

OK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

06-73840

54. TÍTULO "PIPERIDINAS NOVEDOSAS COMO MODULADORES DE QUINOLINA (CCR)

A 61 K 31/445 11 31/4523

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 211/52

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P 53.215

22. BOGOTÁ,D.C. 27 JUL 2006

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-073840- -00000-0000
Fec: 2006-07-27 17:28:39 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/II
Cve: 378 FASINACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 130

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

02-09-06

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: S-151 85 Södertälje, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia Lugar de Constitución: Suecia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> <u>TP53.215</u>	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: ALCARAZ, Lilian; CAGE, Peter; FURBER, Mark; KINCHIN, Elizabeth; LUCKHURST, Christopher y RIGBY, Aaron. Dirección: AstraZeneca R & D Chamwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH. Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/SE2005/000110</u> Fecha: <u>31/01/05</u> Publicación Internacional No. <u>WO2005/073192 A1</u> Fecha: <u>11/08/05</u>			
6 Título (54) PIPERIDINAS NOVEDOSAS COMO MODULADORES DE QUIMOQUINA (CCR)			
7 Clasificación Internacional (51) C07D 211/52 <u>A61K 31/445 31/4523</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen SE	(32) Fecha 02-02-04	(31) Número de Solicitud 0400208-5
9 Comprobante de Pago No. <u>06-51,756</u> Fecha: <u>10 de Julio de 2006</u>			

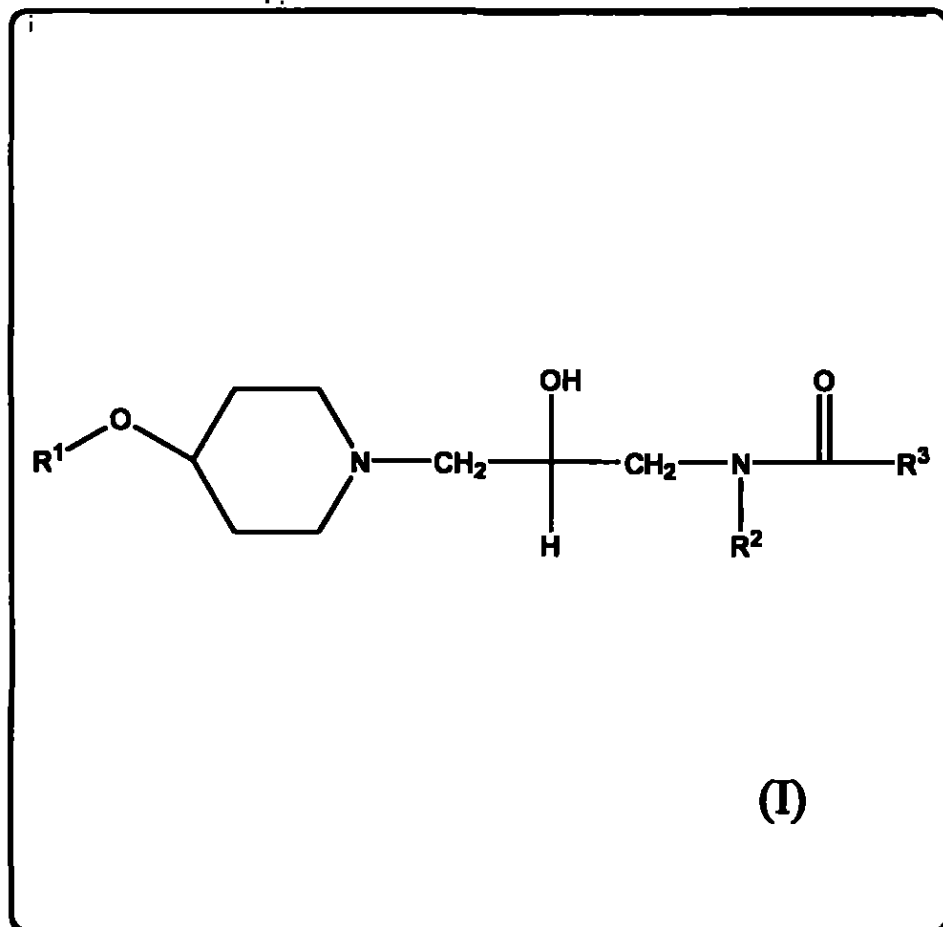
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.890.713 Usaquén T.P. 53.21

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 51,756
FECHA : JULIO 10 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-073840-00000-0000
Fec: 2006-07-27 17:29:39 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/II
Cve: 378 FASINACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 130

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45283971	10/07/2006	4,945.000.00

C O N C E P T O

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

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

4

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

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

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

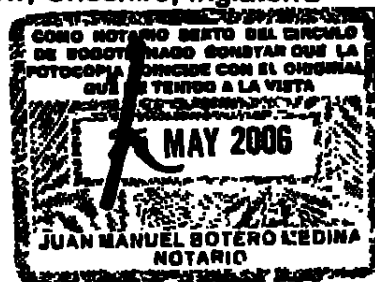
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,

John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra



ML
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINISTERIO DE JUSTICIA

APOSTILLA

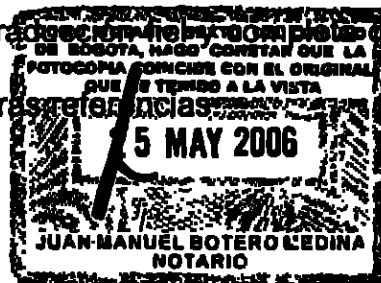
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

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

Certificado

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

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



Martha Lucia Archiegas
MARTHA LUCIA ARCHIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

ASUNTO: REVOCA
2006
SERNES

250169
MARTIN PRODIGAL
CALLE 100 NO. 100
BOGOTA

COMO NOTARIO SEXTO DE CIRCUITO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCIDE CON LA ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
25 MAY 2006
JUAN MANUEL BOTERO CECINA
NOTARIO

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

con domicilio en
SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

domiciled at
SE-15185 Sodertalje
Sweden

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

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

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

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



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

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

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

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

7

{ss

{ss

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

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

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

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

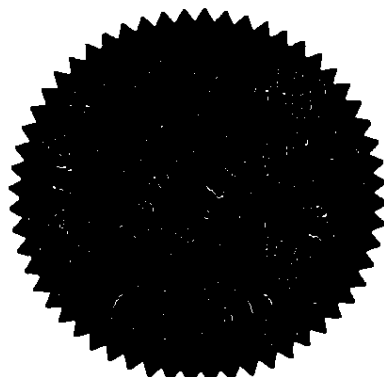
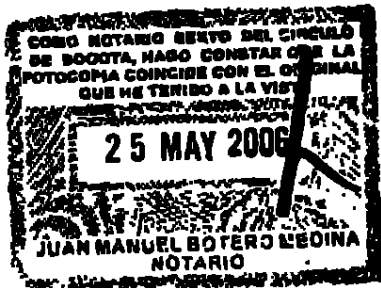
Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorized signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden
domiciled at
Vastra Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

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

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsing
Notary Public
Wilkesbarre
Cheshire
England



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by John Hatig Ekserdjian
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté
6, the/le 02 August 2004

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

8. Number/sous No **G479981**

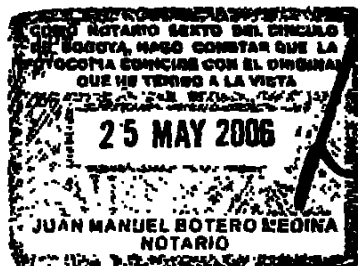
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: E. M. Fitzgerald



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

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



FORMAT DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Expediente No		06-23840	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	7	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

CONTIENE Archivos Finales

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente 101318-1	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/SE2005/000110	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 31 de Enero de 2005	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 2 de Febrero de 2004
Solicitante ASTRAZENECA AB et al		
Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional. Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de <u>5</u> hojas. ☐ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.		
1. Bases del reporte a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem. ☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)). b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver casilla I. 2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro II). 3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro III). 4. Respecto al título, ☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así: PIPERIDINAS NOVEDOSAS COMO MODULADORES DE QUIMOQUINA (CCR) 5. Respecto al resumen, ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro IV. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad. 6. Respecto a los dibujos, a. la figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____ ☐ como lo sugirió el solicitante. ☐ como lo sugirió la Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura. ☐ como lo sugirió la autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención. b. ☒ Ninguna de las figuras se publicará en el resumen.		

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

Folio 9 extracto, 10 y 11 tarjetas

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2005/000110

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7: C07D 211/52, C07D 211/14, C07D 401/12, C07D 409/12, C07D 417/12,
A61K 31/445, A61K 31/4523, A61P 11/06, 19/02, 31/00

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7: C07D, A61K, A61P

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

SE, DK, FI, Ninguna clasificación anterior

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

STN-CAPLUS, EPO-INTERNO

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 0162728 A1 (ASTRAZENECA AB), 30 de agosto de 2001 (30.08.2001), reivindicación 1 —	1-14
X	WO 0162729 A1 (ASTRAZENECA AB), 30 de agosto de 2001 (30.08.2001), fórmula I —	1-14
A	WO 0220484 A1 (ASTRAZENECA AB), 14 de marzo de 2002 (14.03.2002), fórmula I —	1-14
X	WO 03068743 A1 (ASTRAZENECA AB), 21 de agosto de 2003 (21.08.2003), fórmula I —/—	1-14

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

*** Categorías especiales de documentos citados:**

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

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

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

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

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

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

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

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

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

13 de mayo de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

17-05-2005

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

Funcionario autorizado
FERNANDO FARIETA/EÖ
Teléfono No. +46 8 782 25 00

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/SE2005/000110

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 0230899 A1 (NOVARTIS AG), 18 de abril de 2002 (18.04.2002), reivindicaciones 1-10	1-14
A	WO 03018556 A1 (ASTRAZENECA AB), 6 de marzo de 2003 (06.03.2003), reivindicaciones 1-6	1-14
A	WO 9904794 A1 (MERCK & CO., INC.), 4 de febrero 1999 (04.02.1999), fórmula I	1-14
A	WO 0058305 A1 (ASTRAZENECA AB), 5 de octubre de 2000 (05.10.2000), fórmula I	1-14
A	WO 00310033 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 2 de Junio de 2000 (02.06.2000), ejemplo 4-5	1-14

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/SE2005/000110**Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Ítem 2 de la primera hoja)**

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

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 14

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

La reivindicación 14 se refiere a un método de tratamiento para humanos o animales, mediante cirugía o terapia así como métodos de diagnóstico/Regla 39.1(iv). Sin embargo, se ha realizado una búsqueda para esta Reivindicación. La búsqueda se ha basado en los efectos mencionados de los compuestos.

2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 1-9

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

Las reivindicaciones actuales 1 a 9 se refieren a compuestos definidos por una característica o propiedad descable, específicamente el valor de pKa (R3). Las reivindicaciones comprenden todos los compuestos que tienen esta característica o propiedad, mientras que la solicitud provee el soporte de acuerdo al significado del artículo 6 PCT y lo revela de acuerdo con el significado del Artículo 5 PCT únicamente para un número limitado de dichos compuestos.

3. ☐ Reivindicaciones No.:

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

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Ítem 3 de la primera hoja)

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

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

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

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

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

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

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

Casilla II.2

En el caso actual, las reivindicaciones 1-9 carecen de sustento, y la solicitud carece de revelación, de tal forma que una búsqueda significativa sobre la totalidad del alcance reivindicado es imposible.

Independientemente del razonamiento anterior las reivindicaciones 1-9 también carecen de claridad puesto que se considera que R3 no está claramente definido en las reivindicaciones 1 y 4-8 (artículo 6 PCT). Se hace un intento de definir los compuestos con referencia a un resultado a ser alcanzado.

En vista del gran número y de la expresión “retiro de electrones adecuado” de las reivindicaciones 1-9 actualmente presentadas, lo que dificulta, si no hace imposible, determinar la materia que se desea proteger, la presente solicitud no cumple con los requisitos de claridad y consición del artículo 6 PCT (ver también Regla 6.1(a) PCT) de tal manera que una búsqueda significativa basada en las reivindicaciones es imposible.

En consecuencia, la búsqueda se ha llevado a cabo para aquellas secciones de las reivindicaciones que parecen ser claras, sustentadas y reveladas, específicamente para aquellas secciones relacionadas con los ejemplos 1-51.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2005/000110

WO	0162728	A1	30/08/2001	AT	280153	T	15/11/2004
				AU	778048	B	11/11/2004
				AU	3629901	A	03/09/2001
				AU	3630001	A	03/09/2001
				AU	3630101	A	03/09/2001
				AU	4322200	A	14/11/2000
				BR	0108677	A	12/11/2002
				BR	0108678	A	03/12/2002
				BR	0108679	A	26/11/2002
				CA	2369301	A	19/10/2000
				CA	2400293	A	30/08/2001
				CA	2400434	A	30/08/2001
				CA	2400435	A	30/08/2001
				CN	1426393	A,T	25/06/2003
				CN	1426394	A,T	25/06/2003
				CN	1426412	A,T	25/06/2003
				CZ	20022870	A	12/02/2003
				DE	60106581	D	00/00/0000
				EE	200200470	A	15/12/2003
				EP	1176967	A	06/02/2002
				EP	1263724	A	11/12/2002
				EP	1263725	A,B	11/12/2002
				SE	1263725	T3	
				EP	1263760	A	11/12/2002
				HU	0300922	A	28/07/2003
				IL	151202	D	00/00/0000
				IL	151208	D	00/00/0000
				JP	2002541203	T	03/12/2002
				JP	2003523998	T	12/08/2003
				JP	2003523999	T	12/08/2003
				JP	2003524011	T	12/08/2003
				MX	PA02008241	A	29/11/2002
				MX	PA02008243	A	29/11/2002
				MX	PA02008244	A	29/11/2002
				NO	20023932	A	24/10/2002
				NO	20023933	A	24/10/2002
				NO	20023934	A	07/10/2002
				NZ	520718	A	24/09/2004
				NZ	520719	A	25/06/2004
				PL	358281	A	09/08/2004
				SE	0000620	D	00/00/0000
				SI	1263725	T	28/02/2005
				SK	12132002	A	03/06/2003
				US	20030144267	A	31/07/2003
				US	20030149047	A	07/08/2003
				US	20030158225	A	21/08/2003
				WO	0162729	A	30/08/2001
				WO	0162757	A	30/08/2001
				ZA	200206402	A	12/11/2003
				ZA	200206404	A	12/11/2003
				ZA	200206665	A	20/11/2003
				AU	1906901	A	04/06/2001
				EP	1232665	A	21/08/2002
				JP	2003516001	T	07/05/2003
				SE	0002234	D	00/00/0000

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

**Solicitud Internacional No.
PCT/SE2005/000110**

WD 0162728 A1 30/08/2001 SE 0003979 D 00/00/0000

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2005/000110

WO	0162729	A1	30/08/2001	AT	280153	T	15/11/2004
				AU	778048	B	11/11/2004
				AU	3629901	A	03/09/2001
				AU	3630001	A	03/09/2001
				AU	3630101	A	03/09/2001
				AU	4322200	A	14/11/2000
				BR	0108677	A	12/11/2002
				BR	0108678	A	03/12/2002
				BR	0108679	A	26/11/2002
				CA	2369301	A	19/10/2000
				CA	2400293	A	30/08/2001
				CA	2400434	A	30/08/2001
				CA	2400435	A	30/08/2001
				CN	1426393	A,T	25/06/2003
				CN	1426394	A,T	25/06/2003
				CN	1426412	A,T	25/06/2003
				CZ	20022870	A	12/02/2003
				DE	60106581	D	00/00/0000
				EE	200200470	A	15/12/2003
				EP	1176967	A	06/02/2002
				EP	1263724	A	11/12/2002
				EP	1263725	A,B	11/12/2002
				SE	1263725	T3	
				EP	1263760	A	11/12/2002
				HU	0300922	A	28/07/2003
				IL	151202	D	00/00/0000
				IL	151208	D	00/00/0000
				JP	2002541203	T	03/12/2002
				JP	2003523998	T	12/08/2003
				JP	2003523999	T	12/08/2003
				JP	2003524011	T	12/08/2003
				MX	PA02008241	A	29/11/2002
				MX	PA02008243	A	29/11/2002
				MX	PA02008244	A	29/11/2002
				NO	20023932	A	24/10/2002
				NO	20023933	A	24/10/2002
				NO	20023934	A	07/10/2002
				NZ	520718	A	24/09/2004
				NZ	520719	A	25/06/2004
				PL	358281	A	09/08/2004
				SE	0000620	D	00/00/0000
				SI	1263725	T	28/02/2005
				SK	12132002	A	03/06/2003
				US	20030144267	A	31/07/2003
				US	20030149047	A	07/08/2003
				US	20030158225	A	21/08/2003
				WO	0162728	A	30/08/2001
				WO	0162757	A	30/08/2001
				ZA	200206402	A	12/11/2003
				ZA	200206404	A	12/11/2003
				ZA	200206665	A	20/11/2003
				AU	1906901	A	04/06/2001
				EP	1232665	A	21/08/2002
				JP	2003516001	T	07/05/2003
				SE	0002234	D	00/00/0000

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2005/000110

WO	0162729	A1	30/08/2001	SE	0003979 D	00/00/0000
WO	0220484	A1	14/03/2002	AU	8458401 A	22/03/2002
				EP	1322611 A	02/07/2003
				GB	0021670 D	00/00/0000
				JP	2004508355 T	18/03/2004
				US	20040102432 A	27/05/2004
WO	03068743	A1	21/08/2003	AU	2003206554 A	00/00/0000
				BR	0307477 A	09/11/2004
				CA	2472822 A	21/08/2003
				EP	1377735 A	07/01/2004
				EP	1478624 A	24/11/2004
				SE	0200465 D	00/00/0000
				SE	0202673 D	00/00/0000
WO	0230899	A1	18/04/2002	AU	1592802 A	22/04/2002
				AU	9560101 A	22/04/2002
				BR	0114485 A	18/11/2003
				CA	2423296 A	18/04/2002
				CN	1468222 A,T	14/01/2004
				EP	1330436 A	30/07/2003
				GB	0024675 D	00/00/0000
				JP	2004511467 T	15/04/2004
				US	20040087621 A	06/05/2004
				WO	0230898 A	18/04/2002
				GB	0106030 D	00/00/0000
WO	03018556	A1	06/03/2003	EP	1412330 A	28/04/2004
				GB	0117899 D	00/00/0000
				JP	2005503394 T	03/02/2005
				US	20040176411 A	09/09/2004
WO	9904794	A1	04/02/1999	AU	8576098 A	16/02/1999
				CA	2296314 A	04/02/1999
				EP	0971887 A	19/01/2000
				EP	1003514 A	31/05/2000
				GB	9800958 D	00/00/0000
				JP	2001519826 T	23/10/2001
				JP	2002510327 T	02/04/2002
				US	6258851 B	10/07/2001
				US	6136827 A	24/10/2000

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2005/000110

NO	0058305	A1	05/10/2000	AU	4157500	A	16/10/2000
				AU	4942589	A	17/01/2000
				BR	0009338	A	26/12/2001
				CA	2361366	A	05/10/2000
				CN	1344266	A,T	10/04/2002
				CZ	20013451	A	17/04/2002
				DE	69906537	D,T	24/12/2003
				EE	200100502	A	16/12/2002
				EP	1100637	A,B	23/05/2001
				EP	1165545	A	02/01/2002
				HU	0202017	A	28/11/2002
				IL	144353	D	00/00/0000
				JP	2002540204	T	26/11/2002
				NO	20014518	A	17/09/2001
				PL	350904	A	10/02/2003
				SE	9901117	D	00/00/0000
				SK	11822001	A	10/09/2002
				TR	200102800	T	00/00/0000
				US	6439018	B	27/08/2002
				US	6518286	B	11/02/2003
				US	20030134840	A	17/07/2003
				ZA	200106858	A	20/11/2002
				AU	2013500	A	13/06/2000
				EP	1133431	A	19/09/2001
				SE	9902194	D	00/00/0000
				US	6600037	B	31/12/2002

NO	0031033	A1	02/06/2000	AU	1774800	A	13/06/2000
				BR	9915795	A	04/09/2001
				CA	2351631	A	02/06/2000
				CN	1326440	A,T	12/12/2001
				DE	19955793	A	25/05/2000
				EP	1131290	A	12/09/2001
				ES	2158813	A,B	01/09/2001
				FR	2786179	A,B	26/05/2000
				GB	2343894	A,B	24/05/2000
				GB	9927228	D	00/00/0000
				IT	1308657	B	09/01/2002
				IT	70991021	A	22/05/2001
				JP	3421323	B	30/06/2003
				JP	2002530975	T	17/09/2002
				TR	200101897	T	00/00/0000
				US	6342509	B	29/01/2002
				ZA	200103940	A	15/08/2002

54 14

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 101318-1	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/210 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/SE 2005/000110	International filing date (day/month/year) 31 January 2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 2 February 2004
Applicant ASTRAZENECA AB et al		

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 5 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 No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. 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:

NOVEL PIPERIDINES AS CHEMOKINE MODULATORS (CCR)

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2005/000110

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 211/52, C07D 211/14, C07D 401/12, C07D 409/12, C07D 417/12,
A61K 31/445, A61K 31/4523, A61P 11/06, 19/02, 31/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D, A61K, A61P

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

STN-CAPLUS, EPO-INTERNAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 0162728 A1 (ASTRAZENECA AB), 30 August 2001 (30.08.2001), claim 1 --	1-14
X	WO 0162729 A1 (ASTRAZENECA AB), 30 August 2001 (30.08.2001), formula I --	1-14
A	WO 0220484 A1 (ASTRAZENECA AB), 14 March 2002 (14.03.2002), formula I --	1-14
X	WO 03068743 A1 (ASTRAZENECA AB), 21 August 2003 (21.08.2003), formula I --	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "B" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority date(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 principles 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

"E" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 May 2005

Date of mailing of the international search report

17-05-2005

Name and mailing address of the ISA/
Swedish Patent Office
Box 6055, D-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 85

Authorized officer

FERNANDO FARIETA/ED
Telephone No. +46 8 782 25 00

21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2005/000110

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 0230899 A1 (NOVARTIS AG), 18 April 2002 (18.04.2002), claims 1-10 --	1-14
A	WO 03018556 A1 (ASTRAZENECA AB), 6 March 2003 (06.03.2003), claims 1-16 --	1-14
A	WO 9904794 A1 (MERCK & CO., INC.), 4 February 1999 (04.02.1999), formula I --	1-14
A	WO 0058305 A1 (ASTRAZENECA AB), 5 October 2000 (05.10.2000), formula I --	1-14
A	WO 0031033 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 2 June 2000 (02.06.2000), examples 4-5 -- -----	1-14

22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2005/000110

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 14 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compounds.
2. ☒ Claims Nos.: 1-9
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:
Present claims 1-9 relate to compounds defined by reference to a desirable characteristic or property, namely pKa-value (R3). The claims cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. --/
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2005/000110

Box II.2

In the present case, the claims 1-9 so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Independent of the above reasoning, the claims 1-9 also lacks clarity as R3 is not considered to be clearly defined in claims 1 and 4-8 (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compounds by reference to a result to be achieved.

In view of the large number and also the wording "suitable electron withdrawing" of the claims 1-9 presently on file, which render it difficult, if not impossible, to determine the matter for which protection is sought, the present application fails to comply with the clarity and conciseness requirements of Article 6 PCT (see also Rule 6.1(a) PCT) to such an extent that a meaningful search on the basis of the claims is impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the examples 1-51.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

01/04/2005

International application No.

PCT/SE 2005/000110

WO	0162728	A1	30/08/2001	AT	280153	T	15/11/2004
				AU	778048	B	11/11/2004
				AU	3529901	A	03/09/2001
				AU	3630001	A	03/09/2001
				AU	3630101	A	03/09/2001
				AU	4322200	A	14/11/2000
				BR	0108577	A	12/11/2002
				BR	0108578	A	03/12/2002
				BR	0108579	A	26/11/2002
				CA	2369301	A	19/10/2000
				CA	2400293	A	30/08/2001
				CA	2400434	A	30/08/2001
				CA	2400435	A	30/08/2001
				CN	1426393	A,T	25/06/2003
				CN	1426394	A,T	25/06/2003
				CN	1426412	A,T	25/06/2003
				CZ	20022070	A	12/02/2003
				DE	60106581	D	00/00/0000
				EE	200200470	A	15/12/2003
				EP	1176967	A	06/02/2002
				EP	1263724	A	11/12/2002
				EP	1263725	A,B	11/12/2002
				SE	1263725	T3	
				EP	1263760	A	11/12/2002
				HU	0300922	A	28/07/2003
				IL	151202	D	00/00/0000
				IL	151208	D	00/00/0000
				JP	2002541203	T	03/12/2002
				JP	2003523998	T	12/08/2003
				JP	2003523999	T	12/08/2003
				JP	2003524011	T	12/08/2003
				MX	PA02008241	A	29/11/2002
				MX	PA02008243	A	29/11/2002
				MX	PA02008244	A	29/11/2002
				NO	20023932	A	24/10/2002
				NO	20023933	A	24/10/2002
				NO	20023934	A	07/10/2002
				NZ	520718	A	24/09/2004
				NZ	520719	A	25/06/2004
				PL	358281	A	09/08/2004
				SE	0000620	D	00/00/0000
				SI	1263725	T	28/02/2005
				SK	12132002	A	03/06/2003
				US	20030144267	A	31/07/2003
				US	20030149047	A	07/08/2003
				US	20030158225	A	21/08/2003
				WO	0162729	A	30/08/2001
				WO	0162757	A	30/08/2001
				ZA	200206402	A	12/11/2003
				ZA	200206404	A	12/11/2003
				ZA	200206665	A	20/11/2003
				AU	1906901	A	04/06/2001
				EP	1232665	A	21/08/2002
				JP	2003516001	T	07/05/2003
				SE	0002234	D	00/00/0000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

01/04/2005

International application No.
PCT/SE 2005/000110

WO 0162728 A1 30/08/2001 SE 0003979 D 00/00/0000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

01/04/2005

International application No.

PCT/SE 2005/000110

WO	0162729	A1	30/08/2001	AT	280153	T	15/11/2004
				AU	778048	B	11/11/2004
				AU	3629901	A	03/09/2001
				AU	3630001	A	03/09/2001
				AU	3630101	A	03/09/2001
				AU	4322200	A	14/11/2000
				BR	0108677	A	12/11/2002
				BR	0108678	A	03/12/2002
				BR	0108679	A	26/11/2002
				CA	2369301	A	19/10/2000
				CA	2400293	A	30/08/2001
				CA	2400434	A	30/08/2001
				CA	2400435	A	30/08/2001
				CN	1426393	A,T	25/06/2003
				CN	1426394	A,T	25/06/2003
				CN	1426412	A,T	25/06/2003
				CZ	20022870	A	12/02/2003
				DE	60106581	D	00/00/0000
				EE	200200470	A	15/12/2003
				EP	1176967	A	06/02/2002
				EP	1263724	A	11/12/2002
				EP	1269725	A,B	11/12/2002
				SE	1263725	T3	
				EP	1269760	A	11/12/2002
				HU	0300922	A	28/07/2003
				IL	151202	D	00/00/0000
				IL	151208	D	00/00/0000
				JP	2002541203	T	03/12/2002
				JP	2003523998	T	12/08/2003
				JP	2003523999	T	12/08/2003
				JP	2003524011	T	12/08/2003
				MX	PA02008241	A	29/11/2002
				MX	PA02008243	A	29/11/2002
				MX	PA02008244	A	29/11/2002
				NO	20023932	A	24/10/2002
				NO	20023933	A	24/10/2002
				NO	20023934	A	07/10/2002
				NZ	520718	A	24/09/2004
				NZ	520719	A	25/06/2004
				PL	358281	A	09/08/2004
				SE	0000620	D	00/00/0000
				SI	1263725	T	28/02/2006
				SK	12132002	A	03/06/2003
				US	20030144267	A	31/07/2003
				US	20030149047	A	07/08/2003
				US	20030158225	A	21/08/2003
				WO	0162728	A	30/08/2001
				WO	0162757	A	30/08/2001
				ZA	200206402	A	12/11/2003
				ZA	200206404	A	12/11/2003
				ZA	200206665	A	20/11/2003
				AU	1906901	A	04/06/2001
				EP	1232665	A	21/08/2002
				JP	2003516001	T	07/05/2003
				SE	0002234	D	00/00/0000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

01/04/2005

International application No.

PCT/SE 2005/000110

WO	0162729	A1	30/08/2001	SE	0003979 D	00/00/0000
WO	0220484	A1	14/03/2002	AU	8458401 A	22/03/2002
				EP	1322611 A	02/07/2003
				GB	0021670 D	00/00/0000
				JP	2004508355 T	18/09/2004
				US	20040102432 A	27/05/2004
WO	03068743	A1	21/08/2003	AU	2003206554 A	00/00/0000
				BR	0307477 A	09/11/2004
				CA	2472822 A	21/08/2003
				EP	1377735 A	07/01/2004
				EP	1478624 A	24/11/2004
				SE	0200465 D	00/00/0000
				SE	0202673 D	00/00/0000
WO	0230899	A1	18/04/2002	AU	1592802 A	22/04/2002
				AU	9560101 A	22/04/2002
				BR	0114485 A	18/11/2003
				CA	2423296 A	18/04/2002
				CN	1468222 A,T	14/01/2004
				EP	1330436 A	30/07/2003
				GB	0024675 D	00/00/0000
				JP	2004511467 T	15/04/2004
				US	20040087621 A	06/05/2004
				WO	0230898 A	18/04/2002
				GB	0106030 D	00/00/0000
WO	03018556	A1	06/03/2003	EP	1412330 A	28/04/2004
				GB	0117899 D	00/00/0000
				JP	2005503394 T	03/02/2005
				US	20040176411 A	09/09/2004
WO	9904794	A1	04/02/1999	AU	8576098 A	16/02/1999
				CA	2296314 A	04/02/1999
				EP	0971887 A	19/01/2000
				EP	1003514 A	31/05/2000
				GB	9800958 D	00/00/0000
				JP	2001519826 T	23/10/2001
				JP	2002510327 T	02/04/2002
				US	6258851 B	10/07/2001
				US	6136827 A	24/10/2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

01/04/2005

International application No.

PCT/SE 2005/000110

WO	0058305	A1	05/10/2000	AU	4157500	A	16/10/2000
				AU	4942599	A	17/01/2000
				BR	0009338	A	26/12/2001
				CA	2361366	A	05/10/2000
				CN	1344266	A,T	10/04/2002
				CZ	20013451	A	17/04/2002
				DE	69906537	D,T	24/12/2003
				EE	200100502	A	16/12/2002
				EP	1100637	A,B	23/05/2001
				EP	1165545	A	02/01/2002
				HU	0202017	A	28/11/2002
				IL	144353	D	00/00/0000
				JP	2002540204	T	26/11/2002
				NO	20014518	A	17/09/2001
				PL	350904	A	10/02/2003
				SE	9901117	D	00/00/0000
				SK	11822001	A	10/09/2002
				TR	200102800	T	00/00/0000
				US	6439018	B	27/08/2002
				US	6518286	B	11/02/2003
				US	20030134840	A	17/07/2003
				ZA	200106858	A	20/11/2002
				AU	2013500	A	13/06/2000
				EP	1133431	A	19/09/2001
				SE	9902194	D	00/00/0000
				US	6500037	B	31/12/2002
WO	0031033	A1	02/06/2000	AU	1774600	A	13/06/2000
				BR	9915735	A	04/09/2001
				CA	2351631	A	02/06/2000
				CN	1326440	A,T	12/12/2001
				DE	19955793	A	25/05/2000
				EP	1131290	A	12/09/2001
				ES	2158813	A,B	01/09/2001
				FR	2786179	A,B	26/05/2000
				GB	2343894	A,B	24/05/2000
				GB	9927228	D	00/00/0000
				IT	1308657	B	09/01/2002
				IT	T0991021	A	22/05/2001
				JP	3421323	B	30/06/2003
				JP	2002530375	T	17/09/2002
				TR	200101397	T	00/00/0000
				US	6342509	B	29/01/2002
				ZA	200103940	A	15/08/2002

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación

11 de agosto de 2005 (11.08.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/073192 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 211/52,
211/14, 401/12, 409/12, 417/12, A61K 31/445, 31/4523,
A61P 11/06, 19/02, 31/00(74) Agente: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property; S-151 85
Södertälje (SE).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2005/000110

(22) Fecha de Registro Internacional: 31 de Enero de 2005
(31.01.2005)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

0400208-5 2 de Febrero de 2004 (02.02.2004) SE

(71) Solicitante (Para todos los Estados designados excepto US):
ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventores; e

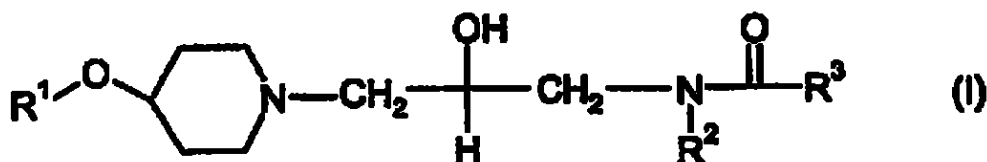
(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América
solamente): ALCARAZ, Lilian [FR/GB]; AstraZeneca R & D
Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11
5RH (GB). CAGE, Peter [GB/GB]; AstraZeneca R & D
Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11
5RH (GB). FURBER, Mark [GB/GB]; AstraZeneca R & D
Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11
5RH (GB). KINCHIN, Elizabeth [GB/GB]; AstraZeneca R & D
Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11
5RH (GB). LUCKHURST, Christopher [GB/GB];
AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough,
Leicestershire LE11 5RH (GB). RIGBY, Aaron [GB/GB];
AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough,
Leicestershire LE11 5RH (GB).(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera
para toda clase de protección nacional disponible): AE, AG,
AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera
para toda clase de protección regional disponible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,
FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

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

(54) Título: PIPERIDINAS NOVEDOSAS COMO MODULADORES DE QUIMOQUINA (CCR)

(57) Resumen: Compuesto de Fórmula (I) Son moduladores de la actividad de quimioquina (por ejemplo CCR3)
(para uso en, por ejemplo, el tratamiento del asma).

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 August 2005 (11.08.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/073192 A1

(51) International Patent Classification: C07D 211/52,
211/14, 401/12, 409/12, 417/12, A61K 31/445, 31/4523,
A61P 11/06, 19/02, 31/00

(GB) RIGBY, Aaron [GB/GB]; AstraZeneca R & D
Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicester-
shire LE11 5RH (GB).

(21) International Application Number:
PCT/SE2005/000110

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

(22) International Filing Date: 31 January 2005 (31.01.2005)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AH, 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, EH, 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, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:
0400208-S 2 February 2004 (02.02.2004) SE

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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).

(72) Inventors; and

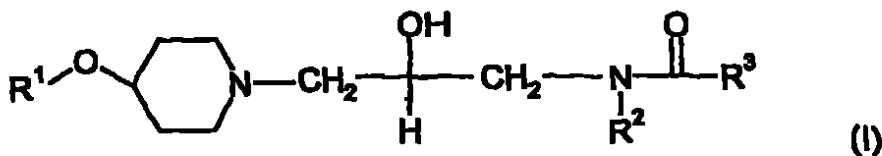
(75) Inventors/Applicants (for US only): ALCARAZ, Lillian
[FR/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell
Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB).
CAGE, Peter [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood,
Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH
(GB). FURBER, Mark [GB/GB]; AstraZeneca R & D
Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicester-
shire LE11 5RH (GB). KINCHIN, Elizabeth [GB/GB];
AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Lough-
borough Leicestershire LE11 5RH (GB). LUCKHURST,
Christopher [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood,
Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH

Published:

— with international search report

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

(54) Title: NOVEL PIPERIDINES AS CHEMOKINE MODULATORS (CCR)



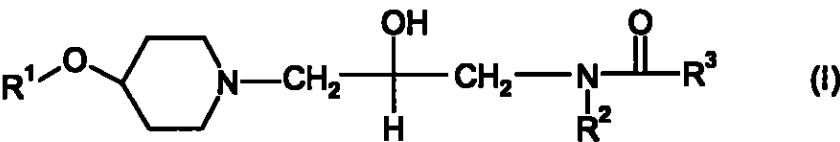
(57) Abstract: Compounds of Formula (I) are modulators of chemokine (for example CCR3) activity (for use in, for example, treating asthma).

PIPERIDINAS NOVEDOSAS COMO MODULADORES DE QUIMIOQUINA
(CCR)

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Los compuestos de formula (I):



10

Son moduladores de la actividad de quimioquina (por ejemplo CCR3) (para uso en, por ejemplo, el tratamiento del asma).

15

20

25

30

35

PIPERIDINAS NOVEDOSAS COMO MODULADORES DE QUIMIOQUINA
(CCR)

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

Los derivados de N-(2-hidroxi-1-propil)piperidina farmacéuticamente
10 activos están revelados en WO 03/068743.

La histamina es una amina básica, 2-(4-imidazolil)-etilamina, y se
forma a partir de histidina por histidina descarboxilasa. Se encuentra en la
mayoría de los tejidos del cuerpo, pero está presente en concentraciones
15 altas en el pulmón, la piel y en el tracto gastrointestinal. El nivel celular, las
células inflamatorias tales como clasmátoblastos y basófilos almacenan
grandes cantidades de histamina. Se reconoce que la desgranulación de
clasmátoblastos y basófilos y la posterior liberación de histamina es un
mecanismo fundamental responsable de la manifestación clínica de un
20 proceso alérgico. La histamina produce sus acciones por un efecto en los
receptores acoplados a la proteína G de histamina específica, que son de
tres tipos principales, H1, H2 y H3. Los antagonistas de Histamina H1
comprenden la clase más grande de medicaciones usadas en el tratamiento
de pacientes con trastornos alérgicos, por ejemplo rinitis y urticaria. Los
25 antagonistas de H1 son útiles en el control de la respuesta alérgica
mediante, por ejemplo el bloqueo de la acción de la histamina en el músculo
liso de vena post-capilar, produciendo permeabilidad vascular disminuida,
exudación y edema. Los antagonistas también producen el bloqueo de las
acciones de la histamina en los receptores H1 sobre las fibras de nervio
30 nociceptivas del tipo C, produciendo rasquía y estornudo disminuidos.

Las quimioquinas son citoquinas quimiotácticas que son liberadas por
una variedad de células para atraer macrófagos, células T, eosinófilos,
basófilos y neutrófilos a los sitios de inflamación y también juegan un papel
35 en la maduración de las células del sistema inmune. Las quimioquinas
juegan un papel importante en las respuestas inmune e inflamatoria en
varias enfermedades y trastornos, incluyendo asma y enfermedades

alérgicas, así como patologías autoinmunes tales como artritis reumatoide y aterosclerosis. Estas moléculas pequeñas secretadas son una superfamilia en crecimiento de proteínas de 8-14 kDa caracterizadas por un motivo de cuatro cisteínas conservado. La superfamilia de quimioquina se puede
 5 dividir en dos grupos principales que muestran motivos estructurales característicos, las familias Cys-X-Cys (C-X-C, o α) y Cys-Cys (C-C, o β). Estos se diferencian con base de una inserción de amino ácido sencillo entre el par NH próximo de residuos de cisteína y la similitud de secuencia.

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

Las quimioquinas C-C incluyen quimioattractores potentes de
 15 monocitos y linfocitos, pero no neutrófilos, tales como las proteínas 1-3 quimiotácticas de monocito humano (MCP-1, MCP-2 y MCP-3), RANTES (Reguladas a la activación, Expresadas y Secretadas T Normales), eotaxinas y las proteínas inflamatorias de macrófago 1α y 1β (MIP- 1α y MIP- 1β).

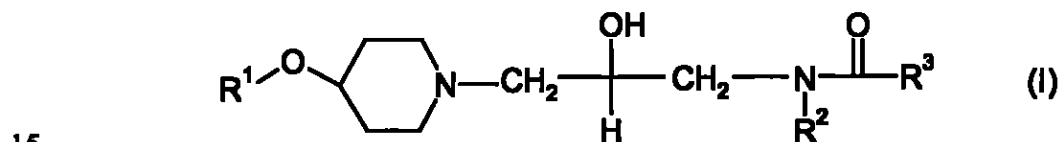
20 Estudios han demostrado que las acciones de las quimioquinas están mediadas por las subfamilias de los receptores acoplados a la proteína G, entre los cuales están los receptores designados CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10,
 25 CXCR1, CXCR2, CXCR3 and CXCR4. Estos receptores representan Buenos objetivos para el desarrollo de fármaco ya que agents que modulan estos receptores serían útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades tales como las mencionadas anteriormente.

30 Las infecciones virales son conocidas por producir inflamación del pulmón. Se ha demostrado experimentalmente que el resfriado común aumenta la producción mucosa de eotaxina en las vías aéreas. La instilación de eotaxina en la nariz puede imitar algunas de las señales y síntomas de un resfriado común. (Ver, Greiff L *et al* Allergy (1999) 54(11)
 35 1204-8 [Experimental common cold increase mucosal output of eotaxin in atopic individuals] y Kawaguchi M *et al* Int. Arch. Allergy Immunol. (2000) 122

S1 44 [Expression of eotaxin by normal airway epithelial cells after virus A infection].)

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento
 5 de estados de enfermedad mediados por CCR3 (tales como asma y/o rinitis)
 y muestran buena especificidad (por ejemplo una diferencia de 100 veces en
actividad) para el receptor CCR3 sobre los otros receptores presentes en un
 mamífero tales como los Receptores Acoplados a Proteína G (por ejemplo:
 al adrenoreceptor alfa 1 y los receptores 5HT_{2B}) y canales de ión (por
 10 ejemplo: el canal de potasio del gen relacionado éter-a-go-go humano
 (hERG)).

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



en donde:

20 R¹ es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄ o
 haloalquilo C₁₋₄;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆; y,

25 R³ es un grupo que tiene un NH u OH que tiene un pKa calculado o medido
 de 1.0 a 8.0;

o una sal farmacéuticamente aceptable.

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

35 Sales adecuadas incluyen sales de adición de ácido tales como
 clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato, acetato, diacetato,

fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluensulfonato. Las sales también incluyen sales de metal, tales como una sal de metal de álcali (por ejemplo una sal de sodio o potasio) o una sal de metal alcalino térreo (por ejemplo magnesio o calcio).

5

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

El pKa de un compuesto de formula (I) se calcula usando el software
10 ACD/Labs 6.00 disponible en Advanced Chemistry Development Inc, 90
Adelaide Street, West Toronto, Ontario, Canada. El pKa de un compuesto
de formula (I) se mide usando una de las metodologías citadas a
continuación.

15 Halógeno es, por ejemplo flúor o cloro.

Los grupos y mitades alquilo son lineales o ramificadas y son, por
ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo o *ter*-butilo.

20 Cicloalkilo es monocíclico y es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo o
ciclohexilo.

Haloalquilo es un grupo alquilo que porta uno o más (tal como 1 a 6)
halógenos (tales como átomos de cloro o fluoro) y es, por ejemplo, CF₃,
25 CH₂CF₃ o C₂F₅.

Fluoroalquilo es un grupo alquilo que porta uno o más (tal como 1 a 6)
átomos de flúor y es, por ejemplo, CH₂F, CF₃, CH₂CF₃ or C₂F₅.

30 En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de
formula (I) en donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
ciano o alquilo C₁₋₄.

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de
35 formula (I) en donde R¹ es fenilo sustituido con uno, dos o tres de: halógeno
(tal como fluoro o cloro), ciano o alquilo C₁₋₄ (tal como metilo); por ejemplo R¹
es fenilo sustituido por uno, dos o tres de: fluoro, cloro, metilo o ciano. En

otro aspecto R^1 es fenilo sustituido por uno, dos o tres (tal como dos o tres) de: fluoro, cloro, ciano o metilo (tal como cloro, ciano o metilo). R^1 es, por ejemplo, 3,4-diclorofenilo, 2-metil-3-cloro-4-cianofenilo, 2-metil-4-clorofenilo, 3-metil-2,4-diclorofenilo, 2-metil-3,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-cianofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo o 4-clorofenilo (tal como 2-metil-4-clorofenilo, 3-metil-2,4-diclorofenilo, 2-metil-3,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-cianofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo o 4-clorofenilo). En aún un aspecto adicional R^1 es 3,4-diclorofenilo o 3-cloro-4-cianofenilo.

10 En un aspecto adicional de la invención, R^1 es fenilo sustituido por uno o más de cloro o metilo y opcionalmente además sustituido por fluoro. Por ejemplo R^1 es 2-metil-4-clorofenilo, 3-metil-2,4-diclorofenilo, 2-metil-3,4-diclorofenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 4-clorofenilo o 3,4-diclorofenilo.

15 En otro aspecto de la invención R^1 es 3,4-diclorofenilo, 2-metil-4-clorofenilo, 3-metil-2,4-diclorofenilo, 2-metil-3,4-diclorofenilo o 2-metil-3-cloro-4-cianofenilo.

En aún un aspecto adicional, la presente invención provee un
20 compuesto de formula (I) en donde R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} (tal como metilo).

En ya otro aspecto de la invención R^2 es hidrógeno.

25 El NH ácido (que es el NH que tiene un pKa calculado o medido de 1.0 a 8.0) de R^3 puede ser parte de un anillo o puede ser parte de un sustituyente en un anillo arilo o heterociclilo. El OH ácido (que es el OH que tiene un pKa calculado o medido de 1.0 a 8.0) de R^3 puede ser un sustituyente o parte de un sustituyente (tal como un OH en un grupo de
30 ácido carboxílico) sobre un anillo arilo o heterociclilo. Así, por ejemplo, el OH ácido de R^3 puede ser parte de un fenol ácido, en un ácido carboxílico, o en un heterociclilo hidroxí aromático (tal como una hidroxipiridina que puede tautomerizarse a una piridona).

35 Arilo incluye fenilo y naftilo opcionalmente sustituidos.

Heterociclilo es un anillo aromático o no aromático opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros, que comprende, según se requiera, al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre; o un N-óxido del mismo, o un S-óxido o S-dióxido del mismo.

5 Heterociclilo es, por ejemplo, furilo, tienilo (también conocido como tiofenilo), pirrolilo, 2,5-dihidropirrolilo, tiazolilo (por ejemplo en 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazolilo), isotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, triazolilo (por ejemplo en 1H-1,2,3-triazolilo), piridinilo (por ejemplo en 6-oxo-1,6-dihidro-piridinilo) o pirimidinilo.

10

En un aspecto de la presente invención, el NH ácido de R³ es parte de un anillo adecuadamente sustituido (por ejemplo parte de un anillo pirrolilo, 2,5-dihidropirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo o pirimidinilo) o parte de un

15 sustituyente en un anillo sustituido adecuadamente (por ejemplo fenilo o naftilo) o anillo heterociclilo adecuadamente sustituido (por ejemplo furilo, tienilo, pirrolilo, 2,5-dihidropirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo o pirimidinilo).

20

En otro aspecto de la presente invención el OH ácido de R³ es un sustituyente o parte de un sustituyente (tal como un OH en un grupo de ácido carboxílico) en un anillo sustituido adecuadamente (por ejemplo fenilo o naftilo) o anillo heterociclilo sustituido adecuadamente (por ejemplo anillo furilo, tienilo, pirrolilo, 2,5-dihidropirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo,

25 oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo o pirimidinilo). Así, por ejemplo, el OH sustituido de R³ puede ser parte de un fenol ácido (sustituido o no sustituido), en un ácido carboxílico, o en un heterociclilo hidroxil aromático adecuadamente sustituido (tal como una hidroxipiridina que puede tautomerizarse a una piridona). Ejemplos adicionales de heterociclilo hidroxil

30 aromático adecuadamente sustituido son hidroxiquinolinas, hidroxisoquinolinas y hidroxibenzimidazoles.

35

En un aspecto de la presente invención, cuando el NH ácido de R³ es parte de un anillo adecuadamente sustituido, este es, por ejemplo, parte de un anillo 2-oxo-tiazol-5-ilo, 2-oxo-oxazol-5-ilo, 2-oxo-imidazol-5-ilo, 1H-1,2,3-triazol-4-ilo, 4-oxo-1H-1,4-dihidropiridin-3-ilo, 2,6-dioxo-1H-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-ilo, 6-oxo-1H-1,6-dihidropiridin-3-ilo o 2H-tetrazol-5-ilo.

En otro aspecto de la presente invención, cuando el NH ácido de R^3 es parte de un anillo adecuadamente sustituido, este es, por ejemplo, parte de un anillo 2-oxo-tiazol-5-ilo, 1H-1,2,3-triazol-4-ilo o 6-oxo-1H-1,6-dihidropiridin-3-ilo.

En un aspecto adicional de la presente invención, cuando el NH ácido de R^3 es parte de un sustituyente, este es, por ejemplo, parte de $NHS(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$.

10

En otro aspecto la presente invención provee un compuesto de formula (I) en donde R^3 es un grupo que tiene un NH u OH que tiene un pKa calculado o medido de 3 a 6.5.

En ya otro aspecto la presente invención provee un compuesto de formula (I) en donde R^3 es un grupo que tiene un NH o OH que tiene un pKa calculado o medido de 1.0 a 8.0 (por ejemplo 3 a 6.5), siendo el grupo R^3 , por ejemplo,

- 20 • 2-oxo-tiazol-5-ilo que tiene un sustituyente adecuado que retira electrones {tal como fluoroalquilo C_{1-4} (por ejemplo CF_3 , CH_2CF_3 o C_2F_5), un grupo arilo (por ejemplo 4-fluorofenilo), un grupo heterocíclico (por ejemplo piridilo) o un grupo $CH_2S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ en la posición 4;
- 25 • 2-oxo-oxazol-5-ilo que tiene un sustituyente adecuado que retira electrones {tal como fluoroalquilo C_{1-4} (por ejemplo CF_3 , CH_2CF_3 o C_2F_5) o $CH_2S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ en la posición 4;
- 1H-1,2,3-triazol-4-ilo que tiene un sustituyente adecuado {tal como alquilo C_{1-4} (por ejemplo CH_3 o $CH(CH_3)_2$), cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo ciclopropilo), fluoroalquilo C_{1-4} (por ejemplo CF_3 , CH_2CF_3 o C_2F_5), $S-R^4$ (en donde R^4 es alquilo C_{1-4} [por ejemplo CH_3], fluoroalquilo C_{1-4} [por ejemplo CF_3 , CH_2CF_3 o C_2F_5] o cicloalquilo C_{3-6} [por ejemplo ciclopropilo]), $NHS(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, un grupo arilo (por ejemplo 4-fluorofenilo), un grupo heterocíclico (por ejemplo piridilo) o un grupo $CH_2S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ en la posición 5;

30

35

- 4-oxo-1H-1,4-dihidropiridin-3-ilo que tiene un sustituyente adecuado que retira electrones {tal como fluoroalquilo C₁₋₄ (por ejemplo CF₃ o C₂F₅)} en la posición 2;
- 5 • 2,6-dioxo-1H-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-ilo que tiene un sustituyente adecuado {tal como alquilo C₁₋₄ (por ejemplo CH₃), cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo ciclopropilo) o CH₂(fluoroalquilo C₁₋₃) (por ejemplo CH₂CF₃)} en la posición 3 y opcionalmente sustituido en una o más posiciones de anillo diferentes;
- 10 • 6-oxo-1H-1,6-dihidropiridin-3-ilo que tiene un sustituyente adecuado que retira electrones {tal como fluoroalquilo C₁₋₄ (por ejemplo CF₃, CH₂CF₃ o C₂F₅), ciano o fenilo} en la posición 2 y/o la posición 5 y opcionalmente sustituido en una o más posiciones de anillo diferentes;
- 15 • 6-oxo-1H-1,6-dihydropyridin-3-ilo que tiene CH₂CO₂H en el nitrógeno del anillo y opcionalmente sustituido en una o más posiciones de anillo diferentes;
- 2H-tetrazol-5-ilo;
- Un grupo CO₂H, CH₂CO₂H o OCH₂CO₂H en un fenilo opcionalmente sustituido, CH₂Ofenilo opcionalmente sustituido, anillo naftilo
- 20 opcionalmente sustituido o acilado opcionalmente sustituido (tal como con C(O)(alquilo C₁₋₄)) anillo dihidroisoquinolinilo; o,
- un grupo NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄) (por ejemplo NHS(O)₂CH₃) sobre un anillo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido (por ejemplo piridinilo, pirimidinilo o tiazolilo);

25

o, cuando sea posible, un tautómero del mismo.

En un aspecto de la invención dihidroisoquinolinilo acilado (tal como con C(O)(alquilo C₁₋₄)) porta el grupo CO₂H, CH₂CO₂H o OCH₂CO₂H en la

30 posición 7.

En ya otro aspecto la presente invención provee un compuesto de formula (I) en donde R³ es un grupo que tiene un NH u OH que tiene un pKa calculado o medido de 1.0 a 8.0 (por ejemplo 3 a 6.5), siendo el grupo R³,

35 por ejemplo,

- 2-oxo-tiazol-5-ilo que tiene un sustituyente adecuado que retira electrones {tal como fluoroalquilo C₁₋₄ (por ejemplo CF₃, CH₂CF₃ o C₂F₅), un grupo arilo (por ejemplo 4-fluorofenilo), un grupo heterocíclico (por ejemplo piridilo) o un grupo CH₂S(O)₂(alquilo C₁₋₄)} en la posición 4;
- 2-oxo-oxazol-5-ilo que tiene un sustituyente adecuado que retira electrones {tal como fluoroalquilo C₁₋₄ (por ejemplo CF₃, CH₂CF₃ o C₂F₅) o CH₂S(O)₂(alquilo C₁₋₄)} en la posición 4;
- 1H-1,2,3-triazol-4-ilo que tiene un sustituyente adecuado {tal como alquilo C₁₋₄ (por ejemplo CH₃), cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo ciclopropilo), fluoroalquilo C₁₋₄ (por ejemplo CF₃, CH₂CF₃ o C₂F₅), S-R⁴ (en donde R⁴ es alquilo C₁₋₄ [por ejemplo CH₃], fluoroalquilo C₁₋₄ [por ejemplo CF₃, CH₂CF₃ o C₂F₅] o cicloalquilo C₃₋₈ [por ejemplo ciclopropilo]), NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄), un grupo arilo (por ejemplo 4-fluorofenilo), un grupo heterocíclico (por ejemplo piridilo) o un grupo CH₂S(O)₂(alquilo C₁₋₄)} en la posición 5;
- 4-oxo-1H-1,4-dihidropiridin-3-ilo que tiene un sustituyente adecuado que retira electrones {tal como fluoroalquilo C₁₋₄ (por ejemplo CF₃ o C₂F₅)} en la posición 2;
- 2,6-dioxo-1H-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-ilo que tiene un sustituyente adecuado {tal como alquilo C₁₋₄ (por ejemplo CH₃), cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo ciclopropilo) o CH₂(fluoroalquilo C₁₋₃) (por ejemplo CH₂CF₃)} en la posición 3;
- 6-oxo-1H-1,6-dihidropiridin-3-ilo que tiene un sustituyente adecuado que retira electrones {tal como fluoroalquilo C₁₋₄ (por ejemplo CF₃, CH₂CF₃ o C₂F₅) o ciano} en la posición 2 o la posición 5 y opcionalmente sustituido en otras posiciones;
- 2H-tetrazol-5-ilo;
- Un grupo CO₂H en un anillo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido; o,
- Un grupo NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄) (por ejemplo NHS(O)₂CH₃) sobre un anillo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido (por ejemplo piridinilo, pirimidinilo o tiazolilo);

o, cuando sea posible, un tautómero del mismo.

Cuando se indica anteriormente que un anillo heterocíclico en R^3 puede estar opcionalmente sustituido, este puede estar opcionalmente sustituido por, por ejemplo: fluoro, cloro, bromo, alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo), cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo ciclopropilo), fluoroalquilo C_{1-4} (por ejemplo CF_3 , CH_2CF_3 o C_2F_5), $S-R^4$ (en donde R^4 es alquilo C_{1-4} [por ejemplo CH_3], fluoroalquilo C_{1-4} [por ejemplo CF_3 , CH_2CF_3 o C_2F_5] o cicloalquilo C_{3-8} [por ejemplo ciclopropilo]), ciano, $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}) (por ejemplo $S(O)_2CH_3$) o $S(O)_2NH$ (alquilo C_{1-4}) (por ejemplo $S(O)_2NHCH_3$).

Cuando se indica anteriormente que un anillo fenilo o naftilo en R^3 puede estar opcionalmente sustituido, este puede estar opcionalmente sustituido por, por ejemplo, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} (por ejemplo CF_3 , CH_2CF_3 o C_2F_5), OCF_3 , SCF_3 , nitro, S (alquilo C_{1-4}), $S(O)$ (alquilo C_{1-4}), $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}), $S(O)_2NH$ (alquilo C_{1-4}), $S(O)_2N$ (alquilo C_{1-4})₂, $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4}), $NHS(O)_2$ (alquilo C_{1-4}).

En un aspecto de la invención R^3 es

- 2-oxo-tiazol-5-ilo que tiene fluoroalquilo C_{1-4} (por ejemplo CF_3 , CH_2CF_3 o C_2F_5) en la posición 4;
- 1H-1,2,3-triazol-4-ilo que tiene un sustituyente adecuado {tal como alquilo C_{1-4} (por ejemplo CH_3) o $S-R^4$ (en donde R^4 es fluoroalquilo C_{1-4} [por ejemplo CF_3 , CH_2CF_3 o C_2F_5])} en la posición 5;
- 2,6-dioxo-1H-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-ilo que tiene un sustituyente adecuado {tal como alquilo C_{1-4} (por ejemplo CH_3) o fluoroalquilo C_{1-4} (por ejemplo CF_3 , CH_2CF_3 o C_2F_5)} en la posición 3;
- 6-oxo-1H-1,6-dihidropiridin-3-ilo que tiene un sustituyente adecuado que retira electrones {tal como fluoroalquilo C_{1-4} (por ejemplo CF_3 , CH_2CF_3 o C_2F_5) o ciano} en la posición 2 o la posición 5 y opcionalmente sustituido en otras posiciones;
- un grupo CO_2H sobre un anillo naftilo opcionalmente sustituido; o,
- un grupo $NHS(O)_2$ (alquilo C_{1-4}) (por ejemplo $NHS(O)_2CH_3$) sobre un anillo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido (por ejemplo piridinilo, pirimidinilo o tiazolilo);

o, cuando sea posible, un tautómero del mismo; siendo los sustituyentes opcionales como se definieron anteriormente.

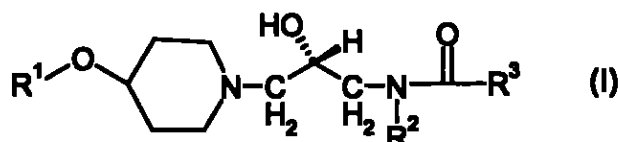
En ya otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de formula (I) en donde R^3 es:

- 2-oxo-tiazol-5-ilo que tiene un sustituyente adecuado que retira electrones {tal como fluoroalquilo C_{1-4} (por ejemplo CF_3 , CH_2CF_3 o C_2F_5), un grupo fenilo (por ejemplo 4-fluorofenilo) o un grupo heterociclilo (por ejemplo piridilo)} en la posición 4;
- 1H-1,2,3-triazol-4-ilo que tiene un sustituyente adecuado {tal como alquilo C_{1-4} (por ejemplo CH_3 o $CH(CH_3)_2$), fluoroalquilo C_{1-4} (por ejemplo CF_3 , CH_2CF_3 o C_2F_5), $S-R^4$ (en donde R^4 es alquilo C_{1-4} [por ejemplo CH_3] o fluoroalquilo C_{1-4} [por ejemplo CF_3 , CH_2CF_3 o C_2F_5]), $N(\text{alquilo } C_{1-4})S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ o un grupo fenilo (por ejemplo 4-fluorofenilo)} en la posición 5; o,
- 6-oxo-1H-1,6-dihidropiridin-3-ilo que tiene fluoroalquilo C_{1-4} (por ejemplo CF_3 , CH_2CF_3 o C_2F_5) o ciano en la posición 2 o la posición 5.

En otro aspecto la presente invención provee un compuesto de formula (I) en donde R^3 es:

- 2-oxo-tiazol-5-ilo que tiene CF_3 o C_2F_5 en la posición 4;
- 1H-1,2,3-triazol-4-ilo que tiene CF_3 , C_2F_5 , SCF_3 , SCH_2CF_3 o SC_2F_5 (por ejemplo CF_3 o SCH_2CF_3) en la posición 5; o,
- 6-oxo-1H-1,6-dihidropiridin-3-ilo que tiene CF_3 o C_2F_5 en la posición 2.

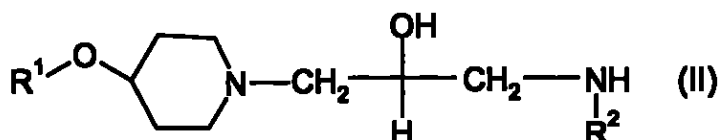
En ya otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de formula (I) en donde el grupo 2-hidroxi tiene la estereoquímica mostrada a continuación:



Los compuestos de la invención se ilustran en los Ejemplos siguientes.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante métodos descritos, o análogos a los descritos, en la técnica (por ejemplo WO 03/068743). Los intermediarios para tales procesos se pueden preparar mediante los métodos descritos, o análogos a los descritos, en la técnica (por ejemplo WO 03/068743).

Un compuesto de formula (I) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (II):



en donde R^1 y R^2 son como se definieron anteriormente, con un compuesto de formula (III):



en donde L^1 es un grupo saliente (por ejemplo un grupo saliente hidroxilo o cloro), y R^3 es como se definió anteriormente; en presencia de una base (por ejemplo una base de tri(alkil C_{1-8})amina (tal como trietilamina o diisopropiletilamina) o N,N-dimetilformamida), en presencia de un solvente adecuado (por ejemplo N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano o dioxano, o una mezcla de uno o más de estos solventes) opcionalmente en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio, PyBrOP o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio).

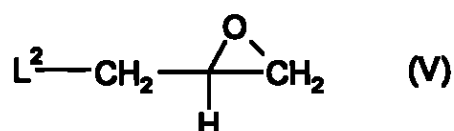
Un compuesto de formula (II) se puede preparar como se describe en WO 00/58305 o WO 01/77101, o mediante la reacción de un compuesto de formula (IV):



en donde R¹ es como se definió anteriormente, con:

(i) un compuesto de formula (V):

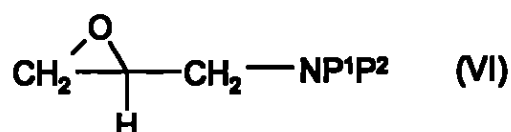
5



en la cual L² es un grupo saliente (por ejemplo cloro o nosiloxi {3-NO₂-C₆H₄-S(O)₂O-}) seguido por la reacción con amoníaco, una amina R²-NH₂ o con azida de sodio y posterior reducción con, por ejemplo, trifenilfosfina; o,

10

(ii) con un compuesto de formula (VI):



15

en la cual P¹ y P² son, solos o juntos, grupos protectores adecuados (por ejemplo juntos forman ftalamida), o cualquiera de P¹ o P² es R², seguido por la desprotección usando, por ejemplo, cuando P¹ y P² forman ftalamida, hidrazina.

20

Un compuesto de formula (V) se puede obtener comercialmente o se puede preparar usando los métodos descritos en la literatura.

Un compuesto de formula (VI) se puede preparar mediante la reacción de (R) o (S) glicidol bajo condiciones de reacción de Mitsunobu con, por ejemplo, ftalimida, 1,1-(azodicarbonil)dipiperidina y tributilfosfina (*Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 1639).

25

Adicionalmente, un compuesto de formula (I) se puede preparar mediante adaptación de rutina de: las rutas descritas anteriormente, los métodos descritos en la técnica, o los Ejemplos citados a continuación. Los intermediarios identificados anteriormente están disponibles comercialmente

30

o se pueden preparar usando o adaptando los métodos descritos en la técnica.

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

Los compuestos de la invención tienen actividad como farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad del receptor de quimioquina (por ejemplo CCR3), y se pueden usar en el tratamiento de enfermedades
10 autoinmunes, inflamatorias, proliferativas o hiperproliferativas, o enfermedades mediadas inmunológicamente (incluyendo rechazo de órganos o tejidos transplantados y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)).

15 En un aspecto, los ejemplos de estas condiciones son:

(1) (el tracto respiratorio) enfermedades obstructivas de las vías aéreas que incluyen: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (tal como COPD irreversible); asma {tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca,
20 extrínseca o asma del polvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardía o hiper respuesta de las vías aéreas)); bronquitis {tal como bronquitis eosinofílica}; rinitis aguda, alérgica, atrófica o rinitis crónica incluyendo rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca o rinitis medicamentosa; rinitis membranosa
25 incluyendo cuprosa, fibrinosa o rinitis pseudomembranosa o rinitis escrufulosa; rinitis estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno) o rinitis vasomotora; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; poliposos nasal; pulmón fibroide, neumonía intersticial idiopática, actividad antitusiva, tratamiento de tos crónica asociada con
30 condiciones inflamatorias de las vías aéreas o tos iatrogénica inducida;

(2) (huesos y articulaciones) artritis incluyendo reumática, infecciosa, autoinmune, seronegativa, espondiloartropatías (tales como espondilitis anquilosante, artritis soriática, y enfermedad de Reiter), enfermedad de
35 Behcet, síndrome de Sjogren y esclerosis sistémica;

- 5 (3) (piel y ojos) soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, otras permitidas eccematosas, dermatitis seborréica, planus de Linchen, pénfigo, pénfigo ampollar, epidermólisis ampollar, urticaria, angiodermas, vasculitidas, eritemas, eosinofilias cutáneas, uveítis, alopecia areata y conjuntivitis vernal;
- 10 (4) (tracto gástrointestinal) enfermedad de Coeliac, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad de intestino irritable; alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos remotos desde el intestino (como migraña, rinitis y eccema);
- 15 (5) (rechazo de aloinjerto) agudo o crónico, seguido de por ejemplo, transplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea; injerto crónico versus enfermedad huésped; y/o
- 20 (6) (Otros tejidos y enfermedades) Enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, arteroesclerosis, Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), trastornos de lupus (tal como lupus eritematoso, o lupus sistémico), eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, misatemia grave, Diabetes tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper IgE, lepra (tal como lepra lepromatosa), enfermedad periodontal, síndrome de Sezary, púrpura trombocitopenia idiopática o trastornos del ciclo menstrual.

25

Los compuestos de la invención también son antagonistas H1 y se pueden usar en el tratamiento de trastornos alérgicos.

30 Los compuestos de la invención se pueden usar también para controlar una señal y/o síntoma de lo que es comúnmente referido como un resfriado (por ejemplo una señal y/o síntoma de un resfriado común o influenza u otra infección de virus respiratorio asociada).

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

De acuerdo con una característica adicional de la presente invención se provee un método para modular la actividad del receptor de quimioquina (por ejemplo actividad del receptor CCR3), o antagonizar H1, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también provee un compuesto de la formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

En otro aspecto, la invención provee el uso de un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia (por ejemplo modulando la actividad del receptor de quimioquina (por actividad del receptor CCR3), o antagonizando H1, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre).

La invención provee además el uso de un compuesto of formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en e tratamiento de:

(1) el tracto respiratorio) enfermedades obstructivas de las vías aéreas que incluyen: enfermedad pulmonar obstructive crónica (COPD) (tal como COPD irreversible); asma {tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o asma del polvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardía o hiper respuesta de las vías aéreas)); bronquitis {tal como bronquitis eosinofílica}; rinitis aguda, alérgica, atrópica o rinitis crónica incluyendo rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca o rinitis medicamentosa; rinitis membranosa incluyendo cuprosa, fibrinosa o rinitis pseudomembranosa o rinitis escrufulosa; rinitis estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno) o rinitis vasomotora; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; poliposos nasal; pulmón fibroide, neumonía intersticial idiopática, actividad antitusiva, tratamiento de tos crónica asociada con condiciones inflamatorias de las vías aéreas o tos iatrogénica inducida;

(2) huesos y articulaciones) artritis incluyendo reumática, infecciosa, autoinmune, seronegativa, espondiloartropatías (tales como espondilitis anquilosante, artritis sorbiática, y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren y esclerosis sistémica;

5

(3) piel y ojos) soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, otras permitidas eccematosas, dermatitis seborréica, planus de Linchen, pénfigo, pénfigo ampollar, epidermólisis ampollar, urticaria, angiodermas, vasculitidas, eritemas, eosinofilias cutáneas, uveítis, alopecia areata y conjuntivitis vernal;

10

(4) (tracto gastrointestinal) enfermedad de Coeliac, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad de intestino irritable; alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos remotos desde el intestino (como migraña, rinitis y eccema);

15

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

20

(6) (Otros tejidos y enfermedades) Enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, arteroesclerosis, Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), trastornos de lupus (tal como lupus eritematoso, o lupus sistémico), eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, misatemia grave, Diabetes tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper IgE, lepra (tal como lepra lepromatosa), enfermedad periodontal, síndrome de Sezary, púrpura trombocitopenia idiopática o trastornos del ciclo menstrual;

25

30

en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

En un aspecto adicional, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es útil en el tratamiento del asma {tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o asma del polvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardía o hiperrespuesta de las vías aéreas)); o rinitis {incluyendo rinitis aguda,

35

alérgica, atrópica o crónica, tal como rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca o rinitis medicamentosa; rinitis membranosa incluyendo rinitis cuprosa, fibrinosa o pseudomembranosa o rinitis escrufulosa; rinitis estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno) o
 5 rinitis vasomotora }.

En aún un aspecto adicional un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es útil en el tratamiento del asma.

10 La presente invención también provee el uso de un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del asma o rinitis.

La presente invención provee además un método para el tratamiento
 15 de un estado de enfermedad mediada por quimioquina (por ejemplo un estado de enfermedad mediado por CCR3, tal como asma) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

Con el fin de usar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento terapéutico de un animal de sangre caliente, tal como el hombre, en particular que modula la actividad del receptor de quimioquina (por ejemplo receptor CCR3) o que
 25 antagoniza H1, dicho ingrediente se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula (I), o
 30 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (ingrediente activo), y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto adicional, la presente invención provee un proceso para la preparación de dicha composición que comprende mezclar el ingrediente activo con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
 35 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá, por ejemplo, de 0.05 a 99 %p (por ciento en peso), tal como de 0.05 a 80 %p, por ejemplo de 0.10 a 70 %p, tal como de 0.10 a 50 %p,

del ingrediente activo, estando todos los porcentajes en peso con base en la composición total.

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

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

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

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

La invención se relaciona además con terapias de combinación o composiciones en donde un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra concurrentemente (posiblemente en la

misma composición) o secuencialmente con un agente para el tratamiento de cualquiera de los estados de enfermedad anteriores.

En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias

5 arthritis reumatoide, soriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, COPD, asma y rinitis alérgica. Un compuesto de la invención se puede combinar con un inhibidor de TNF- α (tal como un anticuerpo monoclonal anti-TNF (tal como Remicade, CDP-870 y D.sub2.E.sub7.), o una molécula de inmunoglobulina del receptor TNF (tal como Enbrel.reg.)), in inhibidor no

10 selectivo de COX-1/COX-2 (tal como piroxicam o diclofenaco; un ácido propiónico tal como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno o ibuprofeno; un fenamato tal como ácido mefenámico, indometacina, sulindac o apazona; una pirazolona tal como fenilbutazona; o un salicilato tal como aspirina), un inhibidor de COX-2 (tal como meloxicam, celecoxib, rofecoxib,

15 valdecoxib o etoricoxib) metotrexato de dosis baja, lefunomida; ciclosonida; hidroxicloroquina, d-penicilamina o auranofina, u oro parenteral u oral.

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

20

- un inhibidor de biosíntesis de leucotrieno, un inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o un antagonista de proteína que activa 5-lipoxigenasa (FLAP), tal como zileuton, ABT-761, fenleuton, tepoxalina, Abbott-79175, Abbott-85761, una N-(5-sustituida)-tiofen-2-

25 alquilsulfonamida, 2,6-di-ter-butilfenol hidrazonas, un metoxitetrahidropirano como Zeneca ZD-2138, SB-210661, un compuesto piridinil-sustituido 2-cianonaftalen como L-739,010; un compuesto de 2-cianoquinolina, L-746,530; un compuesto indol o quinolina, tal como MK-591, MK-886 o BAY x 1005;

30

- un antagonista de receptor para leucotrieno LTB.sub4., LTC.sub4., LTD.sub4. o LTE.sub4., seleccionado del grupo consistente de una fenotiazin-3-ona, como L-651,392; un compuesto amidino, como CGS-25019c; una benzoxalamina como ontazolast; una

35 bencenocarboximidamida, como BIIL 284/260; o un compuesto como

zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) o BAY x 7195;

- un inhibidor de PDE4 que incluye un inhibidor de la isoforma PDE4D;

- 5
- un antagonista del receptor antihistamínico H.sub1. como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina o clorfeniramina

- un antagonista del receptor gastroprotector H.sub2.;

10

- un agente simpatomimético vasoconstrictor del agonista del adenoreceptor α .sub1.- y α .sub2., tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazoline, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina o clorhidrato de etilnorepinefrina;

15

- un agente anticolinérgico como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina;

20

- un agonista del adenoreceptor β .sub1.- a β .sub4., como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, bitolterol mesilato o pirbuterol, o una metilxantarina incluyendo theofilina y aminofilina; cromoglicato de sodio; o un antagonista del receptor muscarínico (M1, M2, y M3);

25

- un imitador del factor de crecimiento del tipo insulina, tipo I (IGF-1);

30

- un glucocorticoide inhalado con efectos secundarios reducidos, tales como prednisona, prednisolona, flunisolida, triamcinolona acetónida, beclometasona dipropionato, budesonida, fluticasona propionato o mometasona furoato;

35

- un inhibidor de una metaloproteasa de matriz (MMP), como una estromelisina, una colagenasa, o una gelatinasa o agrecanasa; como

colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), y estromelisina-3 (MMP-11) o MMP-12;

- 5 • un modulador de la función del receptor de quimioquina como CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C;
- 10 • un agente de osteoporosis como roloxifen, droloxifen, lasofoxifen o fosomax;
- 15 • un agente inmunosupresor como FK-506, rapamicina, ciclosporina, azatioprina o metotrexato;
- 20 • un compuesto útil en el tratamiento de SIDA y/o infección de VIH, por ejemplo: un agente que evita o inhibe que la proteína viral gp120 se encaje en la célula huésped CD4 {como un CD4 soluble (recombinante); un anticuerpo anti-CD4 (o anticuerpo modificado/recombinante), por ejemplo PRO542; un anticuerpo anti-grupo 120 (o anticuerpo modificado/recombinante); u otro agente que interfiere con el enlace del grupo120 a CD4, por ejemplo BMS806}; un agente que evita el enlace a un receptor de quimioquina, diferente a CCR5, usado por el virus VIH {como un agonista o antagonista de CXCR4, o un anticuerpo anti-CXCR4}; un compuesto que interfiere en la fusión entre la envoltura viral de VIH y una membrana de célula {como un anticuerpo anti-grupo 41; enfuvirtida (T-20) o T-1249}; un inhibidor de DC-SIGN (también conocido como CD209) {como un anticuerpo anti-DC-SIGN o un inhibidor del enlace de DC-SIGN}; un inhibidor de transcriptasa reversa análogo de nucleosido/nucleotido {por ejemplo zidovudina (AZT), nevirapina, didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), stavudina (d4T), lamivudina (3TC), abacavir, adefovir o tenofovir (por ejemplo como base libre o como disoproxil fumarato)); un inhibidor de transcriptasa reversa no nucleosido {por ejemplo nevirapina, delavirdina o efavirenz}; un inhibidor de proteasa
- 25
- 30
- 35

5 {por ejemplo ritonavir, indinavir, saquinavir (por ejemplo como base libre o como sal de mesilato), nelfinavir (por ejemplo como base libre o como sal de mesilato), amprenavir, lopinavir o atazanavir (por ejemplo como base libre o como sal de sulfato)); un inhibidor de reductasa ribonucleotida {por ejemplo hidroxiurea}; o un antiretroviral {por ejemplo emtricitabina}; o,

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

La presente invención se relaciona además con la combinación de un

20 compuesto de la invención junto con: (i) un inhibidor de triptasa; (ii) un antagonista del factor de activación de plaqueta (PAF); (iii) un inhibidor de la enzima de conversión de interleucina (ICE); (iv) un inhibidor de IMPDH; (v) un inhibidor de molécula de adhesión que incluye un antagonista de VLA-4; (vi) una cathepsina; (vii) un inhibidor de quinasa MAP; (viii) un inhibidor de

25 deshidrogenada fosfato glucosa-6; (ix) un antagonista del receptor quinina-B.sub1. y B.sub2.; (x) un agente anti-gota, e.g., colchicina; (xi) un inhibidor de oxidasa xantina, e.g., alopurinol; (xii) un agente uricosúrico, e.g., probenecida, sulfinpirazona o benzbromarona; (xiii) un secretagogo de hormona de crecimiento; (xiv) un factor de crecimiento de transformación

30 (TGFβ); (xv) un factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGF); (xvi) un factor de crecimiento de fibroblasto, e.g., factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF); (xvii) un factor de estimulación de colonia macrófaga de granulocito (GM-CSF); (xviii) una crema de capsaicina; (xix) un antagonista del receptor de taquicinina NK.sub1. y NK.sub3., seleccionado del grupo

35 consistente de NKP-608C; SB-233412 (talnetant); y D-4418; (xx) un inhibidor de elastasa seleccionado del grupo consistente de UT-77 y ZD-0892; (xxi) un

inhibidor de enzima convertidora de $\text{TNF}\alpha$ (TACE); (xxii) un inhibidor inducido de sintasa de óxido nítrico (iNOS); o (xxiii) una molécula homóloga de receptor quimioattractor expresada en las células TH2 (un antagonista de CRTH2).

5

El pKa de un compuesto de formula (I) se mide usando una de las siguientes metodologías.

Método A

10

El aparato usado consiste de un instrumento Sirius GLpK_a con DPAS adjunto (Espectroscopia de Absorción de Sonda Inmersa). Los elementos clave del aparato son un electrodo de pH Sirius, agitador, tubos dispensadores de titulador, un dispensador de puntas múltiples, jeringas dispensadoras accionadas por motor, sonda de UV de fibra óptica y detector de distribución de diodo. Adicionalmente, las soluciones en contenedores de PTFE de resistencia iónica ajustados (0.10M KCl) con agua destilada, HCl nominalmente 0.50 M, KOH nominalmente 0.50 M y 80% v/v de metanol:agua también están albergadas dentro del instrumento. Las soluciones de titulación son purgadas constantemente con nitrógeno libre de oxígeno. El depósito para la solución de hidróxido de potasio está protegida además de contaminación atmosférica mediante un tubo de guarda de soda-cal. Las muestras son colocadas en recipientes de titulación que a su vez son colocadas en una bandeja automuestreadora movable (capacidad máxima de 48 muestras). El electrodo, agitador, tubo dispensador/puntas y sonda de DPAS son alojados en una unidad de torre z automatizada, movable, que, controlado por software, se posiciona en el recipiente de titulación apropiado cuando se titula. El instrumento Sirius GLpK_a está directamente conectado a un software de soporte de PC dedicado para ajuste del ensayo y posterior análisis de datos. Los ensayos son ajustados usando el software GlpKaControl y los resultados son analizados usando un el pKaLOGP y software pKaUV en la PC. El software también permite la determinación de múltiples pK_as usando análisis de ajuste de curva complejos.

35

Método B: Método Potenciométrico

Se pueden llevar a cabo dos tipos de titulaciones potenciométricas con el fin de determinar el $pK_a/pK_{a,s}$ de un compuesto; una titulación puramente acuosa (recomendada para compuestos bastante solubles en agua) y una filtración de cosolvente, en donde cantidades variables de metanol son agregadas a la muestra además de agua ajustada de fuerza iónica (recomendada para compuestos que no son solubles en agua). Para la última, un valor para el pK_a del compuesto en agua ajustada de resistencia iónica se puede estimar mediante el procedimiento de Yasuda-Shedlovsky. Esto involucra medir el pK_a aparente del compuesto en tres porcentajes en peso conocidos de metanol:agua (transpuestos en recíprocos de las constantes dieléctricas del medio, $1/\epsilon_r$) y luego extrapolando a 0 %p de metanol ($1/\epsilon_r=1.282 \times 10^{-3}$).

15

La unidad de Instrumento GLpK_a también alberga dos contenedores de lavado acuosos (que contienen agua destilada), un vaso de precipitado de desecho (para dispensar soluciones extrañas en ellos) y un contenedor que retiene una solución amortiguadora de pH 7.00 para que el electrodo sea inmerso durante los períodos entre titulaciones. Cada vez que un conjunto de titulaciones se realiza, estas soluciones son reemplazadas. La posición 1 en el automuestreador contiene un recipiente de titulación que contiene solución amortiguadora de pH 7.00 (cambiado para cada conjunto de titulaciones). Para cada conjunto de titulaciones a ser corrido, la posición 2 alberga un recipiente de titulación en el cual el agua ajustada de fuerza iónica es dispensada (típicamente 15.00 mL). Esta a su vez es ajustada hasta pH 1.80 con HCl acuoso y luego titulada hasta pH 12.20 mediante adición gradual de KOH acuoso. Esto es referido como una titulación en blanco y es empleada por el software pKaLogP con el fin de calibrar el electrodo de pH y para estandarizar la solución de HCl, usando el procedimiento llamado de parámetro de cuatro más. Periódicamente, (típicamente cada 3 meses, o cuando las soluciones de titulación corren bajo) las soluciones de titulación son reemplazadas y la solución de KOH estandarizada contra hidrógeno ftalato de potasio usando un procedimiento de estandarización dentro del software GLpKaControl. Entre 1-2 mg de cada muestra deben ser pesados con precisión. Las muestras son colocadas en

30
35

recipientes de titulación de vidrio proveídos. El peso del compuesto debe ser ingresado en el software GLpKaControl. Otros parámetros que se requieren ingresar son; el peso molecular del compuesto, tipo de ensayo (acuoso, cosolvente), número de ensayos en el vaso de precipitado (1 para titulaciones acuosas, 3 para titulaciones de cosolvente/solvente mezclado), formula (eg. X para un compuesto no presente como una sal, o XHCl para un compuesto introducido como una sal de clorhidrato), número esperado de pK_a s (a partir de una estructura conocida), pH mínimo (1.80 para mínimo operacional del electrodo), pH máximo (12.20 para máximo operacional del electrodo), primera dirección de ensayo (pH bajo a alto recomendado para bases, pH alto a bajo recomendado para ácidos), volumen de fase acuosa de partida (mínimo 8.00 mL, típicamente 15.00 mL para titulaciones puramente acuosas y 9.00 mL para titulaciones de solvente mezclado), y paso de pH entre puntos ($\Delta pH = 0.10$ unidades recomendado). Si las titulaciones de solvente mezclado se realizan en un compuesto, entonces se requiere ingresar información adicional; dirección del ensayo para segunda y tercera titulaciones (ver primera dirección de ensayo), y volumen de agua adicional para segundo y tercer ensayos (calculado automáticamente cuando se usa la herramienta de porcentaje en peso de cosolvente).

20

Un número de muestras (máximo 48) son colocadas en el automuestreador y la información pertinente para cada titulación (peso del compuesto, peso molecular, etc.) es descargada al instrumento GLpKa desde la PC dedicada. La opción "ensayos de corrida" en el instrumento GLpKa es seleccionada y la corrida de titulación procede. Al final de la corrida, los datos de titulación son cargados al PC y analizados usando el software pKaLOGP. La primera muestra a ser analizada en la titulación en blanco. Se usan procedimientos de ajuste de curva para ajustar los datos medidos a una curva teórica que permita la derivación de la concentración exacta de la solución de HCl, y también los valores de parámetros diferentes (parámetros de cuatro-más) que caracterizan el comportamiento del electrodo como una función del pH. Estos datos son entonces usados en el análisis posterior de las otras muestras. El resto de las muestras son analizadas usando procedimientos de ajuste de curva adicionales que extraen los pK_a s del compuesto ajustando los datos observados a una curva teórica. Para las titulaciones de cosolvente, los pK_a s observados a partir de

35

cada muestra en diferentes porcentajes de metanol son analizados usando el procedimiento de Yasuda-Shedlovsky en el software pKaLOGP que extrapola los pKas observados a los pKas reales en solución acuosa al 100%.

5

Método C: Método de DPAS (Espectroscopia de Absorción de Sonda Inmersa)

Este método determina los pKas midiendo los espectros UV de un compuesto como na función del pH. Este método es más adecuado para compuestos en donde el centro de ionización está csituado cerca de un sistema aromático o conjugado dentro de la molécula de forma que un cambio en la extensión de ionización conducirá a un cambio en el espectro UV. Debido a la buena sensibilidad de la espectroscopia de UV, este método es adecuado para compuestos insolubles mejor.

Este método requiere que una titulación en blanco sea corrida justamente de la misma forma que en el método potenciométrico. Sin embargo, para las muestras, se requieren dos viales para cada muestra. En un vial se coloca una pequeña cantidad de una solución de DMSO del compuesto (típicamente 50 μ L de una solución 1.5 mM) junto con algún amortiguador de fosfato para dar alguna estabilidad en el pH durante la tritución (típicamente 100 μ L de una solución acuosa preparada a partir de 0.2 g de dihidrógeno ortofosfato de potasio y 100 mL de solución de KCl 0.1 M). El titulador agregará entonces agua (típicamente 10 mL) a esta solución y luego realizará una titulación de pH mientras se recolectan los espectros UV en cada pH. El segundo vial debe contener un volumen equivalente de DMSO puero y un volumen equivalente de amortiguador de fosfato. El titulador agregará entonces un volumen equivalente de agua a esta solución y tomará un espectro UV de este para actuar como una referencia (esto se hace realmente antes de la titulación de pH de la correspondiente solución de muestra).

De Nuevo, la primera muestra a ser analizada es la titulación en blanco que permite la determinación de la concentración de HCl exacta y los valores de los parámetros cuatro-más. El software pKaUV es entonces

usado para extraer los pKas del compuesto a partir de datos tridimensionales (absorbancia, longitud de onda, pH) que fueron recolectados durante la titulación. El software usa un algoritmo complejo (análisis del factor objetivo) para extraer el espectro UV de cada estado de protonación de la molécula así como cada pKa de la molécula a partir de los datos tridimensionales sin procesar.

La invención sera ahora ilustrada mediante los siguientes Ejemplos no limitantes, en los cuales a menos que se declare de otra forma:

10

(i) cuando se dan, los datos de RMN ^1H se citan y están en forma de valores delta para los protons de diagnóstico importantes, dados en partes por millón (ppm) con relación a tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno, determinados a 300 MHz o 400 MHz usando DMSO-D6 perdeuterio (CD_3SOCD_3), metanol-D4 (CD_3OD) o CDCl_3 como el solvente, a menos que se declare de otra forma;

15

(ii) Los espectros de masa (MS) fueron corridos con una energía de electron de 70 electrones voltios en el modo de ionización química (CI) usando una sonda de exposición directa; cuando se indica, la ionización se efectuó mediante impacto de electrón (EI) o bombardeo rápido de átomo (FAB) o electrorociado (ESI); cuando se dan los valores para m/z, generalmente solamente se reportan iones que indican la masa base, y a menos que se declare de otra forma, el ión de masa citado es el ión de masa positivo $-(\text{M}+\text{H})^+$;

20

25

(iii) Los compuestos del título y el subtítulo de los ejemplos y métodos fueron nombrados usando el programa de nombre ACD/Index versión 4.55 de Advanced Chemistry Development, Inc;

30

(iv) a menos que se declare de otra forma, la HPLC de fase reversa se condujo usando una columna de sílice de fase reversa Symmetry, NovaPak o Xterra; y

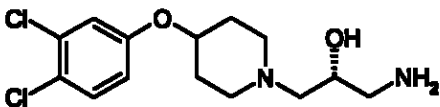
35

(v) se usan las siguientes abreviaturas:

DMF	N,N-Dimetilformamida
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
RPHPLC	Cromatografía líquida de alta presión de fase reversa
HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilouronio
THF	Tetrahidrofurano
DCM	Diclorometano
d	Día(s)
h	Hora(s)
min	Minuto(s)

5 Preparación 1

(2R)-1-amino-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]propan-2-ol



10

Paso 1: 4-(3,4-diclorofenoxi)piperidina

Se agregó 4-hidroxipiperidina (50 g) por porciones a una suspensión agitada de *tert*-butóxido de potasio (110.9 g) en THF (900 mL) a temperatura ambiente y bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo y se agregó 1,2-dicloro-4-fluorobenceno (98 g) por gotas durante 30 min. La mezcla se agitó a reflujo por otra 1 h luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (500 mL) y se lavó con agua (500 mL). La fase orgánica se diluyó además con acetato de etilo (500 mL) y se extrajo con ácido clorhídrico 1M (200 mL). El extracto acuoso se ajustó hasta pH sobre 10 mediante la adición de una solución de hidróxido de sodio y se extrajo dos veces con *ter*-butilmetil éter (750 mL). Los extractos orgánicos fueron secados sobre sulfato de magnesio, filtrados y concentrados al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un aceite oscuro que se usó como tal en el siguiente paso.

MS (ESI+ve) 246/248 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (CDCl₃) 1.60-1.70 (2H, m), 1.97-2.03 (2H, m), 2.75 (2H, td), 3.15 (2H, dt), 4.29-4.37 (1H, m), 6.78 (1H, dd), 7.00 (1H, d), 7.31 (1H, d).

5

Paso 2: (2*S*)-1-azido-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]propan-2-ol

Se trató (2*R*)-oxiran-2-ilmetil 3-nitrobenzenosulfonato (21.1 g) en DMF (300 mL) con trietilamina (22.6 mL) seguida de 4-(3,4-diclorofenoxi)-
10 piperidina (20 g). La mezcla se agitó durante la noche a 60°C. Se agregó azida de sodio (16 g) a la mezcla y la reacción se agitó por un adicional de 72 h. La solución se concentró cuidadosamente bajo vacío y el residuo se diluyó con agua (600 mL), se extrajo con acetato de etilo (1500 mL). La capa orgánica fue lavada dos veces con agua (500 mL), luego salmuera (200 mL)
15 y se concentró al vacío para producir un aceite.

Paso 3: (2*R*)-1-amino-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]propan-2-ol

El aceite del Paso 2 se disolvió en tetrahidrofurano húmedo (225 mL) y se trató con trifenilfosfina (53.3 g). La reacción se calentó a 60 °C y se agitó por 4 h. El solvente fue removido bajo vacío, el residuo se redisolvió en ácido clorhídrico 2N (1L) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 700 mL). La fase acuosa fue basificada con solución de hidróxido de sodio 2N y se extrajo con DCM (3 x 1L). Las capas orgánicas combinadas fueron
25 lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas bajo vacío. El material crudo fue purificado mediante cromatografía (8% de amoníaco 7N en metanol/DCM) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (17 g).

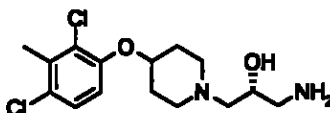
30 MS (APCI+ve) 319/321 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (CDCl₃) 1.90-1.72 (2H, m), 2.06-1.91 (2H, m), 2.46-2.21 (3H, m), 2.60-2.49 (1H, m), 2.65 (1H, d), 2.72-2.61 (1H, m), 2.82 (1H, d), 2.94-2.84 (1H, m), 3.74-3.62 (1H, m), 4.0 (1H, ap. sept.), 6.75 (1H, dd), 7.00 (1H, d), 7.31 (1H, d).

35

Preparación 2**(2R)-1-amino-3-[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)piperidin-1-il]propan-2-ol**

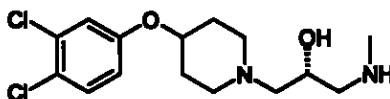
5



Preparado como se describió en la Preparación 1 usando 4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-piperidina.

10 **MS (APCI+ve) 333/335 [M+H]⁺**

RMN ¹H δ (CD₃OD) 1.92-1.75 (2H, m), 2.08-1.90 (2H, m), 2.72-2.57 (1H, m), 2.93-2.72 (4H, m), 3.35-3.24 (2H, m), 3.88-3.71 (1H, m), 4.54-4.37 (1H, m), 6.94 (2H, d), 7.25 (2H, d).

15 **Preparación 3****(R)-1-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-3-metilamino-propan-2-ol**

20

Una solución de 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-[(2R)-oxiran-2-ilmetil]piperidina (1.0 g), preparada como se describe en la Preparación 1, Paso 2 y concentrada de DMF, y metilamina (2.56 mL 40% v/v acuosa) en etanol (15 mL) se calentó a 60 °C en un recipiente sellado por 16 h. El solvente fue evaporado a presión reducida y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash de columna eluyendo con 8% de amoníaco metabólico 7M en DCM para dar el compuesto del título (0.875 g).

25

MS (APCI+ve) 333/335 [M+H]⁺

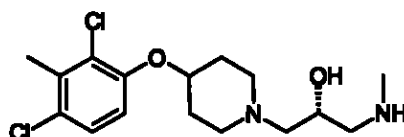
30

RMN ¹H δ (CDCl₃) 2.38-2.27 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.48-2.42 (2H, m), 2.54 (1H, dd), 2.56-2.51 (2H, m), 2.65 (1H, dd), 2.71-2.65 (2H, m), 2.91-2.86 (1H, m), 3.86-3.80 (1H, m), 4.32-4.26 (1H, m), 6.75 (1H, dd), 6.99 (1H, d), 7.31 (1H, d).

Preparación 4

(R)-1-[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)piperidin-1-il]-3-(metilamino)propan-2-ol

5



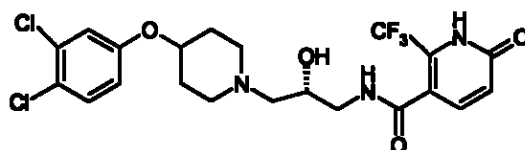
Preparada como se describe en la Preparación 2 y 3 a partir de 4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)piperidina para dar el compuesto del título.

10

RMN ^1H δ (CDCl_3) 1.58 - 2.00 (4H, m), 2.28 - 2.71 (10H, m), 2.46 (3H, s), 2.87 - 2.95 (1H, m), 3.49 (1H, s), 3.82 - 3.88 (1H, m), 4.33 - 4.39 (1H, m), 6.75 (1H, d), 7.19 (1H, d).

15 **Ejemplo 1**

N-((2R)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxipropil)-6-oxo-2-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida



20

Se disolvió ácido 6-oxo-2-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (*Organic Process Research and Development* 1997, 1, 370 - 378; 0.50 g) en cloruro de tionilo in (10 mL) y se calentó a reflujo por 3 h. El solvente fue evaporado y el residuo azeotropado con tolueno (10 mL). El sólido amarillo pálido resultante se disolvió en acetato de etilo (10 mL) y se agregó por gotas a una solución de (2R)-1-amino-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]propan-2-ol (0.770 g) y trietilamina (1.68 mL) en DCM (25 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 h y los solventes fueron evaporados. El residuo se disolvió en metanol (20 mL) y se calentó a reflujo por 18 h. Los solventes fueron evaporados y la purificación

25

30

mediante RPHPLC (Novapak, acetato de amonio al 0.1% / acetonitrilo) produjo el compuesto del título como un sólido incoloro (0.520 g).

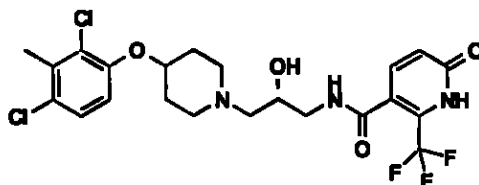
El compuesto del título tiene un pKa 5.9 (medido usando el método B), y pKa 6.3 (calculado mediante ACD).

MS (APCI+ve) 508/510 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (CD₃OD) 1.89 - 1.78 (2H, m), 2.10 - 1.99 (2H, m), 2.65 - 2.51 (4H, m), 2.99 - 2.87 (2H, m), 3.40 - 3.34 (1H, m), 3.48 (1H, dd), 4.04 - 3.96 (1H, m), 4.50 - 4.42 (1H, m), 6.84 (1H, d), 6.92 (1H, ddd), 7.14 (1H, dd), 7.41 (1H, dd), 7.75 (1H, d).

Ejemplo 2

N-((2R)-3-[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil)-6-oxo-2-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida



20

Se disolvió ácido 6-oxo-2-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (0.100 g) en cloruro de tionilo (2 mL) y se calentó a reflujo por 3 h. El solvente fue evaporado y el residuo fue azeotropado con tolueno (5 mL). El sólido amarillo pálido resultante se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL) y se agregó por gotas a una solución de (2R)-1-amino-3-[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)piperidin-1-il]propan-2-ol (0.161 g, y trietilamina (0.337 mL) en DCM (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18h y los solventes fueron evaporados. El residuo se disolvió en metanol (10 mL) y se calentó a reflujo por 3 h. Los solventes fueron evaporados y la purificación mediante RPHPLC (Symmetry, 0.1% de acetato de amonio / acetonitrilo) produjo el compuesto del título como un aceite incoloro (0.520 g).

30

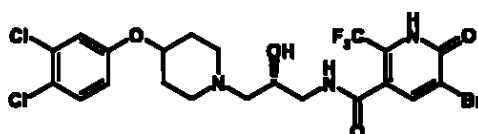
El compuesto del título tiene pKa 6.3 (calculado usando ACD).

MS (APCI+ve) 522/524 [M+H]⁺

RMN ^1H δ (CD_3OD) 1.97 - 2.23 (4H, m), 2.48 (3H, s), 2.81 - 3.07 (4H, m), 3.12 - 3.24 (2H, m), 3.31 - 3.52 (2H, m), 4.08 - 4.18 (1H, m), 4.62 - 4.69 (1H, m), 6.89 (1H, d), 7.02 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.80 (1H, d).

5 Ejemplo 3

5-bromo-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil}-6-oxo-2-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida



10

Paso 1: Etil 5-bromo-6-oxo-2-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3- carboxilato

A una solución de etil 6-oxo-2-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-
15 carboxilato (*Organic Process Research and Development* 1997, 1, 370 – 378; 0.10 g) en tetracloruro de carbono se agregó *N*-bromosuccinimida (0.083 g). La mezcla se calentó a 80 °C por 24 h. La evaporación y la purificación mediante cromatografía flash de columna produjo el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (0.10 g).

20

MS (ES -ve) 311/313 $[\text{M-H}]^-$

RMN ^1H δ (CDCl_3) 1.38 (3H, t), 4.39 (2H, q), 8.34 (1H, s)

Paso 2: Ácido 5-bromo-6-oxo-2-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico

25

Se suspension etil 5-bromo-6-oxo-2-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-
carboxilato (0.25 g) en ácido clorhídrico acuoso al 30% y se calentó a reflujo
por 4 días. El enfriamiento y la filtración produjeron el compuesto del
subtítulo (0.210 g).

30

RMN ^1H δ ($\text{DMSO}-d_6$) 8.40 (1H, s), 13.40 (1H, s), 13.70 (1H, s).

Paso 3: 5-bromo-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-
hidroxipropil}-6-oxo-2-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

Preparado mediante el método del Ejemplo 1 usando ácido 5-bromo-6-oxo-2-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (0.10 g), cloruro de tionilo (2 mL), (2R)-1-amino-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]propan-2-ol (0.112 g) y trietilamina (0.244 mL) para producir el compuesto del título como un sólido incoloro (0.096 g).

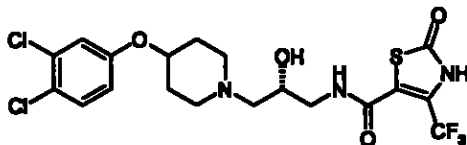
El compuesto del título tiene pKa 4.5 (calculado usando ACD).

MS (APCI-ve) 586 [M-H]⁻

RMN ¹H δ (CD₃OD) 1.99 - 2.13 (2H, m), 2.14 - 2.28 (2H, m), 2.97 - 3.28 (4H, m), 3.30 - 3.50 (4H, m), 4.13 - 4.22 (1H, m), 4.63 - 4.70 (1H, m), 6.98 (1H, dd), 7.22 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.88 (1H, s).

Ejemplo 4

N-[(2R)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil]-2,3-dihidro-2-oxo-4-(trifluorometil)-5-tiazolcarboxamida



Paso 1: Ácido 2,3-dihidro-2-oxo-4-(trifluorometil)-5-tiazolcarboxílico

A una solución de ácido etilo 2,3-dihidro-2-oxo-4-(trifluorometil)-5-tiazolcarboxílico (Bionet Research, 2.0 g) en THF (20 mL) se agregó una solución de hidróxido de litio (0.696 g) en agua (20 mL). La mezcla se agitó a 50° C por 72 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado fue lavado con acetato de etilo (10 mL), acidificado hasta pH 3 usando ácido clorhídrico diluido y extraído con acetato de etilo (2 x 25 mL). Las extracciones orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (2 x 50 mL), solución de salmuera saturada, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas *in vacuo* para dar el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (1.583 g).

MS (APCI-ve) 212 [M-H]⁻

RMN ^{13}C δ (CDCl_3) 171.3 (s), 161.1 (s), 129.8 (q, 39.8 Hz), 122.3 (q, 272.4 Hz), 115.1 (q, 3.0 Hz).

Paso 2: *N*-[(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil]-

2,3-dihidro-2-oxo-4-(trifluorometil)-5-tiazolcarboxamida

Preparada como en el Ejemplo 1 usando ácido 2,3-dihidro-2-oxo-4-(trifluorometil)-5-tiazolcarboxílico para dar el compuesto del título como una espuma crema (0.183 g).

10

El compuesto del título tiene un pKa 4.7 (medido usando el Método B).

MS (APCI-ve) 512/514 $[\text{M}-\text{H}]^+$

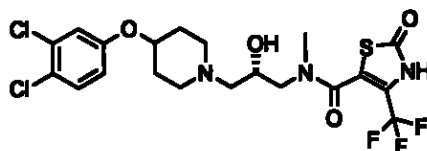
RMN ^1H δ (CD_3OD) 2.06 - 1.94 (2H, m), 2.22 - 2.08 (2H, m), 3.00 - 2.86 (2H, ddd), 3.14 - 3.00 (2H, m), 3.30 - 3.18 (2H, m), 3.42 - 3.32 (2H, ddd), 4.11 - 4.03 (1H, m), 4.64 - 4.56 (1H, m), 6.94 (1H, dd), 7.18 (1H, d), 7.41 (1H, d).

15

Ejemplo 5

20

N-[(2*S*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil]-*N*-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxamida



25

Preparada como el Ejemplo 1 usando (2*R*)-1-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-3-(metilamino)propan-2-ol (150mg, 0.45 mmol) y ácido 2-oxo-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxílico (0.096 g) para producir el compuesto del título como un sólido incoloro (0.085 g).

30

El compuesto del título tiene pKa 6.27 (calculado usando ACD).

MS (APCI+ve) 528/530 $[\text{M}+\text{H}]^+$

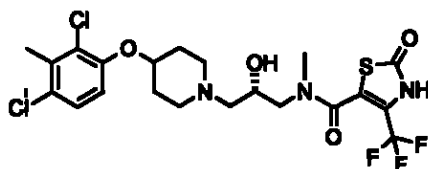
RMN ^1H δ ($\text{DMSO}-d_6$, 90 °C) 1.79 - 1.62 (2H, m), 2.03 - 1.88 (2H, m), 2.62 - 2.45 (2H, m), 2.93 - 2.82 (4H, m), 3.00 (3H, s), 3.24 (1H, dd), 3.52 (1H,

dd), 3.91 (1H, quinteto), 4.45 (1H, septeto), 6.96 (1H, dd), 7.20 (1H, d), 7.46 (1H, d).

Ejemplo 6

5

N-{(2*S*)-3-[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil}-*N*-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxamida



10

Preparada como el Ejemplo 1 usando (2*R*)-1-[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)piperidin-1-il]-3-(metilamino)propan-2-ol (0.156 g) y ácido 2-oxo-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxílico (0.096 g) para producir el compuesto del título como un sólido incoloro (0.091 g).

15

El compuesto del título tiene pKa 6.3 (calculado usando ACD).

MS (APCI+ve) 542/544 [M+H]⁺

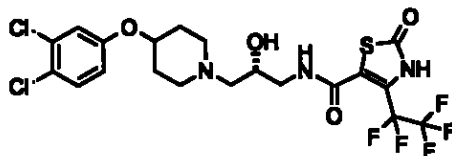
RMN ¹H δ (DMSO-d₆, 90 °C) 1.83 - 1.67 (2H, m), 2.01 - 1.87 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.61 - 2.50 (2H, m), 2.93 - 2.78 (4H, m), 2.99 (3H, s), 3.24 (1H, dd), 3.52 (1H, dd), 3.91 (1H, quinteto), 4.47 (1H, septeto), 7.05 (1H, d), 7.31 (1H, d).

20

Ejemplo 7

25

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil}-2-oxo-4-(pentafluoroetil)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxamida



30

Paso 1: Ácido 2-oxo-4-(pentafluoroetil)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se trató etil 2-oxo-4-(pentafluoroetil)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxilato (*J.Het.Chem.* 22 1985 1621-1630; 0.240 g) en THF (6 mL) con hidróxido de litio (0.120 g) en agua (5 mL) y la mezcla se calentó a 50 °C por 4 d. la mezcla fue filtrada y el residuo se lavó con agua. El filtrado fue lavado con acetato de etilo. La capa acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico concentrado y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos fueron lavados con agua y salmuera y luego secados sobre sulfato de sodio, filtrados y evaporados para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (0.13 g).

Paso 2: *N*-((2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil)-2-oxo-4-(pentafluoroetil)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxamida

Preparada como el Ejemplo 1 usando (2*R*)-1-amino-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]propan-2-ol (0.158 g) y ácido 2-oxo-4-(pentafluoroetil)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxílico (0.130 g) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.074 g).

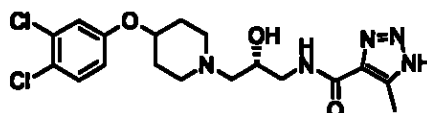
El compuesto del título tiene pKa 6.1 (calculado usando ACD).

MS (APCI+ve) 564/566 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 1.86 - 1.72 (2H, m), 2.08 - 1.96 (2H, m), 2.84 - 2.59 (4H, m), 3.10 - 2.90 (1H, m, oscurecido), 3.28 - 3.16 (3H, m), 3.85 (1H, quinteto), 4.53 (1H, septeto), 6.98 (1H, dd), 7.23 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.48 (1H, s).

Ejemplo 8

N-((2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida



Preparada como el Ejemplo 1 usando ácido 5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (*Berichte* 1963 96, 802 – 812; 0.060 g) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.063 mg).

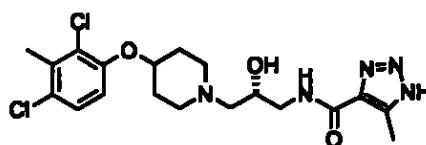
- 5 El compuesto del título tiene un pKa 7.5 (medido usando el Método B), y pKa 7.5 (calculado usando ACD).

MS (APCI+ve) 428/430[M+H]⁺

- 10 RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 1.73 - 1.60 (2H, m), 1.97 - 1.86 (2H, m), 2.41 - 2.28 (4H, m), 2.45 (3H, s), 2.79 - 2.67 (2H, m), 3.43 - 3.24 (2H, m), 3.78 (1H, quinteto), 4.39 (1H, septeto), 6.95 (1H, dd), 7.18 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.90 (1H, t),

Ejemplo 9

- 15 *N*-{(2*R*)-3-[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxipropil}-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



- 20 Preparada como el Ejemplo 1 usando (2*R*)-1-amino-3-[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)piperidin-1-il]propan-2-ol (0.158 g) y ácido 5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.037 g).

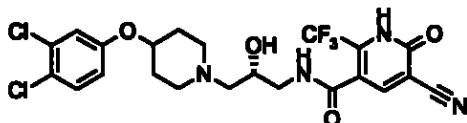
- 25 El compuesto del título tiene un pKa 7.5 (calculado usando ACD).

MS (APCI+ve) 442/444 [M+H]⁺

- 30 RMN ¹H δ (DMSO-d₆, 90 °C) 1.78 - 1.65 (2H, m), 1.97 - 1.86 (2H, m), 2.43 - 2.32 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.79 - 2.67 (2H, m), 3.28 (1H, dt), 3.40 (1H, dt), 3.78 (1H, quinteto), 4.43 (1H, septeto), 7.03 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.89 (1H, t).

Ejemplo 10

5-ciano-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil}-6-oxo-2-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida



5

Se disolvió ácido 5-ciano-6-oxo-2-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (*Farmaco* 1997, 52(5), 331 – 337; 0.115 g) en cloruro de tionilo (3 mL) y se calentó a reflujo por 2 h. El solvente fue evaporado y el residuo fue azeotropado con tolueno (10 mL). El sólido resultante se disolvió en THF (5 mL) y se agregó por gotas a una solución de (2*R*)-1-[4-(3,4-diclorofenoxi)-piperidin-1-il]-3-metilamino-propan-2-ol (0.150 g) y trietilamina (0.3 mL) en DCM (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 h y los solventes se evaporaron. La purificación mediante RPHPLC (Novapak, 0.1% de acetato de amonio / acetonitrilo) y la cromatografía de fase normal (NH₃/metanol/DCM) produjo el compuesto del título como un sólido incoloro (0.123 g).

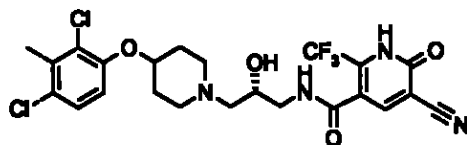
El compuesto del título tiene un pKa 3.4 (calculado usando ACD).

MS (APCI+ve) 533/535 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (CD₃OD) 2.13 – 1.99 (2H, m), 2.28 - 2.13 (2H, m), 3.10 (2H, dt), 3.34-3.14(2H, m), 3.50-3.36(4H, m), 4.21-4.12 (1H, m), 4.71-4.63 (1H, m), 6.96 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.85 (1H, s).

25 Ejemplo 11

5-ciano-*N*-{(2*R*)-3-[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil}-6-oxo-2-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida



30

Preparada como el Ejemplo 1 usando (2*R*)-1-amino-3-[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)piperidin-1-il]propan-2-ol para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.121 g).

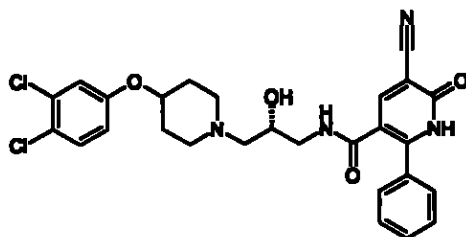
- 5 El compuesto del título tiene un pKa 3.0 (medido usando el Método B), y pKa 3.4 (calculado usando ACD).

MS (APCI+ve) 547/549 [M+H]⁺

- 10 RMN ¹H δ (DMSO-d₆+ND₄OD) 1.72 - 1.61 (2H, m), 1.93 - 1.84 (2H, m), 2.37 - 2.24 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.72 - 2.63 (2H, m), 3.07 (1H, dd), 3.23 (1H, dd), 3.71 (1H, quinteto), 4.48 (1H, septeto), 7.10 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.66 (1H, s).

Ejemplo 12

- 15 5-ciano-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxipropil}-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida



- 20 Se disolvió ácido 5-ciano-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (*European Journal of Medicinal Chemistry* 24(5), 517 – 519, 1989; 0.112 g) en cloruro de tionilo (4 mL) y se calentó bajo reflujo por 2 h. El solvente fue removido *in vacuo* y el residuo fue azeotropado con tolueno (10 mL). El sólido amarillo pálido resultante se disolvió en THF (4 mL) y se agregó a una
25 solución de (2*R*)-1-amino-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]propan-2-ol (0.150 g) y trietilamina (0.7 mL) en DCM (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y los volátiles fueron removidos *in vacuo*. El residuo se disolvió en acetonitrilo (6 mL) y la purificación mediante RPHPLC (Novapak, 0.1% de acetato de amonio / acetonitrilp) produjo el
30 compuesto del título como un sólido blanco (0.025 g).

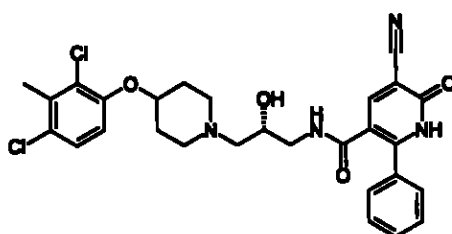
El compuesto del título tiene un pKa 3.0 (medido usando el Método B), y pKa 6.3 (calculado usando ACD).

MS (APCI+ve) 541/543 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 1.54 - 1.64 (2H, m), 1.84 - 1.95 (2H, m), 2.12 - 2.35 (4H, m), 2.62 - 2.73 (2H, m), 2.92 - 3.00 (1H, m), 3.11 - 3.20 (1H, m), 3.53 - 3.61 (1H, m), 4.38 - 4.49 (1H, m), 4.56 - 4.76 (1H, br s), 6.98 (1H, dd),
5 7.25 (1H, d), 7.42 - 7.53 (6H, m), 8.11 (1H, t), 8.23 (1H, s).

Ejemplo 13

5-ciano-*N*-{(2*R*)-3-[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)piperidin-1-il]-2-
10 hidroxipropil}-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida



Se disolvió ácido 5-ciano-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico
15 (*European Journal of Medicinal Chemistry* 24 (5), 517 – 519, 1989; 0.112 g)
en cloruro de tionilo (4 mL) y se calentó bajo reflujo por 2 h. El solvente fue
removido *in vacuo* y el residuo fue azeotropado con tolueno (10 mL). El
sólido amarillo pálido resultante se disolvió en THF (4 mL) y se agregó por
gotas a una solución de (2*R*)-1-amino-3-[4-(2,4-dicloro-3-
20 metilfenoxi)piperidin-1-il]propan-2-ol (0.150 g) y trietilamina (0.7 mL) en DCM
(2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y los
volátiles se removieron *in vacuo*. El residuo se disolvió en acetonitrilo (6
mL) y la purificación mediante RPHPLC (Novapak, 0.1% de acetato de
amonio / acetonitrilo) produjo el compuesto del título como un polvo amarillo
25 seco (0.011 g).

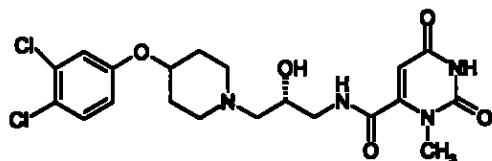
El compuesto del título tiene un pKa 6.3 (calculado usando ACD).

MS (APCI+ve) 555/557 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (CDCl₃) 1.92 - 2.01 (2H, m), 2.06 - 2.21 (3H, m), 2.47 (3H,
30 s), 2.50 - 2.56 (2H, m), 2.76 - 2.83 (1H, m), 2.87 (1H, td), 2.96 - 3.05 (2H, m),
3.06 - 3.15 (1H, m), 3.35 - 3.43 (1H, m), 4.50 - 4.55 (1H, m), 6.33 - 6.39 (1H,
m), 6.74 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.47 - 7.51 (5H, m), 7.51 - 7.57 (1H, m), 8.22
(1H, s).

Ejemplo 14

***N*-(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxi-
 5 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-carboxamida**



Paso 1: Ácido 3-metil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-carboxílico
 10

El compuesto del subtítulo se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en *Pharmazie* 48 1993, H. 11 861 - 862.

**Paso 2: *N*-(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxi-
 15 metil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-carboxamida**

Se disolvió ácido 3-metil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-carboxílico (*Pharmazie* 48 1993, H. 11, 861 – 862; 0.173 g) en cloruro de tionilo (8 mL) y se calentó bajo reflujo por 2 h. El solvente fue removido *in vacuo* y el residuo fue azeotropado con tolueno (10 mL). El sólido amarillo pálido resultante se disolvió en THF (4 mL) y se agregó por gotas a una solución de (2*R*)-1-amino-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]propan-2-ol (0.325 g) y trietilamina (1.56 mL) en DCM (4.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y los volátiles se removieron *in vacuo*. El residuo se disolvió en acetonitrilo (6 mL) y la purificación mediante RPHPLC (Novapak, 0.1% de acetato de amonio / acetonitrilo) seguida de trituración con DCM produjo el compuesto del título como un polvo amarillo (0.008 g).

30 El compuesto del título tiene un pKa 6.9 (calculado usando ACD).

MS (APCI+ve) 471/473 [M+H]⁺

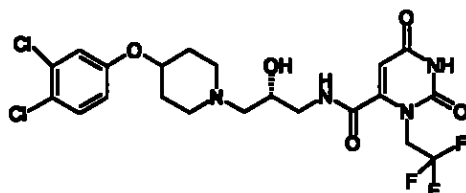
RMN ¹H δ (CD₃OD) 1.26 - 1.36 (2H, m), 1.78 - 1.85 (2H, m), 1.99 - 2.05 (2H, m), 2.55 - 2.60 (2H, m), 2.83 - 2.95 (2H, m), 3.11 - 3.14 (1H, m),

3.32 (3H, s) , 3.49 - 3.52 (1H, m) , 3.89 - 4.01 (1H, m) , 4.41 - 4.47 (1H, m) ,
5.58 (1H, s) , 5.78 (1H, d) , 6.88 - 6.91 (1H, m) , 7.11 (1H, d) 7.38 (1H, d).

Ejemplo 15

5

***N*}-[(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil]-2,6-dioxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-carboxamida**



10

Paso 1: Ácido 2,6-dioxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-carboxílico

El compuesto del subtítulo se sintetizó de acuerdo con el
procedimiento descrito en *Pharmazie* 48 1993, H. 11 861 - 862.

15

Paso 2: ***N*}-[(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil]-2,6-dioxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-carboxamida**

20

A una solución de (2*R*)-1-amino-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]propan-2-ol (0.134 g) en DMF seco (3 mL), se le agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0.14 mL), ácido 2,6-dioxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-carboxílico (0.100 g) y HATU (0.178 g). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno por 20 min, luego se extinguió con solución de bicarbonato de sodio saturado (10 mL), y se dejó permanecer durante la noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (2 x 10 mL), secados sobre sulfato de magnesio anhidro, y los volátiles fueron removidos *in vacuo* para dar un aceite (0.205 g). La purificación mediante RPHPLC (Novapak, 0.1% de acetato de amonio / acetonitrilo) produjo el compuesto del título (0.028 g) como un polvo amarillo seco.

25

30

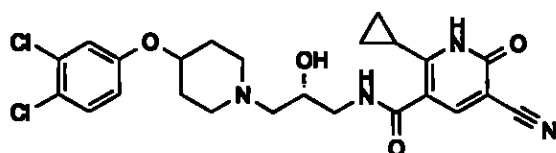
El compuesto del título tiene un pKa 5.9 (calculado usando ACD).

MS (APCI+ve) 539/541(M+H)⁺

RMN ^1H (CD_3OD) δ 1.83 - 1.68 (2H, m), 2.03 - 1.90 (2H, m), 2.29-2.24 (1H, m), 2.45 - 2.34 (1H, m), 2.69 - 2.51 (4H, m), 2.97 - 2.84 (2H, m), 3.03 (1H, quintet), 3.26 - 3.23 (1H, m), 3.34 - 3.32 (1H, m), 3.37 - 3.35 (1H, m), 3.90 (1H, quinteto), 4.40 (1H, quinteto), 5.39 (1H, s), 5.93 (1H, s), 6.82 (1H, dd), 7.04 (1H, d) 7.30 (1H, d).

Ejemplo 16

5-ciano-2-ciclopropil-*N*-[(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]-2-hidroxipropil]-1,6-dihidro-6-oxo-3-piridincarboxamida



Una solución agitada de ácido 5-ciano-2-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (0.080 g) (*J. Med. Chem.* 2002, 45, 1887) en cloruro de tionilo (2.5 mL) se calentó a reflujo por 2 h. El cloruro de tionilo fue removido de la solución enfriada *in vacuo*. El residuo se disolvió en THF (4 mL) y esta solución se agitó por gotas a temperatura ambiente a una solución de (2*R*)-1-amino-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]propan-2-ol (0.125 g) y trietilamina (0.7 mL) en DCM (2 mL) antes de agitación durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y se redisolvió en acetonitrilo/agua 9:1 (4 mL) antes de someterla a RPHPLC (gradiente de 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo 95% a 50%) para dar un sólido blanco (0.022 g).

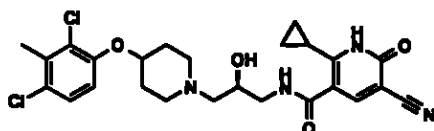
El compuesto del título tiene un pKa 3.8 (medido usando el Método B), y pKa 7.5 (calculado usando ACD).

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

RMN ^1H δ ($\text{DMSO}-d_6$) 1.02 - 1.08 (2H, m), 1.11 - 1.17 (2H, m), 1.57 - 1.68 (2H, m), 1.89 - 1.97 (2H, m), 2.30 - 2.43 (4H, m), 2.53 - 2.61 (1H, m), 2.72 - 2.85 (2H, m), 3.05 - 3.14 (1H, m), 3.74 - 3.81 (1H, m), 4.42 - 4.49 (1H, m), 6.98 (1H, dd), 7.26 (1H, d), 7.50 (1H, d), 8.10 (1H, s), 8.32 (1H, t); resonancia a ~ 3.3 (1H, m) oscurecida por HDO.

Ejemplo 17

5 **5-ciano-2-ciclopropil-N-[(2R)-3-[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-1-piperidinil]-2-hidroxiopropil]-1,6-dihidro-6-oxo-3-piridincarboxamida**



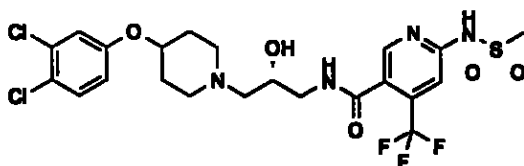
El compuesto del título tiene pKa 7.5 (calculado usando ACD).

10 **MS (ES+ve) 519/521 [M+H]⁺**

RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 1.00 - 1.07 (2H, m), 1.10 - 1.17 (2H, m), 1.62 - 1.73 (2H, m), 1.86 - 1.93 (2H, m), 2.30 - 2.39 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.52 - 2.61 (1H, m), 2.66 - 2.78 (2H, m), 3.04 - 3.13 (1H, m), 3.73 - 3.80 (1H, m), 4.46 - 4.54 (1H, m), 7.10 (1H, d), 7.35 (1H, d), 8.07 (1H, s), 8.29 (1H, t);
 15 **resonancia a ~3.3 (1H, m) oscurecida por HDO.**

Ejemplo 18

20 **N-[(2R)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil]-6-[(metilsulfonil)amino]-4-(trifluorometil)nicotinamida**



Paso 1: 6-cloro-N-[(2R)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-
 25 **hidroxipropil]-4-(trifluorometil)nicotinamida**

Una solución de cloruro de 4-trifluorometil-6-cloronicotinoilo (0.585 g) en THF (3 mL) se agregó por gotas a temperatura ambiente a una solución agitada de (2R)-1-amino-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]propan-2-ol (0.735 g) y trietilamina (0.7 mL) en DCM (2 mL). Después de 18 h, la mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y sometida a cromatografía flash de columna (eluyente diclorometano/amoníaco 7N en metanol 96:4) para dar un
 30

aceite amarillo (1.02 g). Una pequeña cantidad (0.1 g) fue redisuelta en acetonitrilo/agua 9:1 (4 mL) y se sometió a RPHPLC (gradiente de 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo 95% a 5%) para dar un sólido blanco (0.025 g).

5

MS (ES+ve) 526/528 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (CD₃OD) 1.66 - 1.80 (2H, m), 1.87 - 2.00 (2H, m), 2.42 - 2.57 (4H, m), 2.76 - 2.90 (2H, m), 3.27 (1H, dd), 3.44 (1H, dd), 3.86 - 3.95 (1H, m), 4.30 - 4.41 (1H, m), 6.80 (1H, dd), 7.02 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.78 (1H, s), 8.56 (1H, s).

10

Paso 2: *N*-{[(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil]-6-[(metilsulfonyl)amino]-4-(trifluorometil)nicotinamida

15

Una solución agitada de 6-cloro-*N*-{[(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil]-4-(trifluorometil)nicotinamida (0.28 g), metanosulfonamida (0.12 g) y carbonato de potasio (0.148 g) en *N*-metil-2-pirrolidinona se calentó bajo irradiación de microondas (100 W) a 100°C por 15 min. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y se redisolvió en acetonitrilo/agua/ácido acético 4:1:1 (6 mL) y se sometió a RPHPLC (gradiente de 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo 95% a 5%) para dar un sólido blanco (0.025 g).

20

El compuesto del título tiene un pKa 5.3 (medido usando el Método B).

25

MS (ES+ve) 585/587 [M+H]⁺

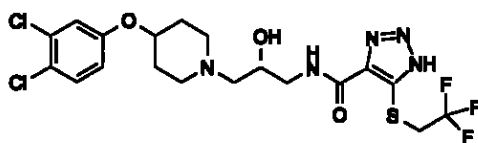
RMN ¹H δ (CD₃OD) 1.86 - 2.02 (2H, m), 2.06 - 2.20 (2H, m), 2.74 - 2.98 (4H, m), 3.07 - 3.22 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.36 - 3.56 (2H, m), 4.05 - 4.16 (1H, m), 4.52 - 4.62 (1H, m), 6.95 (1H, dd), 7.12 (1H, s), 7.18 (1H, d), 7.42 (1H, d), 8.44 (1H, s)

30

Ejemplo 19

N-{[(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil]-5-[(2,2,2-trifluoroetil)tio]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida

35



Paso 1: Etil 1-(4-metoxibencil)-5-[(2,2,2-trifluoroetil)tio]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato

5

Se agregó hidruro de sodio (0.018 g) a una solución de 3,3,3-trifluoroetanol (0.060 mL) en DMF seco (1.5 mL). Después de agitación a temperatura ambiente por 30 min se agregó una solución de etil 5-cloro-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (0.20 g, *J.Chem. Soc. Perkin I*, 1982, 627) en DMF seco (1 mL). La mezcla se calentó a 80 °C por 18 h luego se enfrió y se dividió entre dietil éter (50 mL) y agua (50 mL). La capa acuosa fue re-extraída con dietil éter (2 x 50 mL) y los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración *in vacuo* y la cromatografía sobre sílice (0-50% de gradient de EtOAc / isohexano) produjo el compuesto del subtítulo (0.127 g).

15

MS (ES+ve) 376 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (CDCl₃) 1.44 (3H, t), 3.66 (2H, q), 3.78 (3H, s), 4.46 (2H, q), 5.62 (2H, s), 6.89-6.83 (2H, m), 7.29-7.24 (2H, m).

20

Paso 2: Etil 5-[(2,2,2-trifluoroetil)tio]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato

Se disolvió etil 1-(4-metoxibencil)-5-[(2,2,2-trifluoroetil)tio]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (0.127 g) en ácido trifluoroacético (2 mL) y se calentó a 65 °C por 4 h. El ácido trifluoroacético fue evaporado *in vacuo* y el residuo fue azeotropado con tolueno (3 x 10 mL) luego secado bajo vacío para producir el compuesto del subtítulo (0.086 g).

25

MS (ES-ve) 234 [M-HF]⁻

30

RMN ¹H δ (CDCl₃) 1.44 (3H, t), 3.89 (2H, q), 4.46 (2H, q).

Paso 3: Ácido 5-[(2,2,2-trifluoroetil)tio]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico

Se suspensión etil 5-[(2,2,2-trifluoroetil)tio]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato (0.086 g) en solución de hidróxido de sodio acuoso 1N y se calentó a 70 °C por 3 h. La mezcla de reacción fue filtrada y luego acidificada con ácido clorhídrico concentrado. La concentración *in vacuo* produjo un sólido incoloro que se lavó con agua enfriada con hielo para producir el compuesto del subtítulo (0.080g)

10 MS (ES-ve) 226 [M-H]⁻

RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 4.09-4.22 (2H, m), 13.51 (1H, s), 15.75 (1H, s).

Paso 4: *N*-[(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxipropil]-5-[(2,2,2-trifluoroetil)tio]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida

15

Se disolvió ácido 5-[(2,2,2-trifluoroetil)tio]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico (0.080 g) en DCM (2 mL) y se trató con cloruro de oxalilo (0.060 mL) y DMF (1 gota). La solución se agitó a temperatura ambiente por 1 h luego se concentró *in vacuo* y se azeotropó con tolueno anhidro (5 mL). El residuo se redisolvió en THF seco y se agregó por gotas a una solución agitada de (2*R*)-1-amino-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]propan-2-ol (0.108 g) y trietilamina (0.142 mL) in DCM. La mezcla se agitó por 1 h, el solvente fue evaporado *in vacuo* y el producto purificado mediante RPHPLC (gradiente de 0.1% de acetato de amonio/acetronitrilo 50% a 5%) para producir el compuesto del título como un sólido incoloro (0.058 g).

25

El compuesto del título tiene un pKa 5.2 (medido usando el Método B), y pKa 4.6 (calculado usando ACD).

30 MS (ES+ve) 528/530 [M+H]⁺

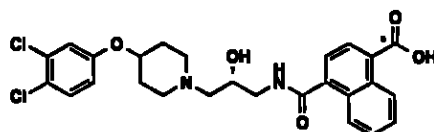
RMN ¹H δ (CD₃OD) 1.92 - 1.84 (2H, m), 2.09 - 1.98 (2H, m), 2.92 - 2.72 (4H, m), 3.13 - 3.04 (2H, m), 3.42 - 3.32 (2H, m), 3.82 (2H, q), 4.03 - 3.97 (1H, m), 4.50 - 4.43 (1H, m), 6.83 (1H, dd), 7.07 (1H, d), 7.30 (1H, d).

35

Ejemplo 20

Ácido 4-[[[(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxi]propil]amino]-carbonyl]-1-naftóico

5



A una solución de ácido naftalen-1,4-dicarboxílico (0.100 g), (2*R*)-1-amino-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]propan-2-ol (0.147 g) y trietilamina (0.193 mL) en *N*-metil-2-pirolidinona (20 mL) se le agregó PyBrOP (0.258 g). La mezcla de reacción se agitó por 16 h y el solvente se removió *in vacuo*. El residuo fue purificado mediante RPHPLC (Symmetry, 0.1% de acetato de amonio / acetonitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido incoloro (0.050 g, 20%).

15

El compuesto del título tiene pKa 3.1 (calculado usando ACD).

MS (APCI+ve) 517/519 [M+H]⁺

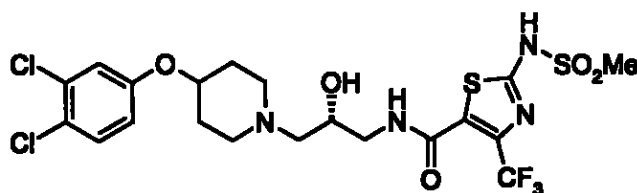
RMN ¹H δ (CD₃OD) 2.02 - 2.30 (4H, m), 3.09 - 3.20 (2H, m), 3.22 - 3.30 (2H, m), 3.38 - 3.47 (2H, m), 3.51 - 3.67 (2H, m), 4.26 - 4.35 (1H, m), 4.66 - 4.73 (1H, m), 6.99 (1H, dd), 7.23 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.53 - 7.59 (2H, m), 7.64 (1H, d), 7.69 (1H, d), 8.23 - 8.26 (1H, m), 8.57 - 8.60 (1H, m).

20

Ejemplo 21

N-{[(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxi]propil}-2-[(metilsulfonil)amino]-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida

25



30

Paso 1: Ácido 2-[(metilsulfonil)amino]-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxílico

A una solución agitada de etil-2-amino-4-(trifluorometil)-5-tiazol
 5 carboxilato (1.2 g) y trietilamina (2.1 mL) en THF (12 mL) se le agregó
 anhídrido metano sulfónico (1.74 g) en pequeñas porciones a temperatura
 ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y
 el residuo se agitó en dioxano (5 mL) y NaOH 1N acuoso (5 mL) por 16 h. La
 mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y al residuo en agua (20 mL) y
 10 THF (30 mL) se le agregó hidróxido de litio monohidrato (1.8 g) antes de ser
 calentado a 50 °C por 12 h. A la mezcla de reacción enfriada se le agregó
 ácido clorhídrico 1N acuoso (30 mL) y se extrajo en EtOAc (2 x 25 mL), se
 secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y concentró *in vacuo*.

15 RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 3.26 (3H, m).

Paso 2: N-[(2R)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil]-2-
 [(metilsulfonil)amino]-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida

20 Una solución agitada de ácido 2-[(metilosulfonil)amino]-4-
 (trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (0.145 g) en cloruro de tionilo (3 mL)
 se calentó at reflujo por 2 h. El cloruro de tionilo fue removido de la solución
 enfriada *in vacuo*. El residuo se disolvió en THF (4 mL) y esta solución se
 agregó por gotas a temperatura ambiente a una solución de (2R)-1-amino-3-
 25 [4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]propan-2-ol (0.144 g) y trietilamina (0.7 mL)
 en DCM (2 mL) antes de agitar durante la noche. La mezcla de reacción fue
 concentrada *in vacuo* y se redisolvió en acetonitrilo/agua 9:1 (4 mL) antes de
 ser sometida a RPHPLC (Novapak, gradiente de 0.1% de acetato de
 amonio/acetonitrilo 95% a 50%) para producir un sólido blanco (0.028 g).

30

Tiempo de Retención: 1.46 min (HPLC analítica de fase reversa
 (Hewlett Packard Series 1100): Columna Waters "Symmetry" C8 3.5µm;
 columna de 4.6 x 50mm gradiente de 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo
 75% a 5% en 3 min; flujo 2mL/min).

35

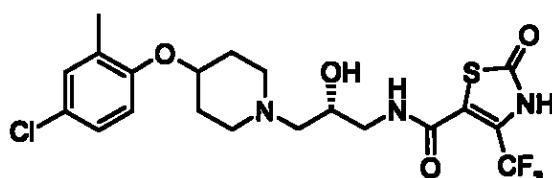
El compuesto del título tiene un pKa 7.5 (medido usando el Método B).

MS (ES+ve) 591/593 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (CD₃OD) 1.88 - 2.04 (2H, m), 2.05 - 2.19 (2H, m), 2.82 (3H, s), 2.97 (1H, t), 3.10 (1H, d), 3.14 - 3.41 (4H, m), 4.05 - 4.14 (1H, m), 4.55 - 4.62 (1H, m), 6.87 (1H, dd), 7.12 (1H, d), 7.32 (1H, d), 2 resonancias oscurecidas.

Ejemplo 22

N-[(2*R*)-3-[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxamida



Preparada como el Ejemplo 4 a partir de (2*R*)-1-amino-3-[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-piperidin-1-il]propan-2-ol [WO2003068743(A1)] para dar un sólido blando (0.046 g).

Tiempo de Retención: 1.37 min (HPLC analítica de fase reversa (Hewlett Packard Series 1100): Columna Waters "Symmetry" C8 3.5μm; columna de 4.6 x 50mm gradiente de 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo 75% a 5% en 3 min; flujo 2mL/min).

El compuesto del título tiene pKa 6.1 (calculado usando ACD).

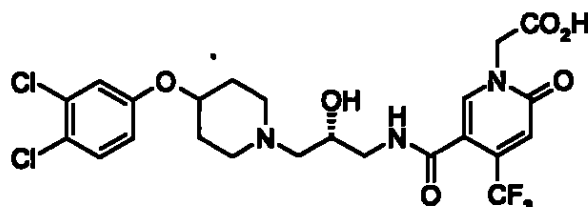
MS (ES+ve) 494/496 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (CD₃OD) 1.97 - 2.10 (2H, m), 2.11 - 2.21 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.93 (1H, dd), 3.02 (1H, dd), 3.08 - 3.21 (2H, m), 3.21 - 3.30 (2H, m), 3.33 - 3.42 (2H, m), 4.06 - 4.13 (1H, m), 4.57 - 4.63 (1H, m), 6.92 (1H, d), 7.11 (1H, dd), 7.15 (1H, d).

Ejemplo 23

Ácido [5-(((2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxi-
propil)amino)carbonil]-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il]acético

5



Paso 1: Ácido 1-(2-metoxi-2-oxoetil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico

10

A una suspensión agitada de ácido 6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (0.207 g) y carbonato de potasio (0.553 g) en metanol (5 mL) se le agregó bromoacetato de metilo (0.104 mL) a temperatura ambiente. Después de 16 h, la reacción no estaba completa, entonces se agregó bromoacetato de metilo adicional (0.15 mL). Después de 16 h adicionales, la mezcla fue concentrada *in vacuo* antes de la adición de ácido clorhídrico acuoso 1N (30 mL) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 25 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y concentró *in vacuo* para dejar un sólido blanco (300 mg).

20

MS (ES-ve) 278 [M-H]⁻

RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 3.70 (3H, s), 4.88 (2H, s), 6.91 (1H, d), 8.68 (1H, d), 13.25 (1H, br s).

Paso 2: Metil [5-(((2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxi-
propil)amino)carbonil]-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il]acetato

Una solución agitada de ácido 1-(2-metoxi-2-oxoetil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (0.140 g) en cloruro de tionilo (4 mL) se calentó a reflujo por 2 h. Se removió el cloruro de tionilo de la solución enfriada *in vacuo*. El residuo se disolvió en THF (4 mL) y esta solución se agregó por gotas a temperatura ambiente a una solución de (2*R*)-1-amino-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]propan-2-ol (0.144 g) y

30

triethylamina (0.7 mL) en DCM (2 mL) antes de agitar durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y se usó directamente en el paso siguiente.

- 5 **Paso 3:** Ácido [5-[[[(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxi-*propil*amino)carbonil]-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il]acético

- Una solución de metil [5-[[[(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxi-*propil*amino)carbonil]-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il]acetato
 10 (0.1 g) e hidróxido de litio (0.022 g) en THF (3 mL) y agua (1 mL) se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y se redisolvió en acetonitrilo/agua 9:1 (4 mL), y se acidificó hasta pH 5 con ácido acético antes de ser sometida a HPLC de fase reversa (Novapak, gradiente de 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo 95% a 50%)
 15 para dar un sólido blanco (0.032 g).

- Tiempo de Retención: 1.29 min (HPLC analítica de fase reversa (Hewlett Packard Series 1100): Columna Waters "Symmetry" C8 3.5µm; columna 4.6 x 50mm gradiente de 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo
 20 75% a 5% en 3 min; flujo 2mL/min).

El compuesto del título tiene pKa 3.6 (calculado usando ACD).

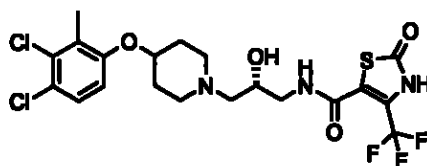
MS (ES+ve) 566/568 [M+H]⁺

- RMN ¹H δ (CD₃OD) 1.97 - 2.07 (2H, m), 2.08 - 2.23 (2H, m), 2.93 (1H, dd), 3.03 (1H, dd), 3.06 - 3.16 (2H, m), 3.21 - 3.29 (2H, m), 3.36 (1H, dd),
 25 3.45 (1H, dd), 4.08 - 4.15 (1H, m), 4.58 (2H, d), 4.59 - 4.65 (1H, m), 6.85 (1H, s); 6.95 (1H, dd), 7.19 (1H, d), 7.41 (1H, d), 8.07 (1H, s).

Ejemplo 24

30

N-[(2*R*)-3-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxi-*propil*]-2-oxo-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó como el Ejemplo 4 y se obtuvo como un sólido blanco (0.10 g).

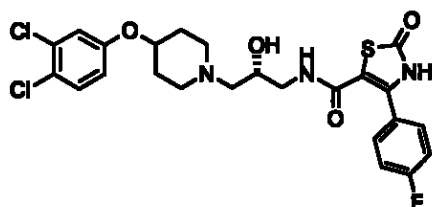
- 5 El compuesto del título tiene pKa 6.1 (calculado usando ACD).
 MS (APCI+ve) 528/530 [M+H]⁺
 RMN ¹H δ (CD₃OD) 1.87 - 2.02 (2H, m), 2.02 - 2.21 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.79 - 2.97 (2H, m), 2.97 - 3.20 (2H, m), 3.22 - 3.33 (4H, m), 4.00 (1H, td), 4.54 (1H, s), 6.87 (1H, d), 7.21 (1H, dd).

10

Ejemplo 25

N-[(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil]-4-(4-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxamida

15



Paso 1: Metil 4-(4-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxilato

- 20 Preparado de acuerdo con *J.Het.Chem.* 22, 1985, 1621-30 usando metil (2*E*)-3-amino-3-(4-fluorofenil)acrilato [*Angew. Chem.* 2003, 42(8), 913-6]. Obtenido como un sólido amarillo (3.67 g).

- 25 Tiempo de Retención: 2.62 min (HPLC analítica de fase reversa (Hewlett Packard Series 1100): Columna Waters "Symmetry" C8 3.5μm; columna 4.6 x 50mm gradiente 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo 95% a 50% en 3 min; flujo 2mL/min).

MS (ES-ve) 252 [M-H]⁻

- 30 Paso 2: Ácido 4-(4-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxílico

Preparado como el Ejemplo 4. Obtenido como un sólido amarillo pálido (0.38 g).

MS (ES+ve) 240 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 7.24 - 7.33 (2H, m), 7.57 - 7.64 (2H, m), 12.10 (1H, s).

5

Paso 3: *N*-{[(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil]-4-(4-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxamida

Preparada como el Ejemplo 4. Obtenida como un sólido blanco (0.06 g).

10

El compuesto del título tiene un pKa 7.4 (medido usando el Método B).

MS (APCI+ve) 538/540 [M+H]⁺

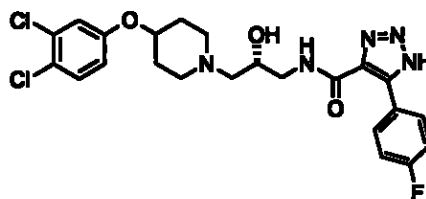
RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 1.51 - 1.63 (2H, m), 1.83 - 1.93 (2H, m), 2.15 - 2.29 (4H, m), 2.59 - 2.71 (2H, m), 2.97 - 3.04 (1H, m), 3.15 - 3.21 (1H, m), 3.60 (1H, quinteto), 4.42 (1H, septeto), 4.60 (1H, s), 6.98 (1H, dd), 7.25 (1H, d), 7.26 - 7.34 (3H, m), 7.49 (1H, d), 7.56 (2H, q).

15

Ejemplo 26

20

N-{[(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil]-5-(4-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida



25

Paso 1: Metil 5-(4-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato

Se agregó sodio (0.25 g) gradualmente a etanol absoluto seco (4.6 mL). Se adicionó metil 3-(4-fluorofenil)-3-oxopropanoato (1.44 g) seguido por azida de 4-metoxibencilo. La mezcla se calentó a reflujo por 18 h y luego se enfrió y concentró *in vacuo*. La mezcla fue vertida en agua hielo y se acidificó con ácido clorhídrico diluido. El precipitado resultante fue filtrado para dar un sólido amarillo. Este se calentó a 65 °C en ácido trifluoroacético

30

(8 mL) por 8 h. La mezcla fue concentrada *in vacuo* y azeotropada con tolueno y luego tratada con acetato de etilo y filtrada para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.5 g). Usado sin purificación adicional.

5 **Paso 2:** Ácido 5-(4-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico

Preparado como el Ejemplo 8. Obtenido como un sólido blanco.

10 Tiempo de Retención: 0.87 min (HPLC analítica de fase reversa (Hewlett Packard Series 1100): Columna Waters "Symmetry" C8 3.5µm; columna 4.6 x 50mm gradiente de 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo 95% a 50% en 3 min; flujo 2mL/min).

MS (ES-ve) 206 [M-H]⁻

15 **Paso 3:** *N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxipropil}-5-(4-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida

Preparada como el Ejemplo 8. Obtenida como un sólido blanco (0.10 g).

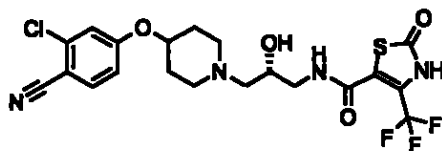
20 El compuesto del título tiene un pKa 6.1 (medido usando el Método B).

MS (APCI+ve) 508/510 [M+H]⁺

25 RMN ¹H δ (DMSO-*d*₆) 1.59 - 1.70 (2H, m), 1.87 - 1.97 (2H, m), 2.28 - 2.46 (4H, m), 2.67 - 2.82 (2H, m), 3.24 - 3.41 (2H, m), 3.81 (1H, quinteto), 4.45 (1H, septeto), 4.86 (1H, s), 6.98 (1H, dd), 7.26 (1H, t), 7.29 (2H, tt), 7.49 (1H, d), 7.99 - 8.04 (2H, m), 8.44 (1H, t).

Ejemplo 27

30 *N*-{(2*R*)-3-[4-(3-cloro-4-cianofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxipropil}-2-oxo-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxamida



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (0.07 g).

El compuesto del título tiene pKa 6.1 (calculado usando ACD).

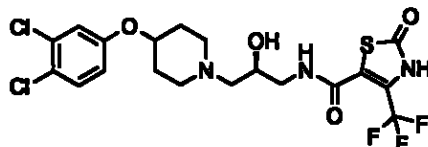
MS (APCI+ve) 505/507 [M+H]⁺

5 RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 1.69 - 1.82 (2H, m), 1.95 - 2.06 (2H, m), 2.51 - 2.67 (4H, m), 2.87 - 2.95 (2H, m), 3.15 - 3.29 (2H, m), 3.80 (1H, quinteto), 4.65 (1H, septeto), 7.10 (1H, dd), 7.30 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.79 (1H, d).

Ejemplo 28

10

N-{[(2*S*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxamida



15

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (0.14 g).

El compuesto del título tiene pKa 6.1 (calculado usando ACD).

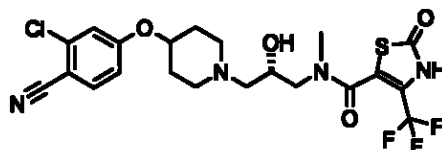
MS (APCI+ve) 514/516(M+H)⁺

20 RMN ¹H δ (DMSO-d₆ 90 °C) 1.69 - 1.82 (2H, m), 1.92 - 2.06 (2H, m), 2.52 - 2.75 (4H, m), 2.88 - 3.13 (2H, m), 3.83 (1H, quinteto), 4.50 (1H, septeto), 6.98 (1H, dd), 7.23 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.53 (1H, s).

Ejemplo 29

25

N-{[(2*S*)-3-[4-(3-cloro-4-cianofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil]-*N*-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxamida



30

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (0.13 g).

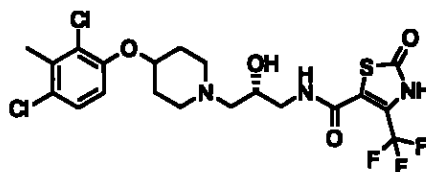
El compuesto del título tiene pKa 6.3 (calculado usando ACD).

MS (APCI+ve) 519/521 $[M+H]^+$

RMN 1H δ (DMSO- d_6 90 °C) 1.65 - 1.79 (2H, m), 1.91 - 2.03 (2H, m), 2.35 - 2.59 (4H oscurecido, m), 2.80 - 2.89 (2H oscurecido, m), 3.00 (3H oscurecido, s), 3.23 (1H, dd), 3.53 (1H, dd), 3.90 (1H, quinteto), 4.62 (1H, septeto), 7.09 (1H, dd), 7.30 (1H, d), 7.79 (1H, d).

Ejemplo 30

10 *N-((2R)-3-[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxipropil)-2-oxo-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxamida*



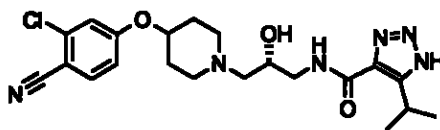
15 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (0.08 g).
El compuesto del título tiene pKa 6.1 (calculado usando ACD).

MS (APCI+ve) 528/530 $[M+H]^+$

20 RMN 1H δ (DMSO- d_6) 1.74 - 1.87 (2H, m), 1.93 - 2.05 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.51 - 2.72 (4H, m), 2.88 - 2.98 (2H, m), 3.14 - 3.30 (2H, m), 3.82 (1H, quinteto), 4.52 (1H, septeto), 7.07 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.54 (1H, s).

Ejemplo 31

25 *N-((2R)-3-[4-(3-cloro-4-cianofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxipropil)-5-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida*



30 Paso 1: Etil 5-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato

Preparado como el Ejemplo 8 usando etil 4-metilo-3-oxopentanoato.
Usado sin purificación.

Paso 2: Ácido 5-iso-propil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico

5

Preparado como el Ejemplo 8 para dar un sólido oleoso color ámbar.

MS (ES+ve) 156 [M+H]⁺

Tiempo de Retención: 0.49 min (HPLC analítica de fase reversa (Hewlett Packard Series 1100): Columna Waters "Symmetry" C8 3.5µm; columna 4.6 x 50mm gradiente de 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo 95% a 50% en 3 min; flujo 2mL/min).

10

Paso 3: *N*-{[(2*R*)-3-[4-(3-cloro-4-cianofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxipropil]-5-isopropil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida

15

El compuesto del título se preparó como el Ejemplo 8 y se obtuvo como un sólido blanco (0.04 g).

El compuesto del título tiene pKa 7.3 (calculado usando ACD).

20

MS (APCI+ve) 447/449 [M+H]⁺

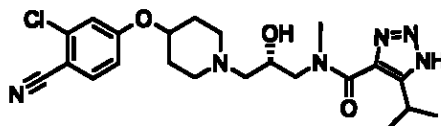
RMN ¹H δ (DMSO-d₆ 90 °C) 1.25 (6H, d), 1.64 - 1.74 (2H, m), 1.89 - 1.99 (2H, m), 2.30 - 2.43 (4H, m), 2.68 - 2.79 (2H, m), 3.29 (1H, dt), 3.39 (1H, dt), 3.65 (1H, septeto), 3.78 (1H, quinteto), 4.57 (1H, septeto), 4.58 (1H, s), 7.08 (1H, dd), 7.28 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.96 (1H, s).

25

Ejemplo 32

N-{[(2*S*)-3-[4-(3-cloro-4-cianofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxipropil]-5-isopropil-*N*-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida

30



El compuesto del título se preparó como el Ejemplo 8 y se obtuvo como un sólido blanco (0.03g).

35

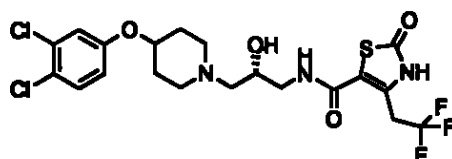
El compuesto del título tiene pKa 8.0 (calculado usando ACD).

MS (APCI+ve) 461/463 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 1.22 (6H, d), 1.54 - 1.70 (2H, m), 1.83 - 1.95 (2H, m), 2.19 - 2.39 (4H, m), 2.56 - 2.76 (2H, m), 3.09 (3H, s), 3.18 - 3.35 (2H, m), 3.68 (1H, dd), 3.87 (1H, s), 4.54 (1H, s), 7.07 (1H, dd), 7.26 (1H, s), 7.78 (1H, d).

Ejemplo 33

10 *N*-[(2*R*)-3-[4-(3,4-ciclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxipropil]-2-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxamida



15 **Paso 1:** Bencil 5,5,5-trifluoro-3-oxopentanoato

Se trató ácido 3,3,3-trifluoropropanóico (5 g) en THF seco (50 mL) con *N,N*-carbonildiimidazol (7.6 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 h. Se agregaron 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (5.63 g) y trietilamina (5.4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 h. Se agregó solución de hidrógeno sulfato de potasio acuoso (10% p/v) y la mezcla se extrajo con dietil éter. La capa orgánica fue separada y lavada con agua, luego salmuera, y secada sobre sulfato de sodio y filtrada. El solvente fue concentrado *in vacuo* para dar un sólido amarillo pálido. Se agregó tolueno, seguido por alcohol bencílico. La mezcla se calentó a 80 °C por 6 h y luego fue concentrado *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía flash (eluyente de acetato de etilo / isohexano 5:95) produjo el compuesto del título como un sólido beige (3.1 g).

30 MS (ES-ve) 259 [M-H]⁻

RMN ¹H δ (CDCl₃) 3.41 (2H, q), 3.58 (2H, s), 5.19 (2H, s), 7.30 - 7.42 (5H, m).

Paso 2: Bencil (2E)-3-amino-5,5,5-trifluoropent-2-enoato

Se trató bencil 5,5,5-trifluoro-3-oxopentanoato (2.1 g) en ethanol (15 mL) con acetato de amonio (2 g). La mezcla se calentó a 80 °C por 18 h y luego fue concentrada *in vacuo*. Se agregaron agua y DCM. La fase orgánica fue separada y lavada con solución de bicarbonato de sodio y agua y luego secada sobre sulfato de sodio y filtrada. El solvente fue concentrado *in vacuo* para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (0.71 g).

Tiempo de Retención: 3.34 min (HPLC analítica de fase reversa (Hewlett Packard Series 1100): Columna Waters "Symmetry" C8 3.5µm; columna 4.6 x 50mm gradiente de 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo 95% a 50% en 3 min; flujo 2mL/min).

MS 258 [M-H]⁻ (ES⁻).

RMN ¹H δ (CDCl₃) 3.41 (2H, q), 3.58 (2H, s), 5.19 (2H, s), 7.30 - 7.42 (5H, m).

Paso 3: Bencil 2-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxilato

Preparado de acuerdo con *J.Het.Chem.* 22, 1985, 1621-30 usando bencil (2E)-3-amino-5,5,5-trifluoropent-2-enoato. Obtenido como un sólido amarillo pálido (0.61 g).

Tiempo de Retención: 3.10 min (HPLC analítica de fase reversa (Hewlett Packard Series 1100): Columna Waters "Symmetry" C8 3.5µm; columna 4.6 x 50mm gradiente de 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo 75% a 5% en 3 min; flujo 2mL/min).

MS 318 (ES+ve) [M+H]⁺

RMN ¹H δ (CDCl₃) 3.93 (2H, q), 5.28 (2H, s), 7.33 - 7.42 (5H, m), 9.47 (1H, s).

Paso 4: Ácido 2-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se trató bencil 2-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxilato (0.6 g) en ethanol con 5% de paladio sobre carbono y se hidrogenó a 3 bar por 8 días. Después de la filtración, el solvente fue evaporado para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (0.15 g).

Tiempo de Retención: 0.37 min (HPLC analítica de fase reversa (Hewlett Packard Series 1100): columna Waters "Symmetry" C8 3.5µm; columna 4.6 x 50mm gradient de 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo 95% a 50% en 3 min; flujo 2mL/min).

MS (ES-ve) 226 [M-H]⁻

Paso 5: *N*-((2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil]-2-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxamida

Preparada como el Ejemplo 4. Obtenida como un sólido blanco (0.12g).

20

El compuesto del título tiene un pKa 6.6 (medido usando el Método B).

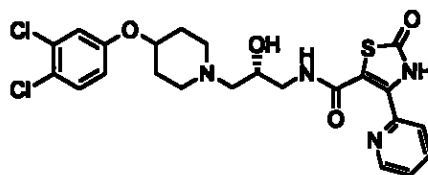
MS (APCI+ve) 528/530 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 1.56 - 1.68 (2H, m), 1.86 - 1.96 (2H, m), 2.23 - 2.39 (4H, m), 2.65 - 2.79 (2H, m), 3.09 - 3.27 (2H, m), 3.73 (1H, quinteto), 3.97 (2H, q), 4.44 (1H, septeto), 4.75 (1H, s), 6.98 (1H, dd), 7.26 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.81 (1H, t).

30

Ejemplo 34

N-((2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil]-2-oxo-4-piridin-2-il-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxamida



Paso 1: Etil (2E)-3-amino-3-piridin-2-il acrilato

Preparada como el Ejemplo 33 Paso 2 usando etil 3-oxo-3-piridin-2-ilpropanoato para dar el compuesto del título como un aceite café (2.5 g).

Tiempo de Retención: 2.92 min (HPLC analítica de fase reversa (Hewlett Packard Series 1100): Columna Waters "Symmetry" C8 3.5µm; columna 4.6 x 50mm gradiente de 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo 95% a 50% en 3 min; flujo 2mL/min).

RMN ¹H δ (CDCl₃) 1.32 (3H, t), 4.21 (2H, q), 5.34 (1H, s), 7.34 (1H, ddd), 7.75 (2H, td), 8.63 (1H, dt).

Paso 2: Etil 2-oxo-4-piridin-2-il-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxilato

Preparado de acuerdo con *J.Het.Chem.* 22, 1985, 1621-30.

MS (ES+ve) 251 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 1.08 (3H, t), 4.09 (2H, q), 7.51 (1H, ddd), 7.82 (1H, dt), 7.92 (1H, td), 8.67 (1H, dq), 12.32 (1H, s).

Paso 3: Ácido 2-oxo-4-piridin-2-il-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxílico

Preparado como el Ejemplo 4 para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

Tiempo de Retención: 0.49 min (HPLC analítica de fase reversa (Hewlett Packard Series 1100): Columna Waters "Symmetry" C8 3.5µm; columna 4.6 x 50mm gradiente de 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo 95% a 50% en 3 min; flujo 2mL/min).

MS (ES+ve) 223 [M+H]⁺

Paso 4: *N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil}-2-oxo-4-piridin-2-il-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxamida

Preparada como el Ejemplo 15, Paso 2 para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0.032 g).

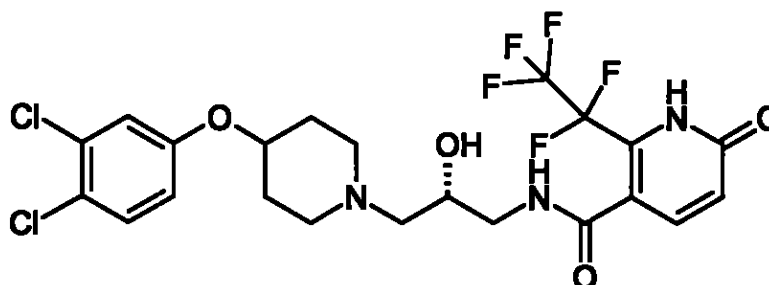
El compuesto del título tiene pKa 7.1 (calculado usando ACD).

MS (APCI+ve) 523/525(M+H)⁺

RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 1.52 - 1.65 (2H, m), 1.82 - 1.94 (2H, m), 2.20 - 2.34 (4H, m), 2.61 - 2.73 (2H, m), 3.05 - 3.17 (1H, m), 3.42 (1H, dt), 3.72 (1H, quinteto), 4.42 (1H, septeto), 4.83 (1H, s), 6.97 (1H, dd), 7.25 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.56 (1H, dd), 7.85 (1H, d), 8.04 (1H, td), 8.71 (1H, d), 10.85 (1H, s), 11.96 (1H, s).

Ejemplo 35

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil}-6-oxo-2-(pentafluoroetil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida



Paso 1: Etil 6-oxo-2-(pentafluoroetil)-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato

Una suspensión de acrilamida (4.11 g), 4,4,5,5,5-pentafluoro-3-oxopentanoato de etilo (16.5 g) y ácido *p*-toluensulfónico (0.120 g) en clorobenceno (40 mL) fue sonicado por 30 minutos luego se calentó mediante irradiación de microondas (150W, 120 °C) por 3 h. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y sometida a cromatografía flash de columna (eluyente acetato de etilo/isohexano 1:3) para dar un sólido incoloro (0.697 g).

MS (ES-ve) 286 [M-H]⁺

RMN ¹H δ (CDCl₃) 7.13 (s, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 2H), 2.62 - 2.57 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

5

Paso 2: Etil 6-oxo-2-(pentafluoroetil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato

Una suspensión de etil 6-oxo-2-(pentafluoroetil)-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato (0.690 g) y *N*-bromosuccinimida (0.427 g) en tetracloruro de carbono (5 mL) se calentó a 80 °C por 20 h. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y sometida a cromatografía flash de columna (eluyente acetato de etilo/isohexano 1:3) para dar un sólido incoloro (0.30 g).

15 MS (ES-ve) 284 [M-H]⁺

RMN ¹H δ (CDCl₃) 1.36 (3H, t), 4.37 (2H, q), 6.93 (1H, d), 7.90 (1H, d).

Paso 3: Ácido 6-oxo-2-(pentafluoroetil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico

20 Una suspensión de etil 6-oxo-2-(pentafluoroetil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (0.300 g) en ácido clorhídrico concentrado (10 mL) se calentó a reflujo por 20 h. La mezcla de reacción fue enfriada y un sólido incoloro fue filtrado (0.30 g).

25 MS (ES-ve) 256 [M-H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO-*d*₆) 6.98 (1H, d), 8.04 (1H, d), 12.03 (1H, s).

Paso 4: *N*-{[(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil]-6-oxo-2-(pentafluoroetil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

30

Una solución agitada de ácido 6-oxo-2-(pentafluoroetil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (0.105 g) en cloruro de tionilo (5 mL) se calentó a reflujo por 3 h. El cloruro de tionilo fue removido de la solución enfriada *in vacuo*. El residuo se disolvió en THF (4 mL) y esta solución se agregó por gotas a temperatura ambiente a una solución de (2*R*)-1-amino-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]propan-2-ol (0.130 g) y trietilamina (0.4 mL) en

35

DCM (5 mL) antes de agitar durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y redisoluelta en acetonitrilo/agua 9:1 (4 mL) antes de someterla a RPHPLC (gradiente de 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo 95% a 50%) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (125mg).

5

El compuesto del título tiene pKa 6.3 (calculado usando ACD).

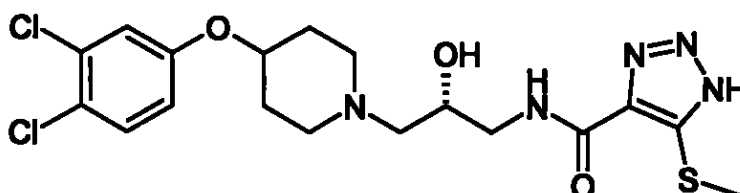
MS (ES+ve) 558/560 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (CD₃OD) 1.69 - 1.79 (2H, m), 1.90 - 1.99 (2H, m), 2.48 - 2.60 (4H, m), 2.81 - 2.91 (2H, m), 3.26 (1H, dd), 3.35 (1H, dd), 3.87 - 3.93 (1H, m), 4.34 - 4.39 (1H, m), 6.77 (1H, d), 6.81 (1H, dd), 7.02 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.64 (1H, d).

10

Ejemplo 36

15 *N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil}-5-(metiltio)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida



20 A una suspensión agitada de ácido 5-(metiltio)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico [*J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* 1982, 627] (0.085 g) en DCM (2 mL) se le agregó cloruro de oxalilo (0.09 mL) luego DMF (1 gota). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y el residuo se disolvió en THF (2 mL) y esta
25 solución se agregó por gotas a temperatura ambiente a una solución de (2*R*)-1-amino-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]propan-2-ol (0.169 g) y trietilamina (0.22 mL) en DCM (5 mL). Después de ser agitada por 1 h, la mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y redisoluelta en metanol (4 mL) antes de ser sometida a RPHPLC (gradiente de 0.1% de acetato de
30 amonio/acetonitrilo 95% a 50%) para dar un sólido blanco (0.091 g).

El compuesto del título tiene un pKa 5.5 (medido usando el Método B).

MS (ES+ve) 460/462 [M+H]⁺

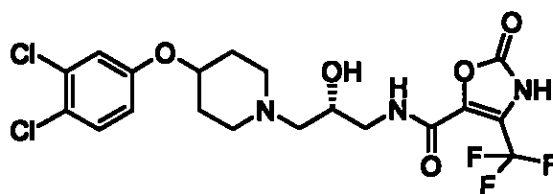
RMN ¹H δ (CD₃OD) 1.76 - 1.88 (2H, m), 1.93 - 2.06 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.63 - 2.77 (4H, m), 2.92 - 3.04 (2H, m), 3.35 (2H, t), 3.91 - 3.99 (1H, m), 4.38 - 4.46 (1H, m), 6.82 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 7.30 (1H, d).

5

Ejemplo 37

N-[(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1,3-oxazol-5-carboxamida

10



Se trató etil 2-oxo-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1,3-oxazol-5-carboxilato (0.3 g) [EP 0 027 020 A1] con una solución de hidróxido de litio disuelto en THF/ agua 3:1 (6 mL), y se calentó a 50 °C por 1 h. La mezcla de reacción fue dividida entre agua (10 mL) y acetato de etilo (10 mL). La fase acuosa fue acidificada hasta pH 3 usando ácido clorhídrico diluido, seguido por la extracción con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los orgánicos fueron combinados y lavados con agua (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL), luego secados (Na₂SO₄), filtrados, y concentrados *in vacuo* para dejar el ácido como un sólido blanco opaco (0.175 g). La purificación se llevó a cabo sobre resina de amina mediante lavado con metanol para remover impurezas, seguido por ácido fórmico al 5% en metanol para aislar el producto.

Una solución agitada de ácido 2-oxo-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1,3-oxazol-5-carboxílico (0.032 g) en cloruro de tionilo (4 mL) fue calentada a reflujo por 2 h. El exceso de cloruro de tionilo fue removido de la solución enfriada *in vacuo*. El residuo se disolvió en THF (2 mL) y esta solución se agregó por gotas a temperatura ambiente a una solución de (2*R*)-1-amino-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]propan-2-ol (0.051 g) y trietilamina (0.24 mL) en DCM (1 mL) antes de ser agitada durante la noche.

La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo*, y el residuo fue redisoluelto en acetonitrilo que contiene 2-3 gotas de agua, metanol y ácido

acético cada uno, antes que fuera sometida a RPHPLC Novapak (gradiente de 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo 95 % a 50 %), seguida por elusión de fase normal con mezcla 3/17 de NH₃ 7N en metanol/ diclorometano. Esto produjo el producto deseado como un sólido amarillo (0.016 g).

5

El compuesto del título tiene pKa 5.8 (calculado usando ACD).

MS (ES-ve) 498/496 [M-H]⁻

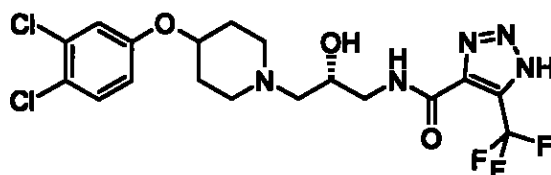
RMN ¹H δ (CD₃OD) 1.77 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 2.94 - 2.91 (m, 1H), 3.02 - 2.98 (m, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 3H), 3.42 - 3.36 (m, 3H), 3.74 - 3.69 (m, 1H), 4.62 (quinteto, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.95 (dd, 2.8 Hz, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.40 (d, 1H).

10

Ejemplo 38

15

N-[(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxipropil]-5-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



20

Paso 1: Ácido 5-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico.

25

Se agitó etilo 5-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato (0.312 g) en hidróxido de sodio N (3.8 mL) y se calentó bajo reflujo por 90 min. La solución enfriada fue acidificada con ácido clorhídrico acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos fueron lavados con salmuera, luego secados y evaporados para dejar un sólido incoloro (0.226 g).

MS (ES-ve) 180 [M-H]⁻

30

Paso 2: *N*-[(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxipropil]-5-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

Preparada mediante el método del Ejemplo 8 para dar el compuesto del título (0.113 g).

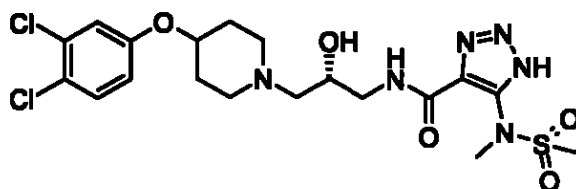
El compuesto del título tiene un pKa 4.0 (medido usando el Método B).

MS (APCI+ve) 482/484/486 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (CD₃OD) 2.04 (4H, m), 2.99 (1H, m), 3.13 (3H, m), 3.32 (2H, m), 3.39 (2H, m), 4.10 (1H, m), 4.58 (1H, m), 6.88 (1H, dd), 7.13 (1H, d), 7.34 (1H, d).

Ejemplo 39

10 *N*-{[(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxipropil]-5-[metil(metilsulfonil)amino]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



15 **Paso 1:** Etil 5-amino-1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato

Se agregó cianoacetato de etilo (1.96 mL) a una solución de etóxido de sodio, preparado a partir de sodio (0.423 g) y etanol (45 mL), y la solución se agitó por 30 min. Se agregó por gotas una solución de 4-metoxibencilazida (3.0 g) en etanol (5 mL) y la mezcla se calentó a por 5 h. La mezcla enfriada fue vertida en agua y acidificada con ácido clorhídrico diluido luego extraída con acetato de etilo. Los extractos fueron lavados con agua, salmuera y evaporados. La purificación mediante cromatografía flash (acetato de etilo/ diclorometano 1:9 luego 15:85) produjo el producto como un sólido amarillo pálido (0.85 g).

MS (APCI-ve) 275 [M-H]⁺

Paso 2: Ácido 1-(4-metoxibencil)-5-[(metilsulfonil)amino]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico

30

Etil 5-amino-1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato (0.85 g) y cloruro de metano sulfonilo (0.72 mL) se agitaron en piridina (20 mL) por 4 d. Se agregó cloruro de metano sulfonilo adicional (0.72 mL) y se continuó la agitación por 24 h. Se agregó cloruro de metano sulfonilo adicional (0.5 mL)

y se continuó la agitación por 24 h. La mezcla fue concentrada *in vacuo*. El residuo fue suspendido en ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos fueron lavados con ácido clorhídrico diluido y agua luego fueron evaporados. El residuo fue recuperado en etanol (70 mL) y solución de hidróxido de sodio 2M (70 mL) y se agitó por 18h. La mezcla fue concentrada a aproximadamente la mitad del volumen y acidificada con ácido clorhídrico diluido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos fueron lavados con agua y salmuera, luego se secaron y evaporaron para dejar un sólido blanco (0.90 g).

10

RMN ^1H δ (CD_3OD) 3.15 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.63 (2H, s), 6.92 (2H, d), 7.32 (2H, d).

Paso 3: Metil 1-(4-metoxibencil)-5-[metil(metilsulfonil)amino]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato

15

Se agitaron ácido 1-(4-metoxibencil)-5-[(metilsulfonil)amino]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico (0.9 g) y carbonato de potasio (1.15 g) en DMF seco (10 mL). Se agregó yorudo de metilo (0.83 mL) y la mezcla se agitó por 5 h. La mezcla fue vertida en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos fueron lavados con ácido clorhídrico diluido, agua y salmuera luego secados y evaporados. La purificación mediante cromatografía flash (acetato de etilo/ DCM 1:9) produjo el compuesto del subtítulo como un sólido café (0.54 g).

20

MS (APCI+ve) 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25

Paso 4: Metil 5-[metil(metilsulfonil)amino]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato

30

Se agitó metil 1-(4-metoxibencil)-5-[metil(metilsulfonil)amino]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato (0.54 g) en ácido trifluoroacético (5 mL) a 60 °C por 6 h. La mezcla fue evaporada y el residuo fue co-evaporado con tolueno. La purificación mediante chromatography flash (metanol/ DCM 1:49) produjo el compuesto del subtítulo como una goma (0.36 g).

MS (APCI+ve) 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$

35

Paso 5: Ácido 5-[metil(metilsulfonil)amino]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico

Se agitó metil 5-[metil(metilsulfonil)amino]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato (0.36 g) en THF (5 mL) con solución de hidróxido de sodio acuoso 2N (1.7 mL) por 18 h. La mezcla fue concentrada *in vacuo*. Al residuo acuoso se le agregó ácido acético diluido y este se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 mL). Los extractos fueron lavados con agua y salmuera luego secados y evaporados para dejar el compuesto del subtítulo (0.07 g).

10 MS (APCI-ve) 219 [M-H]⁻

Paso 6: *N*-[(2*R*)-3-[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil]-5-[metil(metilsulfonil)amino]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

15 Preparada usando ácido 5-[metil(metilsulfonil)amino]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico (0.07 g) mediante el método del Ejemplo 8 para dar el compuesto del título (0.25 g).

El compuesto del título tiene pKa 4.2 (calculado usando ACD).

20 MS (APCI-ve) 519 [M-H]⁻

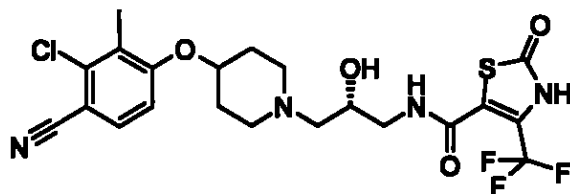
RMN ¹H δ (CD₃OD) 1.95-2.06 (2H, m), 2.08-2.22 (2H, m), 2.94 (1H, m), 3.01 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.07-3.15 (1H, m), 3.18-3.29 (3H, m), 3.33 (3H, s), 3.49 (2H, d), 4.12 (1H, m), 4.60 (1H, m), 6.94 (1H, dd), 7.18 (1H, d), 7.41 (1H, d).

25

Ejemplo 40

N-[(2*R*)-3-[4-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxamida.

30



Paso 1: 2-cloro-4-hidroxi-3-metilbenzonitrilo

Una solución agitada de 4-bromo-3-cloro-2-metilfenol (0.427 g), cianuro de zinc (0.271 g), y tetrakis[trifenilfosfina]paladio (0.056 g) en *N*-metil-2-pirrolidinona (5 mL) se calentó bajo irradiación de microondas (150 W) a 130 °C por 35 min. La mezcla de reacción fue filtrada a través de sulfato de magnesio anhidro, dividida entre acetato de etilo/ dietil éter 1:2 (15 mL) y agua (15 mL). La fase acuosa fue re-extraída con acetato de etilo/ dietil éter 1:2 (2 x 15 mL). Los orgánicos fueron combinados, lavados con agua (2 x 20 mL), secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados *in vacuo*. El compuesto fue purificado mediante cromatografía de columna usando acetato de etilo/ iso-hexano 1:9 como eluyente, para dar el producto deseado como un sólido color duranzo (174 mg, 54 %).

Tiempo de Retención: 1.60 min (HPLC analítica de fase reversa (Hewlett Packard Series 1100): Columna Waters "Symmetry" C8 3.5µm; columna 4.6 x 50mm gradiente de 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo 75% a 5% en 3 min; flujo 2mL/min).

MS (ES-ve) 166/168 [M-H]⁺

RMN ¹H δ (CD₃OD) 2.27 (s, 3H), 6.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H).

Paso 2: *ter*-butil 4-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenoxi)piperidin-1-carboxilato

25

Preparado de acuerdo con el método de la patente WO 0220484 A1.

Tiempo de Retención: 2.83 min (HPLC analítica de fase reversa (Hewlett Packard Series 1100): columna Waters "Symmetry" C8 3.5µm; columna 4.6 x 50mm gradiente de 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo 75% a 5% en 3 min; flujo 2mL/min).

30

RMN ¹H δ (CDCl₃) 1.48 (s, 9H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H)

35

Paso 3: 2-cloro-3-metil-4-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo

Preparado de acuerdo con la Preparación 1, Paso 2.

5 Tiempo de Retención: 1.17 min (HPLC analítica de fase reversa (Hewlett Packard Series 1100): columna Waters "Symmetry" C8 3.5µm; columna 4.6 x 50mm gradiente de 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo 75% a 5% en 3 min; flujo 2mL/min).

MS (ES+ve) 251/253 [M+H]⁺

10 RMN ¹H δ (CDCl₃) 1.80 - 1.70 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 6.79 (d, J ≈ 8.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H).

15 **Paso 4:** 4-({1-[(2R)-3-amino-2-hidroxipropil]piperidin-4-il}oxi)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

Preparado de acuerdo con la Preparación 1, Paso 3.

20 Tiempo de Retención: 1.20 min (HPLC analítica de fase reversa (Hewlett Packard Series 1100): Columna Waters "Symmetry" C8 3.5µm; columna 4.6 x 50mm gradiente de 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo 75% a 5% en 3 min; flujo 2mL/min).

MS (ES+ve) 324/326 [M+H]⁺

25 RMN ¹H δ (CDCl₃) 1.29 - 1.22 (m, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.46 - 2.33 (m, 3H), 2.67 - 2.59 (m, 3H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 3.73 - 3.66 (m, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H).

30 **Paso 5:** N-((2R)-3-[4-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxipropil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxamida

Preparado de acuerdo con el método para el Ejemplo 4.

35 Tiempo de Retención: 1.18 min (HPLC analítica de fase reversa (Hewlett Packard Series 1100): Columna Waters "Symmetry" C8 3.5µm; columna 4.6 x 50mm gradiente de 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo 75% a 5% en 3 min; flujo 2mL/min).

El compuesto del título tiene un pKa de 4.7 (medido usando el Método B) y pKa 6.1 (calculado usando ACD).

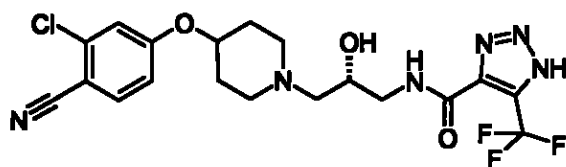
MS (ES+ve) 519/521 [M+H]⁺, (ES-ve) 517/519 [M-H]⁻

5 RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 1.81 - 1.91 (m, 2H), 2.02 - 2.10 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.54 - 2.70 (m, 4H), 2.88 - 2.95 (m, 2H), 3.24 - 3.31 (m, 1H), 3.34 - 3.41 (m, 1H), 3.87 (quintet, 1H), 4.63 - 4.69 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.54 - 7.64 (m, 1H), 7.68 (d, 1H).

10 Ejemplo 41

N-((2R)-3-[4-(3-cloro-4-cianofenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil)-5-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

15



Preparada mediante el método del Ejemplo 31 para dar el compuesto del título (0.64 g).

20

El compuesto del título tiene pKa 2.1 (calculado usando ACD).

MS (APCI+ve) 473/475 [M+H]⁺

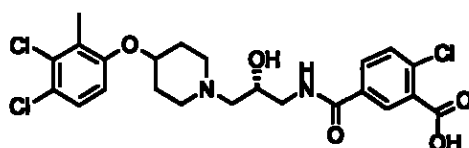
RMN ¹H δ (CD₃OD) 2.39-2.67 (4H, m), 3.44 (1H, m), 3.55-3.90 (6H, m), 3.84 (1H, m), 7.45 (1H, dd), 7.65 (1H, d), 8.08 (1H, d).

25

Ejemplo 42

Ácido 2-cloro-5-[[[(2R)-3-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil]amino]carbonil]benzóico

30



Paso 1: 3-*ter*-butil 1-metil 4-cloroisofталato

Se disolvió *ter*-butil 5-bromo-2-clorobenzoato (1.9 g) (WO2003095430) en metanol (18ml) con *N,N*-diisopropiletilamina (2 mL) y diclorobis(trifenilofosfina)-paladio(II) (0.134 g). La mezcla fue carbonilada a 85 °C por 12 h. La solución enfriada fue evaporada y purificada mediante cromatografía flash, eluyendo con acetato de etilo/isoheхano 5:95, para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (0.67 g).

10

RMN ¹H δ (CDCl₃) 1.62 (9H, s), 3.94 (3H, s), 7.49 (1H, dd), 8.02 (1H, dd), 8.35 (1H, d).

Paso 2: Ácido 3-(*ter*-butoxicarbonil)-4-clorobenzóico

15

Se trató 3-*ter*-butil 1-metil 4-cloroisofталato (0.37 g) en THF (5 mL) con hidróxido de litio (0.17 g) en agua (5 mL) y la mezcla se agitó por 18 h. El solvente fue evaporado. Se agregaron agua y acetato de etilo. El extracto acuoso fue separado y luego acidificado con ácido clorhídrico diluido. El producto se extrajo en acetato de etilo. La solución fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y el solvente fue evaporado para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (0.32 g).

20

Tiempo de Retención: 1.98 min (HPLC analítica de fase reversa (Hewlett Packard Series 1100): Columna Waters "Symmetry" C8 3.5µm; columna 4.6 x 50mm gradiente de 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo 95% a 50% en 3 min; flujo 2mL/min).

25

MS (ES-ve) 255 [M-H]⁻

30

RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 1.56 (9H, s), 7.69 (1H, d), 8.03 (1H, dd), 8.18 (1H, d).

35

Paso 3: *ter*-butil 2-cloro-5-[[[(2*R*)-3-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxipropil]amino)carbonil]benzoato

Preparado como para el Ejemplo 15, Paso 2 y el compuesto del
5 subtítulo se obtuvo como un aceite incoloro (0.14 g).

Tiempo de Retención: 2.93 min (HPLC analítica de fase reversa
(Hewlett Packard Series 1100): Columna Waters "Symmetry" C8 3.5μm;
columna 4.6 x 50mm gradiente de 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo
10 75% a 5% en 3 min; flujo 2mL/min).

MS (ES+ve) 571 [M+H]⁺

Paso 4: Ácido 2-cloro-5-[[[(2*R*)-3-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-
1-il]-2-hidroxipropil]amino)carbonil]benzóico

15

ter-butil 2-cloro-5-[[[(2*R*)-3-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]-
2-hidroxipropil]amino)carbonil]benzoato (0.14 g) en DCM (5 mL) se trató con
ácido trifluoroacético (1.5 mL) y la mezcla se agitó por 1.5 h. El solvente fue
evaporado. El producto fue purificado mediante RPHPLC (Symmetry, 0.1%
20 de acetato de amonio/acetonitrilo) para dar el compuesto del título como un
sólido blanco.(0.05g).

El compuesto del título tiene un pKa medido de 2.3, y un pKa
calculado de 2.6 (calculado usando ACD).

25 MS (APCI-ve) 513/517[M-H]⁻

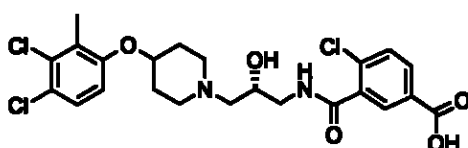
RMN ¹H δ (CD₃OD +NaOD) 1.79 - 1.91 (2H, m), 1.98 - 2.09 (2H, m),
2.34 (3H, s), 2.47 - 2.58 (2H, m), 2.52 (2H, d), 2.75 - 2.87 (2H, m), 3.43 (1H,
dd), 3.53 (1H, dd), 4.02 (1H, quintet), 4.44 - 4.53 (1H, m), 6.95 (1H, d), 7.31
(1H, d), 7.49 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 7.96 (1H, d).

30

Ejemplo 43

Ácido 4-cloro-3-[[[(2*R*)-3-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]-2-
hidroxipropil]amino)carbonil]benzóico

35



Paso 1: Metil 4-cloro-3-[(2R)-3-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil]amino)carbonil]benzoato

5

Preparado como para el Ejemplo 15, Paso 2 usando ácido 2-cloro-5-(metoxicarbonil)benzónico (FR2842805) y (2R)-1-amino-3-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]propan-2-ol y se obtuvo como un aceite incoloro (0.1 g).

10

Tiempo de Retención: 2.42 min (HPLC analítica de fase reversa (Hewlett Packard Series 1100): Columna Waters "Symmetry" C8 3.5µm; columna 4.6 x 50mm gradiente de 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo 75% a 5% en 3 min; flujo 2mL/min).

15

MS (ES-ve) 529/531 [M-H]⁻

Paso 2: Ácido 4-cloro-3-[(2R)-3-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil]amino)carbonil]benzónico

20

Preparado como para el Ejemplo 23, Paso 3 y se obtuvo como un sólido blanco (0.022 g).

El compuesto del título tiene pKa 3.7 (calculado usando ACD).

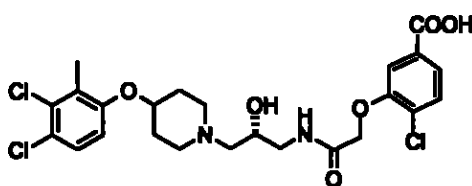
MS (APCI-ve) 513/517[M-H]⁻

RMN ¹H δ (CD₃OD) 1.78 - 1.89 (2H, m), 1.97 - 2.08 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.47 - 2.62 (4H, m), 2.79 - 2.90 (2H, m), 3.49 (2H, ddd), 4.03 (1H, quinteto), 4.46 (1H, septeto), 6.95 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.48 (1H, d), 8.00 (1H, dd), 8.06 (1H, d).

30

Ejemplo 44

Ácido 4-cloro-3-[2-((2R)-3-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil]amino)-2-oxoetoxi]benzónico



Paso 1: Metil 3-(2-*ter*-butoxi-2-oxoetoxi)-4-clorobenzoato

- 5 Se calentaron metil 4-cloro-3-hidroxibenzoato [*Chem. Pharm. Bull.* 1994,42(11),2365-9] (0.73 g), carbonato de cesio (1.27 g) y *ter* butilbromoacetato (0.58 mL) en DMF (6 mL) y se agitaron a 60 °C por 3 h. Se agregó agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. Los extractos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y el solvente fue evaporado.
- 10 El aceite resultante fue purificado mediante cromatografía flash, usando acetato de etilo/isohexano 1:10 como eluyente, para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (1.25 g).

RMN ¹H δ (CDCl₃) 1.49 (9H, s), 3.91 (3H, s), 4.66 (2H, s), 7.45 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.62 (1H, dd).

15

Paso 2: Ácido [2-cloro-5-(metoxicarbonil)fenoxi]acético

Preparado como el Ejemplo 42 Paso 4, para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco opaco (0.18 g).

20

RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 3.86 (3H, s), 4.93 (2H, s), 7.48 (1H, d), 7.56 (1H, dd), 7.62 (1H, d), 13.21 (1H, s).

MS (ES-ve) 243 [M-H]⁻

- 25 **Paso 3:** Metil 4-cloro-3-[2-(((2*R*)-3-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxipropil)amino)-2-oxoetoxi]benzoato

- Preparado como el Ejemplo 15 Paso 2 usando ácido [2-cloro-5-(metoxicarbonil)fenoxi]acético y (2*R*)-1-amino-3-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]propan-2-ol para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (0.084 g).
- 30

MS (ES+ve) 561/3 [M+H]⁺

Tiempo de Retención: 2.58 min (HPLC analítica de fase reversa (Hewlett Packard Series 1100): Columna Waters "Symmetry" C8 3.5µm; columna 4.6 x 50mm gradiente de 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo 75% a 5% en 3 min; flujo 2mL/min).

5

Paso 4: Ácido 4-cloro-3-[2-(((2*R*)-3-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxipropil)amino)-2-oxoetoxi]benzóico

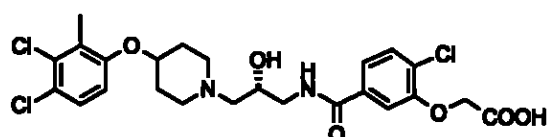
Preparado como el Ejemplo 23, Paso 3. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (0.02 g).

El compuesto del título tiene pKa 3.8 (calculado usando ACD).
MS (APCI-ve) 545/547[M-H]⁻
RMN ¹H δ (CD₃OD) 1.98 - 2.13 (2H, m), 2.16 - 2.31 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.94 - 3.11 (2H, m), 3.15 - 3.26 (2H, m), 3.34 (2H, s), 3.40 (2H, d), 4.10 - 4.17 (1H, m), 4.64 - 4.70 (1H, m), 4.71 (2H, d), 6.99 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.58 (1H, dd), 7.59 (1H, s).

Ejemplo 45

20

Ácido {2-cloro-5-[[[(2*R*)-3-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxipropil]amino]carbonil]fenoxi}acético



25

Paso 1: Ácido 3-(2-*ter*-butoxi-2-oxoetoxi)-4-clorobenzóico

Metil 3-(2-*ter*-butoxi-2-oxoetoxi)-4-clorobenzoato (0.7g) en *ter* butanol:agua 9:1 se sometió a lipasa Antartica B por 6 d. La filtración y evaporación del solvente produjo el compuesto del subtítulo como un sólido blanco opaco (0.6 g).

MS (ES-ve) 285 [M-H]⁻

RMN ^1H δ (DMSO- d_6) 1.42 (9H, s), 4.88 (2H, s), 7.45 (1H, d), 7.54 (1H, dd), 7.58 (1H, d).

Paso 2: *ter*-butil {2-cloro-5-[[[(2*R*)-3-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxipropil]amino]carbonil]fenoxi}acetato

Preparado como el Ejemplo 15, Paso 2 usando ácido 3-(2-*ter*-butoxi-2-oxoetoxi)-4-clorobenzóico y (2*R*)-1-amino-3-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]propan-2-ol para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (0.14 g).

MS (ES+ve) 603/5 [M+H] $^+$

Tiempo de Retención: 2.98 min (HPLC analítica de fase reversa (Hewlett Packard Series 1100): Columna Waters "Symmetry" C8 3.5 μm ; columna 4.6 x 50mm gradiente de 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo 75% a 5% en 3 min; flujo 2mL/min).

Paso 3: Ácido {2-cloro-5-[[[(2*R*)-3-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxipropil]amino]carbonil]fenoxi}acético

Preparado como el Ejemplo 42 Paso 4 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.085 g).

El compuesto del título tiene pKa 3.0 (calculado usando ACD).

MS (APCI-ve) 543/547[M-H] $^-$

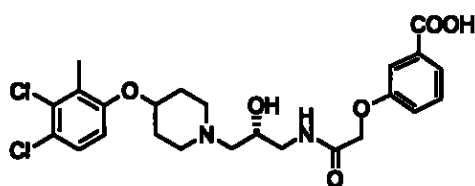
RMN ^1H δ (CD $_3$ OD + NaOD) 1.74 - 1.86 (2H, m), 1.95 - 2.05 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.41 - 2.52 (4H, m), 2.74 - 2.84 (2H, m), 3.32 - 3.38 (1H, m), 3.50 (1H, dd), 3.98 (1H, quinteto), 4.42 (1H, septeto), 4.54 (2H, s), 6.91 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.37 (1H, dd), 7.38 (1H, s), 7.44 (1H, d).

30

Ejemplo 46

Ácido 3-[2-[[[(2*R*)-3-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxipropil]amino]-2-oxoetoxi]benzóico

35



Paso 1: Metil 3-[2-(((2R)-3-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil)amino)-2-oxoetoxi]benzoato

5

Preparado como el Ejemplo 15, Paso 2 usando ácido [3-(metoxicarbonil)fenoxi]acético [*Asian Journal of Chemistry* 1992,4(4),920-3] y (2R)-1-amino-3-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]propan-2-ol para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo pálido (0.11 g).

10

MS (ES+ve) 525/527 [M+H]⁺

Tiempo de Retención: 2.35 min (HPLC analítica de fase reversa (Hewlett Packard Series 1100): Columna Waters "Symmetry" C8 3.5µm; columna 4.6 x 50mm gradiente de 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo 75% a 5% en 3 min; flujo 2mL/min).

15

Paso 2: Ácido 3-[2-(((2R)-3-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil)amino)-2-oxoetoxi]benzóico

20

Preparado como el Ejemplo 23, Paso 3. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (0.049 g).

El compuesto del título tiene un pKa medido de 2.6 y un pKa calculado de 4.0 (calculado usando ACD).

25

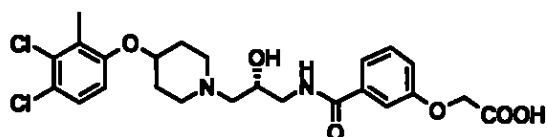
MS (APCI-ve) 509/511 [M-H]⁻

RMN ¹H δ (CD₃OD + NaOD) 1.73 - 1.85 (2H, m), 1.94 - 2.03 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.33 - 2.47 (4H, m), 2.68 - 2.78 (2H, m), 3.32 - 3.44 (2H, m), 3.90 (1H, quinteto), 4.37 - 4.46 (1H, m), 4.57 (2H, s), 6.92 (1H, d), 7.04 - 7.08 (1H, m), 7.24 - 7.34 (2H, m), 7.56 - 7.61 (2H, m).

30

Ejemplo 47

Ácido {3-[(((2R)-3-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxiopropil)amino)carbonil]fenoxi}acético



Paso 1: *ter*-butil {3-[[[(2*R*)-3-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxipropil]amino)carbonil]fenoxi]acetato

Preparado como el Ejemplo 15 Paso 2 usando ácido 3-(2-*ter*-butoxi-2-oxoetoxi)benzóico [WO 00/78317 A1] y (2*R*)-1-amino-3-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]propan-2-ol para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (0.11 g).

MS (ES+ve) 567/569 [M+H]⁺

Tiempo de Retención: 2.65 min (HPLC analítica de fase reversa (Hewlett Packard Series 1100): Columna Waters "Symmetry" C8 3.5µm; columna 4.6 x 50mm gradiente de 0.1% de acetato de amonio/acetonitrilo 75% a 5% en 3 min; flujo 2mL/min).

Paso 2: Ácido {3-[[[(2*R*)-3-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]-2-hidroxipropil]amino)carbonil]fenoxi]acético

Preparado como el Ejemplo 42, Paso 4 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.063 g).

El compuesto del título tiene pKa 3.1 (calculado usando ACD).

MS (APCI+ve) 511/513 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (CD₃OD + NaOD) 1.75 - 1.87 (2H, m), 1.96 - 2.05 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.42 - 2.54 (4H, m), 2.75 - 2.85 (2H, m), 3.37 (1H, dd), 3.50 (1H, dd), 3.99 (1H, quinteto), 4.47 (3H, s), 6.91 (1H, d), 7.08 - 7.12 (1H, m), 7.27 (1H, dd), 7.32 - 7.40 (3H, m).

30

Ejemplo 48

Análisis Farmacológico: Ensayo de Flujo de Calcio [Ca²⁺]_i

Eosinófilos humanos

Se aislaron eosinófilos humanos de sangre periférica anticoagulada con EDTA como se describió previamente (Hansel et al., *J. Immunol. Methods*, 1991, 145, 105-110). Las células fueron resuspendidas (5×10^6 ml⁻¹) y cargadas con FLUO-3/AM 5 μ M + Plurónico F127 2.2 μ l/ml (Molecular Probes) en solución baja en potasio (LKS; NaCl 118mM, MgSO₄ 0.8mM, glucosa 5.5mM, Na₂CO₃ 8.5mM, KCl 5mM, HEPES 20mM, CaCl₂ 1.8mM, BSA al 0.1%, pH 7.4) por una hora a temperatura ambiente. Después de la carga, las células fueron centrifugadas a 200g por 5min y resuspendidas en LKS a 2.5×10^6 ml⁻¹. Las células fueron entonces transferidas a placas FLIPr de 96 agujeros (placas de Poli-D-Lisina de Becton Dickinson pre-incubadas con fibronectina 5 μ M por dos h) a 25 μ l/agujero. La placa fue centrifugada a 200g por 5min y las células fueron lavadas dos veces con LKS (200 μ l; temperatura ambiente).

Un compuesto de los Ejemplos se pre-disolvió en DMSO y se agregó a una concentración final de 0.1% (v/v) de DMSO. Los ensayos se iniciaron mediante la adición de una concentración A₅₀ de eotaxina y el aumento transitorio de la fluorescencia fluo-3 (I_{Ex} = 490nm y I_{Em} = 520nm) fue monitoreada usando un FLIPR (Lector de Placa de Imagen Fluorométrica, Molecular Devices, Sunnyvale, U.S.A.).

Se encontró que los compuestos de los Ejemplos son antagonistas si el aumento en la fluorescencia inducida por eotaxina (un agonista selectivo de CCR3) era inhibida de una forma dependiente de la concentración. La concentración de antagonista requerida para inhibir la fluorescencia en 50% se puede usar para determinar el IC₅₀ para el antagonista en el receptor CCR3.

Ejemplo 49

Quimiotaxis de eosinófilo humano

Se aislaron eosinófilos humanos de sangre periférica anticoagulada con EDTA como se describió previamente (Hansel et al., *J. Immunol.*

Methods, 1991, 145, 105-110). Las células fueron resuspendidas a 10×10^6 ml^{-1} en RPMI que contiene 200 IU/ml de penicilina, 200 $\mu\text{g/ml}$ de sulfato de estreptomicina y suplementado con 10% de HIFCS, a temperatura ambiente.

- 5 Los eosinófilos (700 μl) fueron pre-incubados por 15 mins a 37°C con 7 μl de vehículo o compuesto (100x la concentración final requerida en 10% de DMSO). La placa de quimiotaxis (ChemoTx, poro de $3\mu\text{m}$, Neuroprobe) fue cargada agregando 28 μl de una concentración de eotaxina 0.1 a 100nM (un agonista selectivo CCR3 sobre este rango de concentración) que
10 contiene una concentración de un compuesto de acuerdo con los Ejemplos, o solvente a los agujeros inferiores de la placa de quimiotaxis. El filtro fue entonces colocado sobre los agujeros y se agregaron 25 μl de suspensión de eosinófilo a la parte superior del filtro. La placa fue incubada por 1 hr a 37°C en un incubador humidificado con una atmósfera de 95% de aire/5%
15 de CO_2 para permitir la quimiotaxis.

- El medio, que contiene células que no habían migrado, fue cuidadosamente aspirado del filtro anterior y se descartó. El filtro fue lavado una vez con solución salina amortiguada con fosfato (PBS) que contiene
20 EDTA 5 mM para remover cualquier célula adherente. Las células que habían migrado a través del filtro fueron peletizadas mediante centrifugación (300xg por 5 mins a temperatura ambiente) y el filtro fue removido y el sobrenadante transferido a cada agujero de una placa de 96 agujeros (Costar). Las células peletizadas fueron lisadas mediante la adición de 28 μl
25 de PBS que contiene 0.5% de Triton x100 seguido por dos ciclos de congelación/descongelación. El lisado de célula fue entonces agregado al sobrenadante. El número de eosinófilos que migrant fue cuantificado de acuerdo con el método de Strath et al., *J. Immunol. Methods*, 1985, 83, 209 midiendo la actividad de peroxidasa de eosinófilo en el sobrenadante.

30

- Se encontró que los compuestos de los Ejemplos son antagonistas de la quimiotaxis de eosinófilo humano mediado por eotaxina si la respuesta de concentración a eotaxina cambiaba a la derecha de la curva de control. La medida de la concentración de eotaxina requerida para dar el 50% de
35 quimiotaxis en presencia o ausencia de los compuestos permite calcular la afinidad aparente de los compuestos en CCR3, o el ensayo se puede usar

para determinar la actividad de los compuestos en una concentración de compuesto ajustada contra una concentración de eotaxina predefinida.

Ejemplo 50

5

Traquea aislada de conejillo de indias

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

10

Conejillos de indias Dunkin-Hartley albinos machos (250g) fueron sacrificados mediante dislocación cervical y la traquea entera fue removida. Después de limpiar el tejido conector adherente, la tráquea fue cortada en seis segmentos de anillo de ancho cada tres bandas de cartílago y luego se suspendieron en 20ml de baños de órgano que contienen solución de Krebs-Henseleit de la siguiente composición (mM): NaCl 117.6, NaH₂PO₄ 0.9, NaHCO₃ 25.0, MgSO₄ 1.2, KCl 5.4, CaCl₂ 2.6 y glucosa 11.1. El amortiguador se mantuvo a 37°C y se gasificó con 5% de CO₂ en oxígeno. Se agregó indometacina (2.8µM) a la solución de Krebs para evitar el desarrollo de tono muscular liso debido a la síntesis de los productos de ciclo-oxigenasa. Los anillos traqueales fueron suspendidos entre dos ganchos de alambre de tungsteno paralelos, uno unido a un transductor de fuerza isométrica de rayo Ormed y el otro a un soporte estacionario en el baño de órgano. Se registraron los cambios en la fuerza isométrica en registradores planos Sekonic de 2 canales.

25

Protocolos Experimentales

Al inicio de cada experimento se aplicó una fuerza de 1g a los tejidos y esta fue reestablecida durante un período de equilibrio de 60 minutos hasta que se alcanzó un tono en reposo estable. Posteriormente se construyó una curva de efecto de concentración de histamina acumulativa (E/[A]) en incrementos de unidad de 0.5 log₁₀, en cada tejido. Los tejidos fueron entonces lavados y aproximadamente 30 minutos después se agregó el compuesto de prueba o vehículo (20% de DMSO). Después de un período de incubación de 60 minutos se realizó una segunda curva E/[A] a histamina.

30

35

Las respuestas de contracción se registraron como un porcentaje del máximo de la primera curva.

5 **Análisis de Datos**

Los datos de la curva experimental E/[A] fueron analizados con el propósito de estimar las potencias (valores p[A₅₀]) de histamina en ausencia o presencia del compuesto de prueba. Posteriormente se calcularon los valores de afinidad (pA₂) usando la siguiente ecuación:

10

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

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

15

Ejemplo 51

Se evaluó la actividad de enlace del receptor H1 de los compuestos de la invención mediante desplazamiento de competencia de [3H]-pirilamina 1nM (Amersham, Bucks, código de Producto TRK 608, actividad específica 30Ci/mmol) a membranas de 2µg preparadas a partir de células CHO-K1 recombinantes que expresan el receptor H1 humano (Euroscreen SA, Brussels, Bélgica, código de producto ES-390-M) en amortiguador de prueba (Tris 50mM pH 7.4 que contiene MgCl₂ 2mM, sacarosa 250mM y NaCl 100mM) por 1 hora a temperatura ambiente.

20

25

Los siguientes compuestos de la invención produjeron inhibición de enlace de pirilimina [3H]:

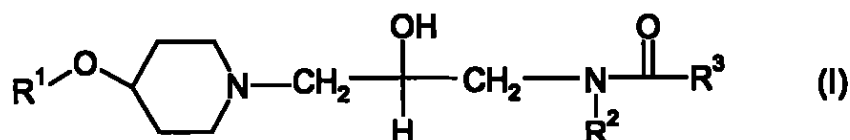
30

Ejemplo	pK_i H1
5	6.9
8	7.8
10	6.9
14	6.9

16	7.6
18	6.5
20	6.7
24	7.7
25	7.8
27	6.6
28	7.4
31	6.8
37	6.7
39	6.9
42	6.9
44	7.9
45	7.2

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I):



5

en donde:

10 R^1 es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} ;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ; y,

15 R^3 es un grupo que tiene un NH u OH que tiene un pKa calculado o medido de 1.0 a 8.0;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 2. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde R^1 es fenilo sustituido con uno, dos o tres de: halógeno, ciano o alquilo C_{1-4} .

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

25

4. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1, 2 o 3, en donde el NH ácido de R^3 es parte de un anillo o parte de un sustituyente sobre un anillo arilo o heterociclilo.

30 5. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1, 2 o 3, en donde el OH ácido de R^3 es un sustituyente o parte de un sustituyente sobre un anillo arilo o heterociclilo.

35 6. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1, 2, 3 o 4, en donde el NH ácido de R^3 es parte de un anillo 2-oxo-tiazol-5-ilo,

2-oxo-oxazol-5-ilo, 2-oxo-imidazol-5-ilo, 1H-1,2,3-triazol-4-ilo, 4-oxo-1H-1,4-dihidropiridin-3-ilo, 2,6-dioxo-1H-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-ilo, 6-oxo-1H-1,6-dihidropiridin-3-ilo o 2H-tetrazol-5-ilo adeduardamente sustituido.

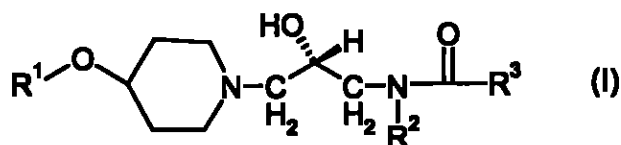
5 7. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1, 2 o 3, en donde R³ es:

- 2-oxo-tiazol-5-ilo que tiene un sustituyente adecuado que retira electrones en la posición 4;
- 10 • 2-oxo-oxazol-5-ilo que tiene un sustituyente adecuado que retira electrones en la posición 4;
- 1H-1,2,3-triazol-4-ilo que tiene un sustituyente adecuado en la posición 5;
- 4-oxo-1H-1,4-dihidropiridin-3-ilo que tiene un sustituyente adecuado que retira electrones en la posición 2;
- 15 • 2,6-dioxo-1H-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-ilo que tiene un sustituyente adecuado en la posición 3 y opcionalmente sustituido en una o más posiciones de anillo diferentes;
- 6-oxo-1H-1,6-dihidropiridin-3-ilo que tiene un sustituyente adecuado que retira electrones en la posición 2 y/o la posición 5 y opcionalmente sustituido en una o más posiciones de anillo diferentes;
- 20 • 6-oxo-1H-1,6-dihidropiridin-3-ilo que tiene CH₂CO₂H en el nitrógeno del anillo y opcionalmente sustituido en una o más posiciones de anillo diferentes;
- 2H-tetrazol-5-ilo;
- Un grupo CO₂H, CH₂CO₂H o OCH₂CO₂H sobre un fenilo opcionalmente sustituido, CH₂Ofenilo opcionalmente sustituido o anillo naftilo opcionalmente sustituido; o,
- 25 • un grupo NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄) sobre un anillo heterociclilo aromático opcionalmente sustituido;
- 30 o, cuando sea posible, un tautómero del mismo.

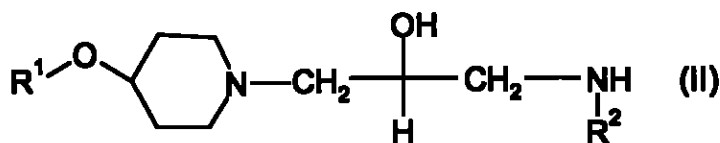
8. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1, 35 2, 3, 4, 6 o 7 en donde R³ es:

- 2-oxo-tiazol-5-ilo que tiene un sustituyente adecuado que retira electrones en la posición 4;
- 1H-1,2,3-triazol-4-ilo que tiene un sustituyente adecuado en la posición 5; o,
- 6-oxo-1H-1,6-dihidropiridin-3-ilo que tiene fluoroalquilo C₁₋₄ o ciano en la posición 2 o la posición 5.

9. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 en donde el grupo 2-hidroxi tiene la estereoquímica mostrada a continuación:



10. Un proceso para la preparación de un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, el proceso comprende la reacción de un compuesto de formula (II):



20 en donde R¹ y R² son como se definieron anteriormente, con un compuesto de formula (III):



25 en donde L¹ es un grupo saliente, y R³ es como se definió en la reivindicación 1; en presencia de una base, opcionalmente en presencia de un agente de acoplamiento;

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se

reivindicó en la reivindicación 1, y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 12. Un compuesto de la formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindicó en la reivindicación 1, para uso en terapia.

10 13. Un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindicó en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

15 14. Un método para el tratamiento de un estado de enfermedad mediado por quimioquina en un mamífero que sufre de, o en riesgo de dicha enfermedad, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindicó en la reivindicación 1.

124

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-07-14-442
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

Yo, **Kenneth Peter Byass**, Notario Público, ejerciendo en 80/81 Wood Gate, Loughborough en el Condado de Leicestershire, Inglaterra, por el presente certifico que el documento adjunto ha sido de acuerdo con las leyes de Inglaterra firmado por **Lilian Alcaraz Mark Furber Christopher Luckhurst Peter Cage Elizabeth Kinchin y Aaron Rigby**, habiéndose ellos identificado ante mí a satisfacción.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL he colocado mi firma y sello oficial este día 6 de junio de dos mil seis.

Sello Notarial

(firma: ilegible)
Notario Público

TRASPASO

Legalización de un Traspaso de la invención llamada "PIPERIDINAS NOVEDOSAS COMO MODULADORES DE QUIMOQUINA (CCR)", documento escrito en inglés y en español.

APOSTILLA

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

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

Certificado

- | | |
|--|-------------------------------|
| 5. en Londres | 6. el día 07 de junio de 2006 |
| 7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth | |
| 8. No. H040974 | |
| 9. Sello/Estampilla | 10. Firma: (ilegible) |
| Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth | K. Khan |
| | Por el Secretario de Estado |

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

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 14 de julio de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

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

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

190760
Autu
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESDE EN LA
LAS FIRMAS INDICADAS

2006 JUL 17 P 12:23

ccs
JEFE DE LEGALIZACIONES
STAFF DE BOGOTA D.C.

ASSIGNMENT

The undersigned,

Lilian ALCARAZ, Peter CAGE, Mark FURBER,
Elizabeth KINCHIN, Christopher LUCKHURST, Aaron
RIGBY

domiciled in

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

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

NOVEL PIPERIDINES AS CHEMOKINE MODULATORS (CCR)

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

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

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

.....
Lilian ALCARAZ

.....
Mark FURBER

.....
Christopher LUCKHURST

TRASPASO

abajo firmado

Lilian ALCARAZ, Peter CAGE, Mark FURBER,
Elizabeth KINCHIN, Christopher LUCKHURST,
Aaron RIGBY

domiciliado en

AstraZeneca R&D Charnwood, Bakewell Road,
Loughborough, Leicestershire LE11 5RH,
Reino Unido

(La misma dirección para todos los inventores)

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

Piperidinas novedosas como
moduladores de quimiocina (CCR)

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

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de
Suecia

domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Suecia

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

.....
Peter CAGE

.....
Elizabeth KINCHIN

.....
Aaron RIGBY

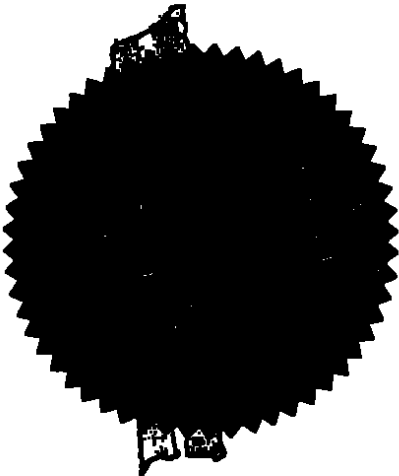
10/3/8 CO
126 Leg

I, **KENNETH PETER BYASS**, Notary Public, practising at 127
80/81 Wood Gate, Loughborough in the County of
Leicestershire, England, hereby certify that the annexed
document has in accordance with English law been signed
by **LILIAN ALCARAZ MARK FURBER CHRISTOPHER**
LUCKHURST PETER CAGE ELIZABETH KINCHIN and
AARON RIGBY they having identified themselves to me to
my satisfaction

IN TESTIMONY whereof I have hereunto set my hand and
seal of office this 6th day of June Two thousand and six



.....
Notary Public



118

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Kenneth Peter Bynas**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
- Certified/Attesté
6. the/le 07 June 2006
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H040974**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **K. Khan**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ◆ Descripción de la invención [X] 34
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha 27 JUL. 2008

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

130

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 132

2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	06 73840
	Solicitud internacional	SE2005/000110
	Fecha inicio fase nacional	02/09/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	1305
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

19 SET. 2006


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpal