-(ftalimido) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((4-cloro-2-(maleimido) fenoxi)metil) carbonil-2,5-

dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-((4-(bencilcarbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)metil)-carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-((4-((2,3,4-trifluorofenil)aminocarbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-((4-((2-fluorofenil)aminocarbonil)piperazin-1-il)metil)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-((N'-(2,6-difluorofenil)ureido)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(etenilcarbonilamino)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(ciclopropilcarbonilamino)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(ciclopentilcarbonilamino)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-((furan-2-il)carbonilamino)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(fenilcarbonilamino)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-((N'-(3-metoxifenil)ureido)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-((N'-(metoxicarbonilmetilcarbonil)-N'-

(metil)glicinamido) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-((N'-(2-metoxycarboniletil) carbonil-N'-(metil)glicinamido) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-((N'-(3-metilbencil) aminocarbonil-N'-(metil)glicinamido) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-((N'-(3-trifluorometil-4-fluorofenil) carbonil-N'-(metil)glicinamido) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-((N'-(4-metilbencil) aminocarbonil-N'-(metil)glicinamido) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-((N'-(3-clorofenil) carbonil-N'-(metil)glicinamido) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-((N'-(4-fluorobencil) aminocarbonil-N'-(metil)glicinamido) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-((N'-(2-iodofenilcarbonil)glicinamido) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-((N'-(2,3-difluorofenilcarbonil)glicinamido) fenoxi)-metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluoroben-

cil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(N'-(4-fenoxifenil)aminocarbonil)glicinamido)fenoxi)-metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(N'-(2,4-difluorofenilcarbonil)glicinamido)fenoxi)metil)-carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-((2-iodofenilcarbonil)aminometil)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-((etoxicarbonilmetilcarbonil)aminometil)fenoxi)-metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(N'-(3-cloropropil)ureidometil)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(N'-(2-fluoro-6-trifluorometilfenil)ureidometil)fenoxi)-metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-((3-fluorofenil)carbonilaminometil)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(N'-(2-(etoxicarbonil)etil)ureidometil)fenoxi)-metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(2S)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-((2,5-di(trifluorometil)fenil)carbonilaminometil)-fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina; y
(trans)-1-((4-cloro-2-(N'-(2-(fenil)ciclopropil)ureidometil)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina.

Un grupo de compuestos más preferidos en esta subclase de compuestos comprende aquellos compuestos donde:

R^{1a} es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo y hidroxialquilo;

R² es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro o fluoro;

R³ es fenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, alcoxilo, formilo, nitro, cicloalquilaminoalquilo, hidroxialquilo, amino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, alcoxialquilcarbonilamino, alcoxycarbonilalquilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (alquilsulfonil)(alquil)aminoalquilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, monoarilaminocarbonilo, (aminocarbonilalquil)aminocarbonilo, (aminoalquil)aminocarbonilo, hidroxiamidino, ureido, (haloalquilcarbonil)ureido, ureidoalquilo, glicinamido, monoalquilglicinamido, aminocarbonilglicinamido, (alcoxialquilcarbonil)glicinamido, (aminocarbonil)(al-

quil)glicinamido, (alcoxicarbonilaminoalquilcarbonil)glicinamido, alaninamido, y heterocicliclilalquilo.

Los compuestos preferidos en este grupo de compuestos más preferidos se seleccionan del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

(trans)-1-((4-cloro-3-nitrofenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(hidroximetil)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(aminocarbonil)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(2R,5S)-1-((4-cloro-2-(aminocarbonil)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(2S,5R)-1-((4-bromo-3,5-dimetoxifenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(2R,5S)-1-((3-hidroxi-5-metilfenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(2S,5R)-1-((4-nitro-3-formilfenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(2R)-1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-2-(2-hidroxietil)piperazina;

(trans)-4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetilpiperazina;

(2R,5S)-4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetilpiperazina;

(trans)-1-((4-cloro-3,5-dimetoxifenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(2R,5S)-1-((4-cloro-3,5-dimetoxifenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(2R,5S)-4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-2-(2-hidroxietil)-5-metilpiperazina;

(2R,6R)-4-(4-fluorobencil)-1-((4-clorofenoxi)metil) carbonil-2,6-dimetilpiperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-metoxifenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

1-((4-cloro-2-(hidroximetil) fenoxi)metil) carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(2R,5S)-1-((4-cloro-3-(hidroximetil) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(1-hidroxietil) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(aminometil) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(ureidometil) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-aminofenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

1-((4-cloro-2-(acetilamino) fenoxi)metil) carbonil-2-metil-4-

(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-4-(4-fluorobencil)-1-((2-acetilamino-4-clorofenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetilpiperazina;
(trans)-1-((4-cloro-2-(propilcarbonilamino)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((4-cloro-2-(metoximetilcarbonilamino)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((4-cloro-2-(2-(metoxicarbonil)etilcarbonilamino)fenoxi)-metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((4-cloro-2-(2-(etoxicarbonil)etilcarbonilamino)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((4-cloro-2-(metilsulfonilamino)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((4-cloro-2-(bromometilcarbonilamino)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(2R)-1-((4-cloro-2-(glicinamido)fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((4-cloro-2-((N'-metilglicinamido)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((4-cloro-2-(alaninamido)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((4-cloro-2-(aminocarbonil)glicinamido)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-((aminocarbonil)(metil)glicinamido)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(N'-etiluredio)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(etilcarbonilamino)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-amino-5-nitrofenoxi)metil)carbonil-sal de diclorhidrato de 2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(((etil)amino)metil)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(((dietil)amino)metil)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(((ciclopropil)amino)metil)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(((dimetil)amino)metil)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(((metil)amino)metil)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-((amino)metil)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-((piperazin-1-il)metil) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((4-cloro-2-(etilaminometil) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((4-cloro-2-(1-(metilamino)etil) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((4-cloro-2-(1-(metilsulfonil) (metil) aminoetil) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(2R)-1-((4-cloro-2-((piperazin-1-il)metil) fenoxi)metil) carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(2R,5S)-1-((4-cloro-2-((piperazin-1-il)metil) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((4-cloro-2-((4-t-butoxicarbonilpiperazin-1-il)metil) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((4-cloro-2-(imidazol-1-ilmetil) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((4-cloro-2-(1-(imidazol-1-il)etil) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((4-cloro-2-(triazol-1-ilmetil) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((4-cloro-2-(tetrazol-1-ilmetil) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
(trans)-1-((4-cloro-2-(morfolin-4-il)metil) fenoxi)

xi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
 (2R)-1-((4-cloro-2-aminocarbonilfenoxi)metil) carbonil-2-
 metil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
 1-((4-cloro-2-formilfenoxi)metil) carbonil-2-metil-4-(4-
 fluorobencil)piperazina;
 (2R,5S)-1-((4-cloro-2-formilfenoxi)metil) carbonil-2,5-
 dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
 (2R)-1-((4-cloro-2-formilfenoxi)metil) carbonil-2-metil-4-(4-
 fluorobencil)piperazina;
 (trans)-1-((4-cloro-2-(metilaminocarbonil) fenoxi)metil) car-
 bonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
 (trans)-1-((4-cloro-2-((aminocarbonilmetil) aminocarbonil) fe-
 noxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazi-
 na;
 (trans)-1-((4-cloro-2-((2-aminoetil) aminocarbonil) feno-
 xi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
 (trans)-1-((4-cloro-2-((4-aminocarbonilfenil) aminocarbo-
 nil) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluoroben-
 cil)piperazina;
 (trans)-1-((4-cloro-2-(hidroxiamidino) fenoxi)metil) carbonil-
 2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
 (trans)-1-((4-cloro-2-acetilfenoxi)metil) carbonil-2,5-
 dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
 (trans)-1-((2-(aminocarbonil) fenoxi)metil) carbonil-2,5-
 dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(N'-(triclorometilcarbonil)ureido)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(N'-(metoximetilcarbonil)glicinamido)fenoxi)metil)-carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina; y

(trans)-1-((4-cloro-2-(N'-(etoxicarbonilaminocarbonil)-glicinamido)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina.

El grupo de compuestos más preferido en esta subclase de compuestos son aquellos compuestos donde R² es 4-fluoro y R³ es fenilo sustituido en la posición 4 con cloro y en la posición 2 con aminocarbonilo, ureido, o glicinamido; es decir, los compuestos seleccionados del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

(2R,5S)-1-((4-cloro-2-(aminocarbonil)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(glicinamido)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(2R)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(2R,5S)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina; y

(2R,5S)-1-((4-cloro-2-(glicinamido)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina.

El compuesto más preferido es (2R)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)piperazina.

EJEMPLOS

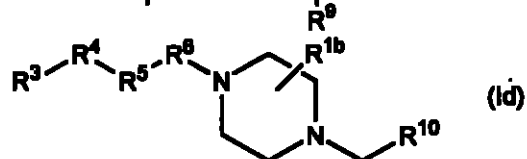
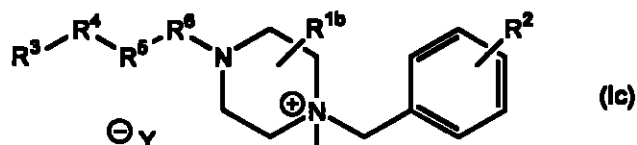
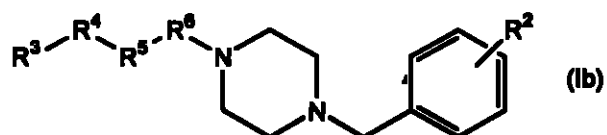
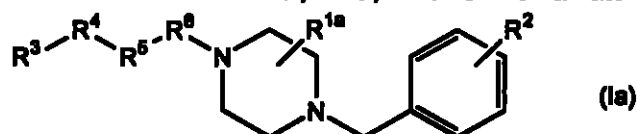
Ejemplo 1

De acuerdo con los procedimientos de prueba detallados previamente, se midió la relación entre el peso del corazón y el peso corporal (H/B) de las ratas sacrificadas, y se realizaron exámenes histológicos y ecocardiogramas para evaluar la severidad de la enfermedad. Se suprimieron las áreas afectadas por miocarditis en los grupos tratados, en comparación con aquellas en los grupos control (grupo BX0 o grupo BX14 versus los controles: relación de área; $1,0 \pm 1,1\%$ versus $51,8 \pm 8,3\%$ o $11,8 \pm 2,9\%$ versus $52,4 \pm 9,3\%$, respectivamente $p < 0,05$). La función cardíaca mejoró en los grupos tratados (grupo BX0 o grupo BX14 versus los controles; $46,7 \pm 3,6\%$ versus $20,8 \pm 2,6\%$ o $39,4 \pm 4,1\%$ versus $22,0 \pm 5,9\%$, respectivamente $p < 0,05$). La relación H/B presentó una reducción similar en los grupos tratados.

El antagonista CCR1 redujo la severidad de la EAM.

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar la miocarditis que comprende administrar una cantidad efectiva de al menos un compuesto de fórmula Ia, Ib, Ic o Id a un paciente que lo necesita



enantiómeros, diastereómeros y sales aceptables para el uso farmacéutico de los mismos,

donde

R^{1a} es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, halo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilaminoalquilo, (cicloalquilalquil)aminoalquilo, haloalquilo, alquenilo, alquínilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, formilo, formilalquilo, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, (hidroxi)aralquilo, (hidroxi)cicloalquilalquilo, mercaptoalquilo, cianoalquilo, haloalquilcarbonilaminoalquilo, (alcoxi)aral-

quilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, hidroxialquiltioalquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, monoarilaminoalquilo, monoaralquilaminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, (alquilcarbonil)(alquil)aminoalquilo, azidoalquilo, ureidoalquilo, monoalquilureidoalquilo, dialquilureidoalquilo, (alcoxycarbonilalquil)ureidoalquilo, alcoxycarbonilaminoalquilo, hidroxialquilaminoalquilo, ariloxialquilcarboniloxialquilo, alcoxialquilcarboniloxialquilo, aralcoxialquilcarboniloxialquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, aralquilcarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, monoarilaminocarbonilo, monoaralquilaminocarbonilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aralcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, monoarilaminocarbonilalquilo, monoaralquilaminocarbonilalquilo, arilsulfonilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^2 es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, hidroxisulfonilo, halo, alquilo, mercapto, mercaptoalquilo, alquiltiol, alquilsulfinilo, alquilsufonilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alcoxilo, ariloxilo, haloalquilo, formilo, formilalquilo, nitro,

nitroso, ciano, aralcoxilo, haloalcoxilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, (hidroxi)cicloalquilalquilo, cicloalquilamino, cicloalquilaminoalquilo, (cicloalquilalquil)amino, (cicloalquilalquil)aminoalquilo, cianoalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, hidroxialquilo, (hidroxi)aralquilo, hidroxialquiltioalquilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, alcoxialquilo, (alcoxi)aralquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, monoarilamino, monoaralquilamino, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, hidroxialquilaminoalquilo, monoarilaminoalquilo, monoaralquilaminoalquilo, alquilcarbonilamino, (alquilcarbonil)(alquil)amino, alquilcarbonilaminoalquilo, (alquilcarbonil)(alquil)aminoalquilo, alcoxicarbonilamino, (alcoxicarbonil)(alquil)amino, alcoxicarbonilaminoalquilo, (alcoxicarbonil)(alquil)aminoalquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, arilcarbonilo, arilcarbonilalquilo, aralquilcarbonilo, aralquilcarbonilalquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, alcoxialquilcarboniloxialquilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, monoarilaminocarbonilo, monoaralquilaminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, monoarilaminocarbonilalquilo, monoaralquilaminocarbonilalquilo, amidino, guanidino, ureido,

monoalquilureido, dialquilureido, ureidoalquilo, monoalquilureidoalquilo, dialquilureidoalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R³ es un sistema de anillos carbocíclicos sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, hidroxisulfonilo, halo, alquilo, mercapto, mercaptoalquilo, alquiltiol, alquilsulfinilo, alquilsufonilo, arilsulfonilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alcoxilo, hidroxialcoxilo, ariloxilo, haloalquilo, formilo, formilalquilo, nitro, nitroso, ciano, aralcoxilo, haloalcoxilo, aminoalcoxilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, (hidroxi)cicloalquilalquilo, cicloalquilamino, cicloalquilaminoalquilo, cianoalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, hidroxialquilo, (hidroxi)aralquilo, (monoalquilamino)aralquilo, (hidroxialquil)hioalquilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, alcoxialquilo, (alcoxi)aralquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, monoarilamino, monoaralquilamino, aminoalquilamino, heterociclilamino, (cicloalquilalquil)amino, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, alquenilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, alcoxialquilcarbonilamino, alcoxicarbonilalquilcarbonilamino, (alquilcarbonil)(alquil)amino, (alcoxicarbonil)(al-

quil)amino, alquilsulfonilamino, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, hidroxialquilaminoalquilo, monoarilaminoalquilo, monoaralquilaminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, arilcarbonilaminoalquilo, (alquilcarbonil)(alquil)aminoalquilo, (cicloalquialquil)aminoalquilo, alcoxicarbonilaminoalquilo, alcoxicarbonilalquilcarbonilaminoalquilo, (alcoxicarbonil)(alquil)aminoalquilo, alquilsulfonilaminoalquilo, (alquilsulfonil)(alquil)aminoalquilo, arilsulfonilaminoalquilo, (arilsulfonil)(alquil)aminoalquilo, heterociclilaminoalquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, (hidroxialcoxi)carbonilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, alquilcarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aralquilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, monoarilaminocarbonilo, monoaralquilaminocarbonilo, (aminocarbonilalquil)aminocarbonilo, (monoalquilaminocarbonilalquil)aminocarbonilo, (carboxialquil)aminocarbonilo, (alcoxicarbonilalquil)aminocarbonilo, (aminoalquil)aminocarbonilo, (hidroxialquil)aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, monoarilaminocarbonilalquilo, monoaralquilaminocarbonilalquilo, amidino, hidroxiamidino, guanidino, ureido, monoalquilureido, monoarilureido, monoaral-

quillureido, monohaloalquillureido, (monoalquil)(monoaril)ureido, dialquillureido, diarilureido, (haloalquilcarbonil)ureido, ureidoalquilo, monoalquillureidoalquilo, dialquillureidoalquilo, monoarilureidoalquilo, monoaralquillureidoalquilo, monohaloalquillureidoalquilo, (haloalquil)(alquil)ureidoalquilo, (alcoxicarbonilalquil)ureidoalquilo, glicinamido, monoalquillglicinamido, aminocarbonilglicinamido, (alcoxialquilcarbonil)glicinamido, (aminocarbonil)(alquil)glicinamido, (alcoxicarbonilalquilcarbonil)(alquil)glicinamido, (alcoxicarbonilaminoalquilcarbonil)glicinamido, arilcarbonilglicinamido, (arilcarbonil)(alquil)glicinamido, (monoaralquilaminocarbonil)glicinamido, (monoaralquilaminocarbonil)(alquil)glicinamido, (monoarilaminocarbonil)glicinamido, (monoarilaminocarbonil)(alquil)glicinamido, glicinamidoalquilo, alaninamido, monoalquillalaninamido, alaninamidoalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

o R^3 es un sistema de anillos heterocíclicos sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo, alquilsufonilo, arilsulfonilo, alcoxilo, hidroxialcoxilo, haloalquilo, formilo, nitro, ciano, haloalcoxilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, monoarilamino, monoaralquilamino, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, alquenilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, haloalquilcarbonil-

amino, alcoxialquilcarbonilamino, alcoxycarbonilalquilcarbonilamino, (alquilcarbonil)(alquil)amino, (alcoxycarbonil)(alquil)amino, alquilsulfonilamino, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, arilcarbonilaminoalquilo, (alquilcarbonil)(alquil)aminoalquilo, alcoxycarbonilaminoalquilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, monoarilaminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, monoarilaminocarbonilalquilo, guanidino, ureido, monoalquilureido, ureidoalquilo, monoalquilureidoalquilo, y glicinamido;

R^4 es $-O-$, $-N(R^7)-$, $-C(R^8)_2-$ o un enlace;

R^5 es una cadena de alquilenos o una cadena de alquilideno, o, si R^4 es un enlace, R^5 es una cadena de alquilideno opcionalmente sustituida por arilo o $-N(R^7)_2$;

R^6 es $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-CH_2-$ o un enlace;

cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, aralquilcarbonilo, aralquilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, y alcoxycarbonilo; y

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, hidroxilo,

alcoxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, cicloalquilalquilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, alquilsulfonilamino, arilcarbonilamino, alcoxycarbonilalquilcarbonilamino, (alquilcarbonil)(alquil)amino, aralquilcarbonilamino, (aralquilcarbonil)(alquil)amino, alquilcarbonilaminoalquilo, cicloalquilcarbonilaminoalquilo, alcoxycarbonilaminoalquilo, (alquilcarbonil)(alquil)aminoalquilo, aralquilcarbonilaminoalquilo, heterociclicarbonilaminoalquilo, (aralquilcarbonil)(alquil)aminoalquilo, arilsulfonilamino, alquilsulfonilaminoalquilo, ureido, monoalquilureido, monohaloalquilureido, dialquilureido, ureidoalquilo, monoalquilureidoalquilo, dialquilureidoalquilo, monohaloalquilureidoalquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, y dialquilaminocarbonilalquilo;

Y es una contracción aceptable para el uso farmacéutico:

R^{1b} es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, oxo, halo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilaminoalquilo, (cicloalquilalquil)aminoalquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, formilo, formilalquilo, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, (hidroxi)aralquilo, (hidroxi)cicloalquilalquilo,

mercaptoalquilo, cianoalquilo, haloalquilcarbonilaminoalquilo, (alcoxi)aralquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, hidroxialquiltioalquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, monoarilaminoalquilo, monoaralquilaminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, (alquilcarbonil)(alquil)aminoalquilo, azidoalquilo, ureidoalquilo, monoalquilureidoalquilo, dialquilureidoalquilo, (alcoxicarbonilalquil)ureidoalquilo, alcoxycarbonilaminoalquilo, hidroxialquilaminoalquilo, ariloxialquilcarboniloxialquilo, alcoxialquilcarboniloxialquilo, aralcoxialquilcarboniloxialquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, aralquilcarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, monoarilaminocarbonilo, monoaralquilaminocarbonilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aralcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, monoarilaminocarbonilalquilo, monoaralquilaminocarbonilalquilo, arilsulfonilo, heterociclilo y heterociclilalquilo; y R^9 es alquilo, aralquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, aminocarbonilalquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, heterociclilalquilo, o cicloalquilalquilo;

R^{10} es un heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, mercapto, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, fenilalquilo, fenilalquenilo, alcoxilo, fenoxilo, fenilalcoxilo, haloalquilo, haloalcoxilo, formilo, nitro, ciano, amidino, cicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, fenoxialquilo, fenilalcoxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, monofenilamino, monofenilalquilamino, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, monofenilaminoalquilo, monofenilalquilaminoalquilo, carboxilo, alcóxicarbonilo, fenilcarbonilo, bencilcarbonilo, alquilcarbonilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, ureido, monoalquilureido, monofenilureido, y monobencilureido; teniendo en cuenta que, cuando R^4 es $-N(R^7)-$, R^3 no puede ser un sistema de anillos heterocíclico que contenga 4-8 miembros y comprenda átomos de carbono y solamente un átomo de nitrógeno.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1; en el que el compuesto es un compuesto de fórmula Ia.

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que

R^3 es un sistema de anillos carbocíclicos sustituido por uno

o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, hidroxisulfonilo, halo, alquilo, mercapto, mercaptoalquilo, alquiltiol, alquilsulfinilo, alquilsufonilo, arilsulfonilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alcoxilo, hidroxialcoxilo, ariloxilo, haloalquilo, formilo, formilalquilo, nitro, nitroso, ciano, aralcoxilo, haloalcoxilo, aminoalcoxilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, (hidroxi)cicloalquilalquilo, cicloalquilamino, cicloalquilaminoalquilo, cianoalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, hidroxialquilo, (hidroxi)aralquilo, (monoalquilamino)aralquilo, (hidroxialquil)hioalquilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, alcoxialquilo, (alcoxi)aralquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, monoarilamino, monoaralquilamino, aminoalquilamino, heterociclilamino, (cicloalquilalquil)amino, alquilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, alquenilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, alcoxialquilcarbonilamino, alcoxycarbonilalquilcarbonilamino; (alquilcarbonil)(alquil)amino, (alcoxycarbonil)(alquil)amino, alquilsulfonilamino, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, hidroxialquilaminoalquilo, monoarilaminoalquilo, monoaralquilaminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, arilcarbonilaminoalquilo, (alquilcarbonil)(al-

quil)aminoalquilo, (cicloalquialquil)aminoalquilo, alcoxi-
carbonilaminoalquilo, alcoxycarbonilalquilcarbonilamino-
alquilo, (alcoxycarbonil)(alquil)aminoalquilo, alquilsulfo-
nilaminoalquilo, (alquilsulfonil)(alquil)aminoalquilo, aril-
sulfonilaminoalquilo, (arilsulfonil)(alquil)aminoalquilo,
heterocicliclaminoalquilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, aral-
coxycarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcar-
bonilo, (hidroxialcoxi)carbonilo, carboxialquilo, alcoxi-
carbonilalquilo, aralcoxycarbonilalquilo, alcoxialquilcarbo-
niloxialquilo, dialquilaminocarboniloxialquilo, alquilcar-
bonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aralquilcarbonilalquilo,
aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocar-
bonilo, monoarilaminocarbonilo, monoaralquilaminocarbonilo,
(aminocarbonilalquil)aminocarbonilo, (monoalquilaminocarbo-
nilalquil)aminocarbonilo, (carboxialquil)aminocarbonilo,
(alcoxycarbonilalquil)aminocarbonilo, (aminoalquil)aminocar-
bonilo, (hidroxialquil)aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo,
monoalquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilal-
quilo, monoarilaminocarbonilalquilo, monoaralquilaminocar-
bonilalquilo, amidino, hidroxiamidino, guanidino, ureido,
monoalquilureido, monoarilureido, monoaralquilureido, mono-
haloalquilureido, (monoalquil)(monoaril)ureido, dialquil-
ureido, diarilureido, (haloalquilcarbonil)ureido, ureidoal-
quilo, monoalquilureidoalquilo, dialquilureidoalquilo, mono-
arilureidoalquilo, monoaralquilureidoalquilo, monohaloal-

quilureidoalquilo, (haloalquil)(alquil)ureidoalquilo, (alcoxicarbonilalquil)ureidoalquilo, glicinamido, monoalquilglicinamido, aminocarbonilglicinamido, (alcoxialquilcarbonil)glicinamido, (aminocarbonil)(alquil)glicinamido, (alcoxicarbonilalquilcarbonil)(alquil)glicinamido, (alcoxicarbonilaminoalquilcarbonil)glicinamido, arilcarbonilglicinamido, (arilcarbonil)(alquil)glicinamido, (monoaralquilaminocarbonil)glicinamido, (monoaralquilaminocarbonil)(alquil)glicinamido, (monoarilaminocarbonil)glicinamido, (monoarilaminocarbonil)(alquil)glicinamido, glicinamidoalquilo, alaninamido, monoalquilalaninamido, alaninamidoalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo.

4. Un método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que

R^4 es $-O-$, $-N(R^7)-$ o $-C(R^8)-$;

R^5 es una cadena de alquilenos;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, aralquilcarbonilo, aralquilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, y alcoxicarbonilo; y

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, hidroxilo, alcoxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilamino, cicloalquilcar-

bonilamino, cicloalquilalquilcarbonilamino, alcóxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, arilcarbonilamino, alcóxicarbonilalquilcar-bonilamino, (alquilcarbonil)(alquil)amino, aralquilcarbonilamino, (aralquilcarbonil)(alquil)amino, alquilcarbonilaminoalquilo, cicloalquilcarbonilaminoalquilo, alcóxicarbonilaminoalquilo, (alquilcarbonil)(alquil)aminoalquilo, aralquilcarbonilaminoalquilo, heterociclicarbonilaminoalquilo, (aralquilcarbonil)(alquil)aminoalquilo, arilsulfonilamino, alquilsulfonilaminoalquilo, ureido, monoalquilureido, monohaloalquilureido, dialquilureido, ureidoalquilo, monoalquilureidoalquilo, dialquilureidoalquilo, monohaloalquilureidoalquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, y dialquilaminocarbonilalquilo.

5. Un método de acuerdo con la reivindicación 4, en el que

R⁴ es -O-;

R⁵ es metileno; y

R⁶ es -C(O)-.

6. Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que

R^{1a} es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilaminoalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, hidro-

xialquenilo, hidroxialquinilo, (hidroxi)aralquilo, cianoalquilo, haloalquilcarbonilaminoalquilo, alcoxialquilo, aralcoxialquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquiltioalquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, monoarilaminoalquilo, monoaralquilaminoalquilo, azidoalquilo, monoalquillureidoalquilo, (alcoxicarbonilalquil)ureidoalquilo, hidroxialquilaminoalquilo, ariloxialquilcarboniloxialquilo, aralcoxialquilcarboniloxialquilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, y heterociclilalquilo;

R^2 es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y halo;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo, alcoxilo, hidroxialcoxilo, haloalquilo, formilo, nitro, ciano, aminoalcoxilo, cicloalquilo, cicloalquilaminoalquilo, aralquilo, hidroxialquilo, (monoalquilamino)aralquilo, alcoxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, monoaralquilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, alcoxialquilcarbonilamino, alcoxicarbonilalquilcarbonilamino, (alquilcarbonil)(alquil)amino, alquilsulfonilamino, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, monoarilaminoalquilo, monoaralquil-

aminoalquilo, alquilarcarbonilaminoalquilo, arilcarbonilaminoalquilo, (alquilarcarbonil)(alquilar)aminoalquilo, (cicloalquilaralquilar)aminoalquilo, alcocarcarbonilaminoalquilo, alcocarcarbonilalquilarcarbonilaminoalquilo, (alcocarcarbonil)(alquilar)aminoalquilo, alquilarulfonilaminoalquilo, (alquilarulfonil)(alquilar)aminoalquilo, arilarulfonilaminoalquilo, (arilarulfonil)(alquilar)aminoalquilo, heterociclarilaminoalquilo, carboxilo, alcocarcarbonilo, alquilarcarbonilo, (hidroxialcoxi)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaraminocarbonilo, monoarilaraminocarbonilo, (aminocarbonilalquilar)aminocarbonilo, (aminoalquilar)aminocarbonilo, (hidroxialquilar)aminocarbonilo, dialquilaraminocarbonilalquilar, hidroxiamidino, ureido, monoalquilarureido, monoarilarureido, monoaralquilarureido, (monoalquilar)(monoarilar)ureido, (haloalquilarcarbonil)ureido, ureidoalquilar, monoalquilarureidoalquilar, dialquilarureidoalquilar, monoarilarureidoalquilar, monoaralquilarureidoalquilar, monohaloalquilarureidoalquilar, (haloalquilar)(alquilar)ureidoalquilar, (alcocarcarbonilalquilar)ureidoalquilar, glicinamido, monoalquilarglicinamido, aminocarbonilglicinamido, (alcoxialquilarcarbonil)glicinamido, (aminocarbonil)(alquilar)glicinamido, (alcocarcarbonilalquilarcarbonil)(alquilar)glicinamido, (alcocarcarbonilaminoalquilarcarbonil)glicinamido, arilarcarbonilglicinamido, (arilarcarbonil)(alquilar)glicinamido, (monoaralquilaraminocarbonil)glicinamido, (monoaralquilaraminocarbonil)(alquilar)glicinamido, (monoarilaraminocarbonil)glicinamido, (monoarilaraminocar-

bonil)(alquil)glicinamido, alaninamido, heterociclilo y heterociclilalquilo.

7. Un método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que

R^{1a} es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, cianoalquilo, alcoxialquilo, monoalquilaminoalquilo, azidoalquilo, monoalquilureidoalquilo, ariloxialquilcarboniloxialquilo, y heterociclilalquilo; R^2 es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro o fluoro; R^3 es fenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo, alcoxilo, formilo, nitro, ciano, aminoalcoxilo, cicloalquilaminoalquilo, hidroxialquilo, (monoalquilamino)aralquilo, alcoxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, monoaralquilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, alcoxialquilcarbonilamino, alcoxycarbonilalquilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, monoaralquilaminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, arilcarbonilaminoalquilo, (alquilcarbonil)(alquil)aminoalquilo, (cicloalquilalquil)aminoalquilo, alcoxycarbonilalquilcarbonilaminoalquilo, alquil-

sulfonilaminoalquilo, (alquilsulfonil)(alquil)aminoalquilo, arilsulfonilaminoalquilo, (arilsulfonil)(alquil)aminoalquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, (hidroxialcoxi)carbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, monoarilaminocarbonilo, (aminocarbonilalquil)aminocarbonilo, (aminoalquil)aminocarbonilo, (hidroxialquil)aminocarbonilo, hidroxiamidino, ureido, monoalquilureido, monoarilureido, monoaralquilureido, (monoalquil)(monoaril)ureido, (haloalquilcarbonil)ureido, ureidoalquilo, monoalquilureidoalquilo, dialquilureidoalquilo, monoarilureidoalquilo, monoaralquilureidoalquilo, monohaloalquilureidoalquilo, (haloalquil)(alquil)ureidoalquilo, (alcoxicarbonilalquil)ureidoalquilo, glicinamido, monoalquilglicinamido, aminocarbonilglicinamido, (alcoxialquilcarbonil)glicinamido, (aminocarbonil)(alquil)glicinamido, (alcoxicarbonilalquilcarbonil)(alquil)glicinamido, (alcoxicarbonilaminoalquilcarbonil)glicinamido, arilcarbonilglicinamido, (arilcarbonil)(alquil)glicinamido, (monoaralquilaminocarbonil)(alquil)glicinamido, (monoarilaminocarbonil)glicinamido, (monoarilaminocarbonil)(alquil)glicinamido, alaninamido, heterociclilo y heterociclilalquilo.

8. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R^{1a} es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo y hidroxialquilo;

R^2 es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro o fluoro; R^3 es fenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, alcoxilo, formilo, nitro, cicloalquilaminoalquilo, hidroxialquilo, amino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, alcoxialquilcarbonilamino, alcoxycarbonilalquilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (alquilsulfonyl)(alquil)aminoalquilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, monoarilaminocarbonilo, (aminocarbonilalquil)aminocarbonilo, (aminoalquil)aminocarbonilo, hidroxiamidino, ureido, (haloalquilcarbonil)ureido, ureidoalquilo, glicinamido, monoalquilglicinamido, aminocarbonilglicinamido, (alcoxialquilcarbonil)glicinamido, (aminocarbonil)(alquil)glicinamido, (alcoxycarbonilaminoalquilcarbonil)glicinamido, alaninamido, y heterocicliclilalquilo.

9. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R^2 es 4-fluoro y R^3 es fenilo sustituido en la posición 4 con cloro y en la posición 2 con aminocarbonilo, ureido, o glicinamido.

10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el compuesto se selecciona entre
(2R,5S)-1-((4-cloro-2-(aminocarbonil)fenoxi)metil)carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;

(trans)-1-((4-cloro-2-(glicinamido) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
 (2R)-1-((4-cloro-2-(ureido) fenoxi)metil) carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
 (trans)-1-((4-cloro-2-(ureido) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina;
 (2R,5S)-1-((4-cloro-2-(ureido) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina; y
 (2R,5S)-1-((4-cloro-2-(glicinamido) fenoxi)metil) carbonil-2,5-dimetil-4-(4-fluorobencil)piperazina,
 enantiómeros, diastereómeros, sales y solvatos de los mismos.

11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el compuesto es (2R)-1-((4-cloro-2-(ureido) fenoxi)metil) carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)piperazina, enantiómeros, diastereómeros, sales y solvatos del mismo.

12. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula Ia, Ib, Ic o Id se administra en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, que se selección entre
 Diuréticos;
 Inhibidores de ACE;
 Antagonistas del receptor de angiotensina;
 Bloqueadores del adrenorreceptor beta;

Carvedilol y Labetolol;

Vasodilatadores y

Agentes inotrópicos positivos.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

66
168

Del ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

PCT

A
ver formulario PCT/ISA/220

INFORME ESCRITO
DEL ORGANISMO DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(regla PCT N° 43b/a.1)

Fecha de envío (día/mes/año)

ver formulario PCT/ISA/210 (hoja 2)

Referencia del Solicitante o Agente

ver formulario PCT/ISA/220

PROCEDER

Ver abajo, párrafo 2

Referencia Internacional

PCT/US 2004/027343

Fecha de Presentación Internacional
(día/mes/año)

20.08.2004

Fecha de Prioridad
(día/mes/año)

22.08.2003

Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o clasificación nacional e IPK
A61K31/495, A61P8/04

Solicitante

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1. Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

- ☒ Campo N° I Fundamento del Informe
- ☒ Campo N° II Prioridad
- ☒ Campo N° III No realización de dictamen alguno sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
- ☐ Campo N° IV Falta de uniformidad de la invención
- ☒ Campo N° V Declaración fundada según regla PCT 43b/a.1(e)(f) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinados a apoyar esta resolución.
- ☐ Campo N° VI Documentos específicos expuestos
- ☐ Campo N° VII Falencias específicas de la solicitud internacional
- ☐ Campo N° VIII Observaciones específicas a la solicitud internacional

2. PROCEDER

Cuando se solicita un Examen Preliminar Internacional, este informe es válido como informe escrito del organismo encargado de la búsqueda internacional ("IPEA"); esto no es así cuando, según la regla 66.1b/a(b), el solicitante elige otro organismo distinto a este como IPEA y el IPEA elegido informó a la Oficina Internacional que los informes escritos de este organismo de búsqueda internacional no serán reconocidos.

Cuando este informe es válido como informe escrito de IPEA, tal como está previsto arriba, el solicitante es intimado a presentar ante IPEA una posición por escrito, y cuando corresponde, modificaciones, en el plazo de 3 meses a partir de la fecha en la que fue remitido el formulario PCT/ISA/220 o en el plazo de 22 meses a partir de la fecha de prioridad, según el plazo que venza más tarde.

Para otras opciones, ver formulario PCT/ISA/220.

3. Para otros detalles, ver las instrucciones del formulario PCT/ISA/220.

Nombre y Dirección Postal del ISA
Oficina de Patentes Europea
D - 80296 Munich
Tel.: +49 89 2399 - 0; Tlx: 523658 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Funcionario Apoderado

Skjöldebrand, C

Tel: +49 89 2399-8467

Formulario PCT/ISA/237 (cánchula) (enero 2004)

Campo Nº | Fundamento del Informe

1. Con respecto al idioma, el informe fue confeccionado, basado sobre la solicitud internacional, en el idioma en que fue presentada, en tanto en este punto no se indique otra cosa.
☐ El informe está basado sobre una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción presentada a los efectos de la búsqueda internacional (según las reglas 12.3 y 23.1 b)).
2. Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos revelada en la solicitud internacional y requerida para la invención reivindicada, el informe fue confeccionado sobre la siguiente base:
 - a. Tipo de material
☐ listado de secuencias
☐ tabla(s) relacionada(s) con el listado de secuencias
 - b. Forma del material
☐ en forma escrita
☐ en forma legible por computadora
 - c. Momento de la presentación
☐ comprendido en la presentación internacional tal como fue presentada
☐ presentado, junto con la solicitud internacional, en forma legible por computadora
☐ suministrado posteriormente ante el organismo a los efectos de la búsqueda
3. ☐ Habiendo presentado más de una versión o copia de un protocolo de secuencias y/o la tabla correspondiente se deben presentar adicionalmente las declaraciones requeridas de que la información de las copias presentadas posteriormente o adicionales coincide con la versión original de la solicitud o que no la supera.
4. Observaciones adicionales

Campo Nº II	Prioridad
-------------	-----------

1. ☐ El siguiente documento aún no fue suministrado:
- ☒ Copia de la solicitud anterior cuya prioridad fue reivindicada (reglas 43bis.1 y 66.7(a)).
 - ☐ Traducción de la solicitud anterior cuya prioridad fue reivindicada (reglas 43bis.1 y 66.7(b)).
- En consecuencia, no fue posible examinar la validez de la reivindicación de prioridad. No obstante, el informe se confeccionó con la suposición de que la fecha de prioridad reivindicada era la correcta.
2. ☐ Este informe se confeccionó sin tomar en consideración la prioridad reivindicada, dado que se comprobó que la reivindicación de prioridad era inválida (reglas 43bis.1 y 64.1). En consecuencia, a los efectos de este informe es válida la fecha de presentación internacional mencionada anteriormente como fecha oficial.
3. ☐ Este Organismo de Búsqueda Internacional no está en condiciones de considerar la validez de la reivindicación de prioridad porque no le fue suministrada una copia de la solicitud anterior cuya prioridad fue reivindicada en el momento de llevarse a cabo la búsqueda (regla 17.1). No obstante, este informe fue establecido asumiendo que el dato relevante es la fecha de prioridad reivindicada.
4. Observaciones adicionales, si corresponden

**INFORME ESCRITO DEL
ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Referencia Internacional
PCT/US 2004/027343

Campo Nº III No establecimiento de un informe con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial

17

La cuestión acerca de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucra actividad inventiva (no obvia) o es aplicable industrialmente no fue examinada con respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional
- ☒ reivindicaciones Nº 1 – 12 (solo I.A.)

porque

- ☒ las mencionadas solicitud internacional o reivindicaciones Nº 1 – 12 se refieren al siguiente objeto, el que no requiere un examen preliminar internacional (especificar):

ver hoja adjunta

- ☐ la descripción, reivindicaciones o ilustraciones (indicar elementos particulares abajo) o las mencionadas reivindicaciones Nº son tan poco claras que no se puede confeccionar un informe coherente (especificar):
- ☐ las reivindicaciones o las mencionadas reivindicaciones Nº está apoyadas tan inadecuadamente por la descripción que no se puede confeccionar un informe coherente.
- ☐ no se confeccionó ningún informe de búsqueda para toda la solicitud o para las mencionadas reivindicaciones Nº
- ☐ el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con el estándar provisto para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, porque:
- | | |
|----------------------------------|--|
| la forma escrita | ☐ no fue suministrada |
| | ☐ no cumple con el estándar |
| la forma legible por computadora | ☐ no fue suministrada |
| | ☐ no cumple con el estándar |
- ☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, estando forma legible por computadora, no cumple con los requerimientos técnicos provistos por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ para otros detalles, ver hoja adjunta

**INFORME ESCRITO DEL
ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Referencia Internacional
PCT/US 2004/027343

172

Campo Nº V Resolución fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución

- | | | | |
|-------------------------------|----|-------------------|---------------------------|
| 1. Resolución | | | |
| Novedad | Si | Reivindicaciones: | 1 – 12 |
| | No | Reivindicaciones: | |
| Actividad inventiva | Si | Reivindicaciones: | |
| | No | Reivindicaciones: | 1 – 12 |
| Aplicabilidad industrial | Si | Reivindicaciones: | |
| | No | Reivindicaciones: | 1 – 12 (ver hoja adjunta) |
| 2. Documentos y aclaraciones: | | | |
| ver hoja adjunta | | | |

173

Con respecto al ítem III

No confección de informe con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial

Las reivindicaciones 1 – 12 se refieren a un objeto que este Organismo considera cubierto por las prescripciones de la regla PCT 87.1(iv). En consecuencia, no se confecciona ningún informe con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (artículo PCT 34(4)(a)(i)).

Con respecto al ítem V

Resolución fundada con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; citas y aclaraciones que apoyan esta declaración

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: US 6 207 685 B1 (HESSELGESSER JOSEPH E ET AL.) 27 de marzo de 2001 (2001.03.27)

D2: US 2002/036997 A1 (HORUK RICHARD) 4 de abril de 2002 (2002.04.04)

D3: GERARD C ET AL.: "Targeted Disruption of the beta-Chemokine Receptor CCR1 Protects against Pancreatitis-associated Lung Injury", JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, NY, USA, vol. 109, 1997, pp. 2022 – 2027, XP002139480, ISSN: 0021.9738

D4: BECK M A ET AL.: "Macrophage Inflammatory Protein 1-alpha (Mip-1-alpha) Plays A Critical Role In The Development Of Coxsackievirus-Induced Inflammatory Heart Disease", THE 8TH INTERNATIONAL CONGRESS OF IMMUNOLOGY [A]; SAN FRANCISCO, CALIFORNIA, USA 1995, PP. 373, XP001204574, & MEETING SPONSORED BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS AND THE INTERNATIONAL UNION OF IMMUNO; SAN FRANCISCO, CALIFORNIA, USA, JULY 23 – 28, 1995

D5: MARINO ANA PAULA M P ET AL.: "Regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted (RANTES) antagonist (Met-RANTES) controls the early phase of tripanosoma cruzi-elicited myocarditis", CIRCULATION, 14 de septiembre de 2004, vol 110, Nº 11, 14 de septiembre de 2004, pp 1443 – 1449, XP009042393, ISSN: 1524-4539

D6: US 2002/052420 A1 (SZABO CSABA ET AL.), 2 de mayo de 2002 (2002.05.02)

D7: WO 00/69620 A (COMBICHEM INC; MOORE WILNA (US); TARBAY CHRISTINE (US)), 23 de noviembre de 2000 (2000.11.23)

D8: WO 00/69616 A (FURUYA MINORU; IMAI MINORU (JP); MUROGA YUMIKO (JP); SAKAI MITSURU JP), 23 de noviembre de 2000 (2000.11.23)

Actividad inventiva- artículo PCT 33(3)

Los derivados de piperazina en cuestión son conocidos como inhibidores de CCR1, MIP-1 alfa y RANTES (D1 y D2).

Es conocido que la eliminación de MIP-1 alfa brinda protección contra la miocarditis inducida por el virus Coxsackie (Gerard et al., Beck et al.). En consecuencia, varios compuestos que inhiben MIP-1 alfa fueron utilizados en el tratamiento de miocarditis (D6 – D8). Por ello aparenta ser obvio para el especialista esperar un efecto contra la miocarditis también de los inhibidores MIP-1 alfa reivindicados.

En consecuencia, el objeto de las reivindicaciones 1 – 12 parece no involucrar ninguna actividad inventiva.

474
174

Aplicabilidad Industrial

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 1 – 12 acerca de su aplicabilidad Industrial, no existe un criterio unificado en los países signatarios del PCT. La patentabilidad puede también depender de la formulación de las reivindicaciones. El EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de reivindicaciones destinado al uso de un compuesto en tratamientos medicinales, pero permite, no obstante, reivindicaciones de un compuesto conocido destinados a un primer uso en tratamientos medicinales y el uso tal compuesto en la producción de un medicamento para un nuevo tratamiento medicinal.

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2004/027343

International filing date (day/month/year)
20.08.2004

Priority date (day/month/year)
22.08.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K31/495, A61P9/04

Applicant
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80288 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Skjöldebrand, C

Telephone No. +49 89 2399-8467



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

176
International application No.
PCT/US2004/027343

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/US2004/027343

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(a)).☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.3. ☐ It has not been possible to consider the validity of the priority claim because a copy of the priority document was not available to the ISA at the time that the search was conducted (Rule 17.1). This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

4. Additional observations, if necessary:

178

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/027343

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and Industrial applicability

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

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 1-12 (I.A. only)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-12 (I.A. only) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

179
International application No.
PCT/US2004/027343

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or
Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-12
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-12 (cf separate sheet)

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

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

Claims 1-12 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1: US-B1-6 207 665 (HESSELGESSER JOSEPH E ET AL) 27 March 2001 (2001-03-27)
- D2: US 2002/039997 A1 (HORUK RICHARD) 4 April 2002 (2002-04-04)
- D3: GERARD C ET AL: "Targeted Disruption of the beta-Chemokine Receptor CCR1 Protects against Pancreatitis -associated Lung Injury" JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, NEW YORK, NY, US, vol. 100, 1997, pages 2022-2027, XP002139460 ISSN: 0021-9738
- D4: BECK M A ET AL: "Macrophage Inflammatory Protein 1-alpha (MIP-1-alpha) Plays A Critical Role In The Development Of Coxsackievirus-Induced Inflammatory Heart Disease" THE 9TH INTERNATIONAL CONGRESS OF IMMUNOLOGY 9TH INTERNATIONAL CONGRESS OF IMMUNOLOGY {A}, SAN FRANCISCO, CALIFORNIA, USA, 1995, page 373, XP001204574 & MEETING SPONSORED BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS AND THE INTERNATIONAL UNION OF IMMUNO; SAN FRANCISCO, CALIFORNIA, USA; JULY 23-29, 1995
- D5: MARINO ANA PAULA M P ET AL: "Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES) antagonist (Met-RANTES) controls the early phase of Trypanosoma cruzi-elicited myocarditis." CIRCULATION. 14 SEP 2004, vol. 110, no. 11, 14 September 2004 (2004-09-14), pages 1443-1449, XP009042393 ISSN: 1524-4539
- D6: US 2002/052420 A1 (SZABO CSABA ET AL) 2 May 2002 (2002-05-02)
- D7: WO 00/69820 A (COMBICHEM INC ; MOREE WILNA (US); TARBY CHRISTINE (US)) 23 November 2000 (2000-11-23)

**D8: WO 00/69815 A (FURUYA MINORU ; IMAI MINORU (JP); MUROGA
YUMIKO (JP); SAKAI MITSURU (J) 23 November 2000 (2000-11-23)**

If nothing else is indicated, please refer to the passages cited in the International Preliminary Search Report.

Inventive Step - Article 33(3) PCT

The piperazine derivatives in question are known as inhibitors of CCR1, MIP-1 alpha and RANTES (D1 and D2).

It is known that the deletion of MIP-1 alpha gives protection against Coxsackie virus induced myocarditis (Gerard et al., Beck et al.). Various compounds inhibiting MIP-1 alpha has also been used in the treatment of myocarditis (D6-D8). It therefore appears obvious for the skilled man to expect an effect against myocarditis also of the claimed MIP-1 alpha inhibitors.

The subject-matter of claims 1-12 does therefore not appear to involve any inventive step.

Industrial Applicability - Article 33(4) PCT

For the assessment of the present claims 1-12 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT
Informe de Búsqueda Internacional

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

Referencia del solicitante o del agente 53129AWOM1	PROCEDER Ver notificación del envío del informe de búsqueda internacional (formulario PCT/ISA/220), así como, en tanto corresponda, el siguiente punto 5.	
Referencia Internacional PCT/US 2004/027343	Fecha de presentación Internacional 20.08.2004	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 22.08.2003
*Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

Este Informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el Organismo de Búsqueda Internacional y, de acuerdo con el artículo 18, es enviado al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional.

Este Informe de búsqueda Internacional comprende, en total, 6 hojas.

☒ Además se adjunta una copia de cada uno de los antecedentes del estado de la técnica mencionados en este Informe

1. Fundamentos del Informe

a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional, en tanto no se indique otra cosa en este punto, fue llevada a cabo en el idioma en que se basa la solicitud internacional presentada.

☐ La búsqueda internacional fue llevada a cabo basada sobre una traducción de la solicitud internacional presentada ante el organismo (regla 23.1 b)).

b. ☐ Con respecto a los nucleótidos y/o aminoácidos revelados en la solicitud internacional, ver campo N° 1

2. ☒ Determinadas reivindicaciones no eran investigables (ver campo II).

3. ☐ Escasa uniformidad de la invención (ver campo III).

4. Con respecto al título de la invención,

☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

☐ el texto fue establecido por el organismo como sigue:

5. Con respecto al resumen,

☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

☐ el texto fue establecido por el organismo de acuerdo con la regla 38.2 b) de la versión indicada en el campo III. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo en el transcurso de un mes a partir de la fecha del envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

6. Con respecto a las ilustraciones

a. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de Las Ilustraciones: figura N° .

☐ sugerida por el solicitante.

☐ seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.

☐ seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☐ con el resumen no se publica ninguna de las ilustraciones

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/US 2004/027343

Campo II: Observaciones porque determinadas reivindicaciones no eran investigables (continuación del ítem 2 de la hoja 1)

Este Informe de Búsqueda Internacional no fue realizado con respecto a algunas reivindicaciones, según el artículo 17(2)(a), por las siguientes razones:

- ☒ Reivindicaciones Nº:
a pesar de que las reivindicaciones 1 – 12 se refieren a un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda fue llevada a cabo y se basó sobre los efectos indicados del compuesto/composición.
- ☐ Reivindicaciones Nº:
porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos en una extensión que no permite llevar a cabo una búsqueda Internacional, específicamente:
- ☐ Reivindicaciones Nº:
porque son reivindicaciones dependientes y no están desarrolladas en conformidad con la segunda y la tercera frase de la regla 6.4(a).

Campo III: Observaciones por falta de uniformidad de la invención (continuación del ítem 3 de la hoja 1)

Este Organismo de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud Internacional, a saber:

- ☐ Como todas las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
- ☐ Como todas las reivindicaciones investigables pueden ser investigadas sin un esfuerzo que justifique una tasa adicional, este Organismo no solicita ningún pago o tasa adicional.
- ☐ Como solo algunas de las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre solo aquellas reivindicaciones para las cuales fueron abonadas las tasas, específicamente, las reivindicaciones Nº:
- ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas fue abonada en término por el solicitante. En consecuencia, este Informe de Búsqueda Internacional está restringido a la invención mencionada inicialmente en las reivindicaciones; la misma está cubierta por las reivindicaciones Nº:

Observaciones sobre protestas

- ☐ Las tasas adicionales fueron acompañadas por la protesta del solicitante
☐ Las tasas adicionales no fueron acompañadas por ninguna protesta.

Campo IV: Texto del resumen (continuación del punto 8 de la hoja 1)

Se revela una selección de antranilamidopiridonas inhibidoras de VEGFR-2 y VEGFR-3 y su empleo como medicamento para el tratamiento de enfermedades provocadas por angiogénesis persistente.

184

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Referencia Internacional PCT/US 2004/027343
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD		
IPC7 A61K31/495 A61P9/04		
Según la clasificación Internacional de patentes (IPK) o la clasificación Internacional la IPK		
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS		
Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)		
IPC 7 A61K A61P		
Publicaciones Investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado		
Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda Internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)		
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS		
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación N°
Y	US 6 207 665 B1 (HESSELGESSER JOSEPH E ET AL.) 27 DE MARZO DE 2001 (2001.03.27) mencionado en la solicitud todo el documento	1 - 12
Y	US 2002/039897 A1 (HORUK RICHARD) 4 de abril de 2002 (2002.04.04) resumen	1 - 12
Se pueden escoger otras publicaciones en la continuación del campo C Ver familia de patentes en el anexo		
"A"	Categorías particulares indicadas en publicaciones	"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa
"B"	documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional	"X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva
"L"	publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)	"Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista
"O"	publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones	"A" publicación que es miembro de la misma familia
"P"	publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada	
Fecha de finalización de la búsqueda Internacional		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional
12 de enero de 2005		24.01.2005
Nombre y Código Postal de ISA		Funcionario Apoderado
European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tlx 31 851 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Skjöldebrand, C

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, Indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación Nº
Y	GERARD C ET AL.: "Targeted Disruption of the beta-Chemokine Receptor CCR1 Protects against Pancreatitis-associated Lung Injury" JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, NY, USA vol. 100, 1997, pp. 2022 - 2027 XP002139460 ISSN: 0021.9738 resumen	1 - 12
Y	BECK M A ET AL.: "Macrophage Inflammatory Protein 1-alpha (Mip-1-alpha) Plays A Critical Role In The Development Of Coxsackievirus-Induced Inflammatory Heart Disease" THE 9 TH INTERNATIONAL CONGRESS OF IMMUNOLOGY [A]; SAN FRANCISCO, CALIFORNIA, USA 1995, PP. 373, XP001204574 & MEETING SPONSORED BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS AND THE INTERNATIONAL UNION OF IMMUNO; SAN FRANCISCO, CALIFORNIA, USA, JULY 23 - 29, 1995 resumen	1 - 12
P, Y	MARINO ANA PAULA M P ET AL.: "Regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted (RANTES) antagonist (Mat-RANTES) controls the early phase of tripanosoma cruzi-elicited myocarditis" CIRCULATION, 14 de septiembre de 2004 vol 110, Nº 11, 14 de septiembre de 2004, pp 1443 - 1449 XP009042383 ISSN: 1524-4539 resumen	1 - 12
Y	US 2002/052420 A1 (SZABO CSABA ET AL.) 2 de mayo de 2002 (2002.05.02) párrafos 0009I, 0034I	1 - 12
Y	WO 00/69820 A (COMBICHEM INC; MOORE WILNA (US); TARBY CHRISTINE (US)) 23 DE NOVIEMBRE DE 2000 (2000.11.23) reivindicación 14	1 - 12
Y	WO 00/69815 A (FURUYA MINORU; IMAI MINORU (JP); MUROGA YUMIKO (JP); SAKAI MITSURU JP) 23 de noviembre de 2000 (2000.11.23) pp. 5, renglones 12, 17 pp. 57, renglones 12, 16	1 - 12

INF RME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL					Referencia Internacional	
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes					PCT/US 2004/027343	
Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda		Fecha de la publicación		Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación
US	6207665	B1	27.03.2001	AT	2323522 T	15.02.2003
				AU	735462 B2	12.07.2001
				AU	8625898 A	30.12.1998
				CA	2293382 A1	17.12.1998
				DE	69811363 D1	20.03.2003
				DE	69811363 T2	27.11.2003
				DK	988292 T3	22.04.2003
				EA	4038 B1	25.12.2003
				EE	9900565 A	15.06.2000
				EE	200200682 A	15.04.2003
				EE	200200683 A	15.04.2003
				EE	200200684 A	15.04.2003
				WO	9856771 A2	17.12.1998
				EP	1254899 A2	06.11.2002
				EP	0988292 A2	29.03.2000
				ES	2191320 T3	01.09.2003
				HU	0003929 A2	28.05.2001
				JP	2002503239 T	29.01.2002
				NO	996068 A	11.02.2000
				NO	20031373 A	11.02.2000
				PL	337758 A1	11.09.2000
				SK	171399 A3	12.09.2000
				TR	9903034 T2	21.06.2000
				US	2003158205 A1	21.08.2003
				US	2003139425 A1	24.07.2003
				US	6541476 B1	01.04.2003
				US	6534509 B1	18.03.2003
				US	6573266 B1	03.08.2003
				US	2002177598 A1	28.11.2002
US	2002039997	A1	04.04.2002	AU	7807301 A	13.02.2002
				BG	107502 A	31.07.2003
				BR	0113140 A	24.06.2003
				CA	2417636 A1	07.02.2002
				EE	200300047 A	15.10.2004
				EP	1305047 A2	02.05.2003
				HU	0300686 A2	28.08.2003
				JP	2004530630 T	07.10.2004
				LT	2003015 A,B	26.01.2004
				MX	PA03000836 A	06.08.2003
				NO	20030475 A	28.03.2003
				SI	21123 A	31.08.2003
				SK	1222003 A3	11.09.2003
				WO	0209762 A2	07.02.2002
US	2002052420	A1	02.05.2002	US	2003040502 A1	27.02.2003
				US	2001053763 A1	20.12.2001
				AU	2960101 A	31.07.2001
				WO	0152860 A2	26.07.2001
WO	0069820	A	23.11.2000	AT	277903 T	15.10.2004
				AU	5011300 A	05.12.2000
				CA	2373607 A1	23.11.2000
				DE	60014361 D1	04.11.2004
				EP	1181278 A1	27.02.2002
				JP	2004506593 T	04.03.2004
				WO	0069820 A1	23.11.2000
				AU	4796700 A	05.12.2000

186

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes				Referencia Internacional PCT/US 2004/027343			
Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda		Fecha de la publicación		Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación	
WO 0069815 A		23.11.2000		WO 0069815 A1		23.11.2000	

187
187

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 53129AWOM1	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2004/027343	International filing date (day/month/year) 20/08/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 22/08/2003
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

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

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

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

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/495 A61P9/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 207 665 B1 (HESSELGESSER JOSEPH E ET AL) 27 March 2001 (2001-03-27) cited in the application the whole document	1-12
Y	US 2002/039997 A1 (HORUK RICHARD) 4 April 2002 (2002-04-04) abstract	1-12
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 January 2005

Date of mailing of the international search report

24/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentium 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Skjöldebrand, C

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GERARD C ET AL: "Targeted Disruption of the beta-Chemokine Receptor CCR1 Protects against Pancreatitis -associated Lung Injury" JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, NEW YORK, NY, US, vol. 100, 1997, pages 2022-2027, XP002139460 ISSN: 0021-9738 abstract	1-12
Y	BECK M A ET AL: "Macrophage Inflammatory Protein 1-alpha (MIP-1-alpha) Plays A Critical Role In The Development Of Cocksackievirus-Induced Inflammatory Heart Disease" THE 9TH INTERNATIONAL CONGRESS OF IMMUNOLOGY 9TH INTERNATIONAL CONGRESS OF IMMUNOLOGY [A], SAN FRANCISCO, CALIFORNIA, USA, 1995, page 373, XP001204574 & MEETING SPONSORED BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS AND THE INTERNATIONAL UNION OF IMMUNO; SAN FRANCISCO, CALIFORNIA, USA; JULY 23-29, 1995 abstract	1-12
P,Y	MARINO ANA PAULA M P ET AL: "Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES) antagonist (Met-RANTES) controls the early phase of Trypanosoma cruzi-elicited myocarditis." CIRCULATION. 14 SEP 2004, vol. 110, no. 11, 14 September 2004 (2004-09-14), pages 1443-1449, XP009042393 ISSN: 1524-4539 abstract	1-12
Y	US 2002/052420 A1 (SZABO CSABA ET AL) 2 May 2002 (2002-05-02) paragraphs '0009!, '0034!	1-12
Y	WO 00/69820 A (COMBICHEM INC ; MOREE WILNA (US); TARBY CHRISTINE (US)) 23 November 2000 (2000-11-23) claim 14	1-12
Y	WO 00/69815 A (FURUYA MINORU ; IMAI MINORU (JP); MIROGA YUMIKO (JP); SAKAI MITSURU (J) 23 November 2000 (2000-11-23) page 5, lines 12,17 page 57, lines 12,16	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/027343

191

Box 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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 1-12 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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 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.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6207665	B1	27-03-2001	AT 232522 T 15-02-2003
			AU 735462 B2 12-07-2001
			AU 8625898 A 30-12-1998
			CA 2293382 A1 17-12-1998
			DE 69811363 D1 20-03-2003
			DE 69811363 T2 27-11-2003
			DK 988292 T3 22-04-2003
			EA 4038 B1 25-12-2003
			EE 9900565 A 15-06-2000
			EE 200200682 A 15-04-2003
			EE 200200683 A 15-04-2003
			EE 200200684 A 15-04-2003
			WO 9856771 A2 17-12-1998
			EP 1254899 A2 06-11-2002
			EP 0988292 A2 29-03-2000
			ES 2191320 T3 01-09-2003
			HU 0003929 A2 28-05-2001
			JP 2002503239 T 29-01-2002
			NO 996068 A 11-02-2000
			NO 20031373 A 11-02-2000
			PL 337758 A1 11-09-2000
			SK 171399 A3 12-09-2000
			TR 9903034 T2 21-06-2000
			US 2003158205 A1 21-08-2003
			US 2003139425 A1 24-07-2003
			US 6541476 B1 01-04-2003
			US 6534509 B1 18-03-2003
			US 6573266 B1 03-06-2003
			US 2002177598 A1 28-11-2002
US 2002039997	A1	04-04-2002	AU 7807301 A 13-02-2002
			BG 107502 A 31-07-2003
			BR 0113140 A 24-06-2003
			CA 2417636 A1 07-02-2002
			EE 200300047 A 15-10-2004
			EP 1305047 A2 02-05-2003
			HU 0300686 A2 28-08-2003
			JP 2004530630 T 07-10-2004
			LT 2003015 A , B 26-01-2004
			MX PA03000836 A 06-06-2003
			NO 20030475 A 28-03-2003
			SI 21123 A 31-08-2003
			SK 1222003 A3 11-09-2003
			WO 0209762 A2 07-02-2002
US 2002052420	A1	02-05-2002	US 2003040502 A1 27-02-2003
			US 2001053763 A1 20-12-2001
			AU 2960101 A 31-07-2001
			WO 0152860 A2 26-07-2001
WO 0069820	A	23-11-2000	AT 277903 T 15-10-2004
			AU 5011300 A 05-12-2000
			CA 2373607 A1 23-11-2000
			DE 60014361 D1 04-11-2004
			EP 1181278 A1 27-02-2002
			JP 2004506593 T 04-03-2004
			WO 0069820 A1 23-11-2000

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0069815	A	23-11-2000	AU
		WO	4796700 A
			0069815 A1
			05-12-2000
			23-11-2000



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 0602467 00000000 Folios: 193
Fecha (AMD): 2006-03-22 17:24.02
Tramite 011 PCT-PATENT 376 FASE NUCI 411 PRESENTAC.
Dependencia 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

194

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PCT

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

DISEÑO INDUSTRIAL ()

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica del Esquema Trazado	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Fecha

195

06/151

OLARTERAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 06020467 00000000 Folios: 193
Fecha (AMB): 2006-03-22 17:24:02
Trámite: 011 PCT-PATENT 376 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**ENTRADA EN FASE NACIONAL - 22-03-2006**

1 SOLICITUD DE			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I		☒ Capítulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre <u>SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT y TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY</u> Dirección <u>Müllerstrasse 178, 13342, Berlín Alemania, y 1-5-45 Yushima Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8519, Japón</u> Nacionalidad o Domicilio <u>ALEMANA y JAPONESA</u> Lugar de Constitución <u>ALEMANIA y JAPON</u>		IDENTIFICACIÓN C C ☐ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Numero _____
	Teléfono _____ Fax _____ E-mail _____		
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre <u>J. IAN RAISBECK</u> Dirección <u>World Trade Center Torre A, Calle 100 No 8A-37 Piso 10</u> Teléfono <u>601-7700</u> Fax <u>601-7799</u> E-mail <u>office@olarteraisbeck.com</u>		IDENTIFICACIÓN C C ☒ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Numero <u>79 376 996 Btá</u> TP <u>135 799</u>
	Nombre <u>VER PAGINA ADJUNTA</u> Dirección <u>VER PAGINA ADJUNTA</u> Nacionalidad o Domicilio <u>VER PAGINA ADJUNTA</u>		
4 INVENTOR (ES) (72)			
5 PCT (86) Solicitud Internacional No <u>PCT/US2004/027343</u> Fecha <u>Agosto 20, 2004</u> Publicación Internacional No <u>WO 2005/018642</u> Fecha <u>Marzo 3, 2005</u>			
6 Título (54) <u>DERIVADOS DE PIPERAZINA INHIBIDORES DE QUINIOQUINAS Y SU USO PARA TRATAR LA MIOCARDITIS.</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/495, A61P 9/04</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	<u>US</u>	<u>Agosto 22, 2003</u>	<u>60/497 380</u>

SOLICITUD DE PATENTE PCT / US2004 / 027343

FUTAMATSU Hideki
Park-well nishi shinnjukuli-602
8-3-33 Nishi-shinjuku Shin-juku-ku
Tokyo 160-0023 Japón
de nacionalidad japonesa

ISOBE Mitsuaki
1 37 19, Akatsutaumi Seta-gaya-ku
Tokyo 156-0044 Japón
de nacionalidad japonesa

KOGA Noritaka
Mezonfuru-ru 201 2-33-6 Itabashi Itabshi ku
Tokyo 173-0004 Japón
de nacionalidad japonesa

SUZUKI Jun-ichi
Ka-sa grande Hongo 801 2-38-6 Hongo Bunkyo-ku
Tokyo 113-0033 Japón
de nacionalidad japonesa

DOLE William P
65 Childers Lane,
Alamo CA 94507 USA
de nacionalidad estadounidense

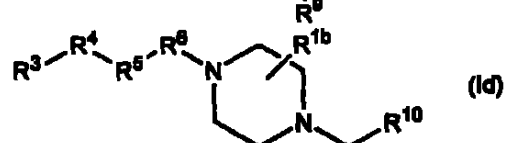
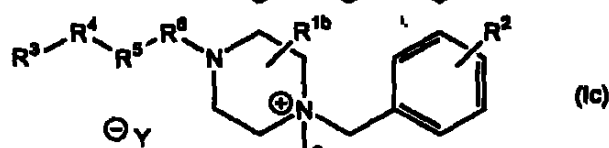
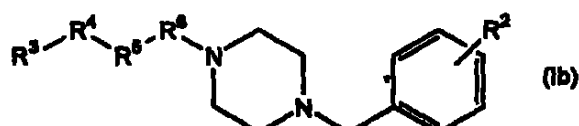
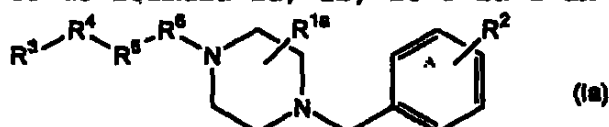
noted

FEB 2004

NOTA

REIVINDICACIONES

1 Un método para tratar la miocarditis que comprende administrar una cantidad efectiva de al menos un compuesto de fórmula Ia, Ib, Ic o Id a un paciente que lo necesita



enantiómeros, diastereómeros y sales aceptables para el uso farmacéutico de los mismos,

donde

R^{1a} es uno o más sustituyentes seleccionados independiente-
mente del grupo que consiste en oxo, halo, alquilo, ciclo-
alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilaminoalquilo, (ci-
cloalquilalquil)aminoalquilo, haloalquilo, alquenilo, alqui-
nilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, formilo, formilalquilo,
hidroxialquilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, (hidro-
xi)aralquilo, (hidroxi)cicloalquilalquilo, mercaptoalquilo,
cianoalquilo, haloalquilcarbonilaminoalquilo, (alcoxi)aral-

195
198

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

REFERENCIA	Radicación No.	06 28467
	Solicitud internacional	US2004/027343
	Fecha inicio fase nacional	22/03/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	

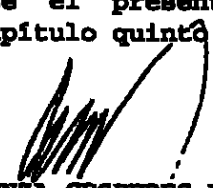
07148

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 7 de marzo de 2006.