

OK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

06-105172

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "DERIVADOS DE PIPERIDINA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR DE QUINOLINA CCR5"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 401/06

AGIK 31/4141

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 18 OCT 2006

SS'

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-105172- -00000-0000
Fec: 2006-10-18 17:40:01 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Cve: 378 (ASENACIONAL)
Act 411 PRESENTACION Folios: 186

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

23/11/06

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: FAULL, Alan y TUCKER, Howard. Dirección: AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG. Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/SE2005/000574</u> Fecha: <u>20/04/05</u> Publicación Internacional No. <u>WO2005/101989 A3</u> Fecha: <u>03/11/05</u>			
6 Título (54) DERIVADOS DE PIPERIDINA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR DE QUIMIOQUINA CCR5			
7 Clasificación Internacional (51) C07D 401/06 , A61K 31/4545, A61P 1/00			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen SE SE	(32) Fecha 23-04-04 10-01-05	(31) Número de Solicitud 0401057-5 0500057-5
9 Comprobante de Pago No. 06-72.314 Fecha: <u>Septiembre 19 de 2006</u>			

4

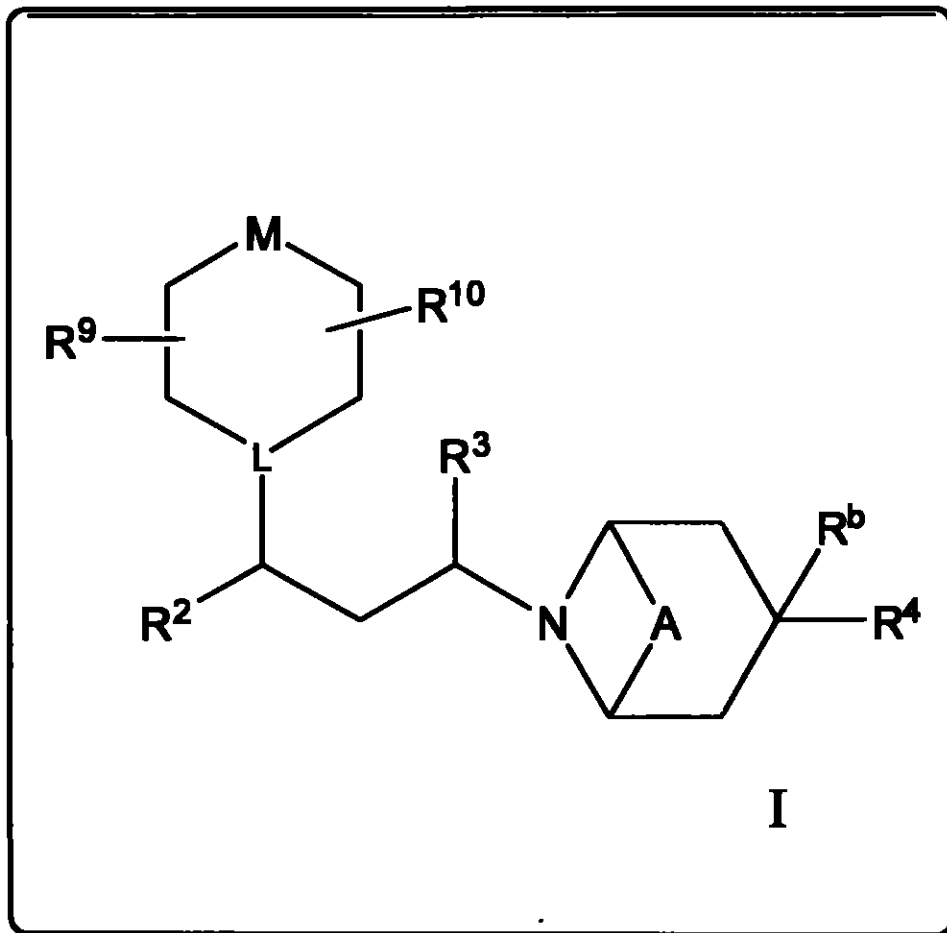
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ 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, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALEGIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-105172- -00000-0000
Fec: 2006-10-18 17:40:01 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Cve: 378 FASINACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 186

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 72,314
FECHA : SEPTIEMBRE 19 DE 2006

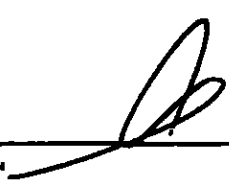
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45313168	19/09/2006	4,630,000.

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

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA 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 Lucía
Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

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

Firmado por:

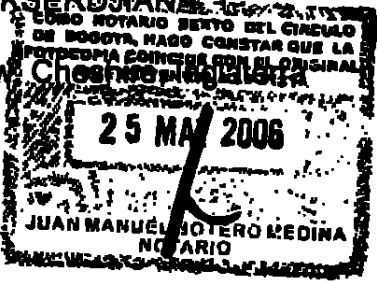
SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

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

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN
Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




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

5.

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

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

Este documento público

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

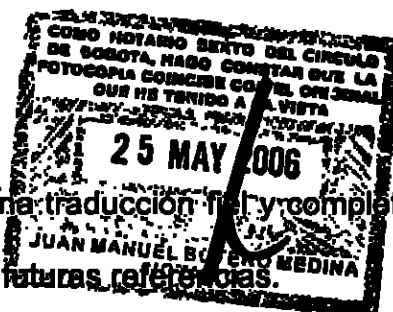
Certificado

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

**Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth**

E.M. Fitzgerald

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



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

[illegible]

ASUMPTO
4-30
NOTARIAS

ASUMPTO
25 MAY 2006
Juan Manuel Provedina

COMO NOTARIO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
25 MAY 2006
JUAN MANUEL PROVEDINA
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,

6
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.

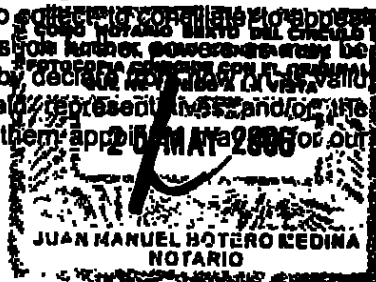
Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para presentarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a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

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

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

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

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



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

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


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

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

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

Notary Public (Notario Público).

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

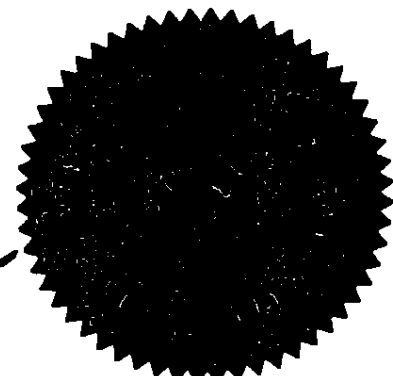
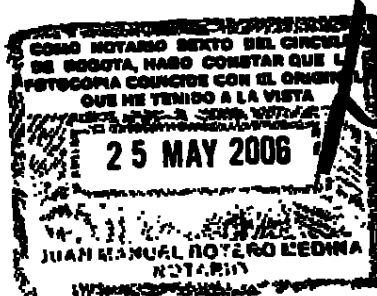
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

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

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

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

Certified/Attesté
6. the/le 02 August 2004

5. at London/A 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 Étrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

9. Stamp:
timbre:

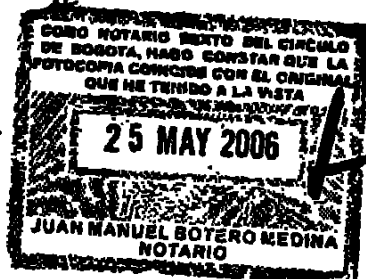
10. Signature: E. M. Fitzgerald



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

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.



		FORMATO DE DIGITALIZACION				Royal Technologies S.A. Desarrollo de Software y Servicios
		RELACION DE ANEXOS				
Expediente No		0610517-2		No de Folios		
Item		No de unidades				
1	CD					
2	DVD					
3	REVISTA					
4	LIBRO					
5	PERIODICO					
6	DISQUETES					
7	SOBRE DE MANILA					
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA					
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	✓				
10	OTROS:					
Observaciones: arte final						

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2005/000574

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7: C07D 401/06, C07D 401/14, C07D 403/06, C07D 417/14, A61K 31/4545, A61K 31/496, A61P 1/00, A61P 11/00, 17/00, 19/00

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 como las anteriores

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

EPO-INTERNO, DATO WPI, STN-CAPLUS, PAJ

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P	WO 2004056773 A1 (ASTRAZENECA AB), 8 de Julio de 2004 (08.07.2004)	1-15
P	WO 2004056809 A1 (ASTRAZENECA AB), 8 de julio de 2004 (08.07.2004)	1-15
P	WO 2004056808 A1 (ASTRAZENECA AB), 8 de julio de 2004 (08.07.2004)	1-15
P	WO 2004054974 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION), 1 de Julio de 2004 (01.07.2004)	1-15

☒ 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

16 de Agosto de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

09-09-2005

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/Els
Teléfono No. +46 8 782 25 00

70

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2005/000574

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	WO 03042205 A1 (ASTRAZENECA AB), 22 de mayo de 2003 (22.05.2003), fórmula I	1-15
Y	WO 0114333 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED) 1 de marzo de 2001 (01.03.2001), fórmula I	1-15
A	WO 0190106 A3 (PFIZER LIMITED), 29 de noviembre de 2001 (29.11.2001), fórmula I	1-15
A	WO 2001087839 A1 (ASTRAZENECA AB), 22 de noviembre de 2001 (22.11.2001), fórmula I	1-15
A	EP 1013276 A1 (PFIZER INC.), 28 de junio de 2000 (28.06.2000), fórmula I	1-15
A	WO 9925686 A1 (TEIJIN LIMITED), 27 de mayo de 1999 (27.05.1999), fórmula I	1-15

45

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2005/000574

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inascrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

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

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 15
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

La reivindicación 15 se refiere al método del tratamiento del cuerpo humano/animal por cirugía o por terapia, también como el método de diagnóstico/Regla 39.1 (iv). Sin embargo, una búsqueda ha sido ejecutada para esta reivindicación. La búsqueda ha sido basada en los efectos alegados del compuesto.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

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

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

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

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

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este 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 estaban acompañados por la protesta del solicitante y, si es el caso, el pago de un derecho de protesta.
- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estaban acompañados por la protesta del solicitante pero el derecho de protesta que aplica no fue pagado dentro del límite de tiempo especificado en la invitación.
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estaba acompañado de ninguna protesta.

WO	2004056773	A1	08/07/2004	AU	2003288856	A	00/00/0000
				SE	0203821	D	00/00/0000
				AU	2003216022	A	00/00/0000
				EP	1487869	A	22/12/2004
				SE	0300499	D	00/00/0000
				AU	2003259004	A	00/00/0000
				CA	2497280	A	08/04/2004
				SE	0301425	D	00/00/0000
WO	2004056809	A1	08/07/2004	AU	2003288854	A	00/00/0000
				SE	0203828	D	00/00/0000
WO	2004056808	A1	08/07/2004	AU	2003288853	A	00/00/0000
				SE	0203820	D	00/00/0000
WO	2004054974	A2	01/07/2004	AU	2003300902	A	00/00/0000
WO	03042205	A1	22/05/2003	BR	0214140	A	19/10/2004
				CA	2464347	A	22/05/2003
				CN	1585763	A	23/02/2005
				EP	1448548	A	25/08/2004
				HU	0402261	A	28/02/2005
				IL	161699	D	00/00/0000
				JP	2005510522	T	21/04/2005
				SE	0103818	D	00/00/0000
				US	20040267016	A	30/12/2004
WO	0114333	A1	01/03/2001	AU	6461600	A	19/03/2001
				EP	1212299	A	12/06/2002
				JP	2003507456	T	25/02/2003
				SE	9902987	D	00/00/0000
				US	6903085	B	07/06/2005

13

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
 Información sobre anexo de familia de patentes 08/07/2005

Solicitud Internacional No.
 PCT/SE2005/000574

WO	0190106	A3	29/11/2001	AP	200202663	D	00/00/0000
				AT	260914	T	15/03/2004
				AU	5248201	A	03/12/2001
				BQ	107140	A	30/05/2003
				BR	0110955	A	03/06/2003
				CA	2408909	A	29/11/2001
				CN	1437599	A,T	20/08/2003
				CZ	20023806	A	14/01/2004
				DE	60102233	D,T	27/01/2005
				DK	1284974	T	07/06/2004
				EA	5382	B	24/02/2005
				EE	200200656	A	15/06/2004
				EP	1284974	A,B	26/02/2003
				SE	1284974	T3	
				EP	1526134	A	27/04/2005
				ES	2215129	T	01/10/2004
				GB	0014046	D	00/00/0000
				HU	0302474	A	28/11/2003
				IL	152531	D	00/00/0000
				JP	2003594343	T	18/11/2003
				MX	PA02011691	A	27/03/2003
				NO	20025227	A	31/10/2002
				NZ	521477	A	30/07/2004
				PL	359267	A	23/08/2004
				PT	1284974	T	30/06/2004
				SI	1284974	T	31/08/2004
				SK	16432002	A	08/01/2004
				TR	200400541	T	00/00/0000
				US	6667314	B	23/12/2003
				US	20020013337	A	31/01/2002
				US	20040067977	A	08/04/2004
				ZA	200209516	A	22/10/2003
				GB	0015835	D	00/00/0000
WO	2001087839	A1	22/11/2001	NINGUNA			

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
 Información sobre anexo de familia de patentes 08/07/2005

Solicitud Internacional No.
 PCT/SE2005/000574

EP	1013276	A1	28/06/2000	AP	200102186	D	00/00/0000
				AP	200102187	D	00/00/0000
				AU	763644	B	31/07/2003
				AU	769449	B	29/01/2004
				AU	1290400	A	31/07/2000
				AU	1675100	A	31/07/2000
				BG	105709	A	28/02/2002
				BG	105721	A	28/02/2002
				BR	9905977	A	14/01/2003
				BR	9916585	A	16/10/2001
				BR	9917007	A	30/10/2001
				CA	2292984	A	23/06/2000
				CA	2350073	A	06/07/2000
				CA	2350573	A	06/07/2000
				CN	1150192	C	19/05/2004
				CN	1331591	A,T	16/01/2002
				CN	1331691	A,T	16/01/2002
				CZ	20012297	A	11/09/2002
				CZ	20012298	A	11/09/2002
				EA	4988	B	28/10/2004
				EE	200100344	A	15/10/2002
				EE	200100345	A	16/12/2002
				EP	1140085	A	10/10/2001
				EP	1140920	A	10/10/2001
				GB	9828420	D	00/00/0000
				HK	1039942	A	03/12/2004
				HR	20010468	A	28/02/2003
				HR	20010478	A	30/06/2002
				HU	0104795	A	29/04/2002
				HU	0104910	A	28/10/2002
				ID	28965	A	00/00/0000
				ID	29031	A	00/00/0000
				IL	143510	D	00/00/0000
				IL	143512	D	00/00/0000
				JP	3602795	B	15/12/2004
				JP	2000212150	A	02/08/2000
				JP	2002533993	T	08/10/2002
				JP	2002533461	T	08/10/2002
				JP	2004099618	A	02/04/2004
				NO	20013149	A	23/08/2001
				NO	20013183	A	08/08/2001
				NZ	511794	A	31/10/2003
				NZ	511796	A	28/11/2003
				PL	349091	A	01/07/2002
				PL	349495	A	29/07/2002
				SK	8752001	A	04/02/2003
				SK	8752001	A	04/02/2003
				TR	200101793	T	00/00/0000
				TR	200101867	T	00/00/0000
				TR	200200939	T	00/00/0000
				TV	577888	B	00/00/0000
				US	6586430	B	01/07/2003
				WO	0030680	A	06/07/2000
				WO	0039125	A	06/07/2000
				ZA	200104211	A	14/01/2002

75

EP	1013276	A1	28/06/2000	ZA	200104254	A	01/11/2002
				GB	9922702	D	00/00/0000
WO	9925686	A1	27/05/1999	AU	744685	B	28/02/2002
				AU	1374199	A	07/06/1999
				BG	104441	A	31/01/2001
				BR	9814645	A	31/07/2001
				CA	2309328	A	27/05/1999
				CN	1279668	A,T	10/01/2001
				CN	1496981	A	19/05/2004
				EE	200000294	A	15/08/2001
				EP	1030840	A	30/08/2000
				EP	1535909	A	01/06/2005
				HR	20000214	A	31/12/2001
				HU	0004200	A	28/03/2001
				ID	24475	A	00/00/0000
				IL	135488	D	00/00/0000
				JP	2001523661	T	27/11/2001
				NO	20002486	A	18/07/2000
				NZ	503782	A	28/03/2002
				PL	342207	A	21/05/2001
				RU	2216540	C	20/11/2003
				SK	5532000	A	12/02/2001
				TR	200001399	T	00/00/0000
				US	6451842	B	17/09/2002
				UA	67757	C	15/11/2000

516

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2005/000574

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 401/06, C07D 401/14, C07D 403/06, C07D 417/14, A61K 31/4545,
A61K 31/496, A61P 1/00, A61P 11/00, 17/00, 19/00
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)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, STN-CAPLUS, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P	WO 2004056773 A1 (ASTRAZENECA AB), 8 July 2004 (08.07.2004) --	1-15
P	WO 2004056809 A1 (ASTRAZENECA AB), 8 July 2004 (08.07.2004) --	1-15
P	WO 2004056808 A1 (ASTRAZENECA AB), 8 July 2004 (08.07.2004) --	1-15
P	WO 2004054974 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION), 1 July 2004 (01.07.2004) --	1-15

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents	* "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
* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	* "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
* "B" earlier application or patent but published on or after the international filing date	* "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
* "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	* "A" document member of the same patent family
* "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	

Date of the actual completion of the international search

16 August 2005

Date of mailing of the international search report

09-08-2005

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

Authorized officer

FERNANDO FARIETA/E1s
Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2003)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2005/000574

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03042205 A1 (ASTRAZENECA AB), 22 May 2003 (22.05.2003), formula I	1-15
Y	WO 0114333 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED), 1 March 2001 (01.03.2001), formula I	1-15
A	WO 0190106 A3 (PFIZER LIMITED), 29 November 2001 (29.11.2001), formula I	1-15
A	WO 2001087839 A1 (ASTRAZENECA AB), 22 November 2001 (22.11.2001), formula I	1-15
A	EP 1013276 A1 (PFIZER INC.), 28 June 2000 (28.06.2000), formula I	1-15
A	WO 9925686 A1 (TEIJIN LIMITED), 27 May 1999 (27.05.1999), formula I	1-15

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

International application No.
PCT/SE2005/000574

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.: 15**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 15 relate 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.:**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3. ☐ **Claims Nos.:**
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Information on patent family members

08/07/2005

International application No.

PCT/SE 2005/000574

WO	2004056773	A1	08/07/2004	AU	2003288856	A	00/00/0000
				SE	0203821	D	00/00/0000
				AU	2003216022	A	00/00/0000
				EP	1487869	A	22/12/2004
				SE	0300499	D	00/00/0000
				AU	2003259004	A	00/00/0000
				CA	2497280	A	08/04/2004
				SE	0301425	D	00/00/0000
WO	2004056809	A1	08/07/2004	AU	2003288854	A	00/00/0000
				SE	0203828	D	00/00/0000
WO	2004056808	A1	08/07/2004	AU	2003288853	A	00/00/0000
				SE	0203820	D	00/00/0000
WO	2004054974	A2	01/07/2004	AU	2003300902	A	00/00/0000
WO	03042205	A1	22/05/2003	BR	0214140	A	19/10/2004
				CA	2464347	A	22/05/2003
				CN	1585763	A	23/02/2005
				EP	1448548	A	25/08/2004
				HU	0402261	A	28/02/2005
				IL	161699	D	00/00/0000
				JP	2005510522	T	21/04/2005
				SE	0103818	D	00/00/0000
				US	20040267016	A	30/12/2004
WO	0114333	A1	01/03/2001	AU	6461600	A	19/03/2001
				EP	1212299	A	12/06/2002
				JP	2003507456	T	25/02/2003
				SE	9902987	D	00/00/0000
				US	6903085	B	07/06/2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

08/07/2005

International application No.
PCT/SE 2005/000574

WO	0190106	A3	29/11/2001	AP	200202663 D	00/00/0000
				AT	260914 T	15/03/2004
				AU	5248201 A	03/12/2001
				BG	107140 A	30/05/2003
				BR	0110955 A	03/06/2003
				CA	2408909 A	29/11/2001
				CN	1437599 A,T	20/08/2003
				CZ	20023806 A	14/01/2004
				DE	60102233 D,T	27/01/2005
				DK	1284974 T	07/06/2004
				EA	5382 B	24/02/2005
				EE	200200656 A	15/06/2004
				EP	1284974 A,B	26/02/2003
				SE	1284974 T3	
				EP	1526134 A	27/04/2005
				ES	2215129 T	01/10/2004
				GB	0014046 D	00/00/0000
				HU	0302474 A	28/11/2003
				IL	152531 D	00/00/0000
				JP	2003534343 T	18/11/2003
				MX	PA02011631 A	27/03/2003
				NO	20025227 A	31/10/2002
				NZ	521477 A	30/07/2004
				PL	359267 A	23/08/2004
				PT	1284974 T	30/06/2004
				SI	1284974 T	31/08/2004
				SK	16432002 A	08/01/2004
				TR	200400541 T	00/00/0000
				US	6667314 B	23/12/2003
				US	20020013337 A	31/01/2002
				US	20040067977 A	08/04/2004
				ZA	200209516 A	22/10/2003
				GB	0015835 D	00/00/0000
WO	2001087839	A1	22/11/2001	NONE		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

08/07/2005

International application No.

PCT/SE 2005/000574

EP	1013276	A1	28/06/2000	AP	200102186	D	00/00/0000
				AP	200102187	D	00/00/0000
				AU	763644	B	31/07/2003
				AU	769449	B	29/01/2004
				AU	1290400	A	31/07/2000
				AU	1675100	A	31/07/2000
				BG	105709	A	28/02/2002
				BG	105721	A	28/02/2002
				BR	9905977	A	14/01/2003
				BR	9916585	A	16/10/2001
				BR	9917007	A	30/10/2001
				CA	2292984	A	23/06/2000
				CA	2350073	A	06/07/2000
				CA	2350573	A	06/07/2000
				CN	1150192	C	19/05/2004
				CN	1931591	A,T	16/01/2002
				CN	1331691	A,T	16/01/2002
				CZ	20012297	A	11/09/2002
				CZ	20012298	A	11/09/2002
				EA	4988	B	28/10/2004
				EE	200100344	A	15/10/2002
				EE	200100345	A	16/12/2002
				EP	1140085	A	10/10/2001
				EP	1140920	A	10/10/2001
				GB	9828420	D	00/00/0000
				HK	1039942	A	03/12/2004
				HR	20010468	A	28/02/2003
				HR	20010478	A	30/06/2002
				HU	0104795	A	29/04/2002
				HU	0104910	A	28/10/2002
				ID	28965	A	00/00/0000
				ID	29031	A	00/00/0000
				IL	143510	D	00/00/0000
				IL	143512	D	00/00/0000
				JP	3602795	B	15/12/2004
				JP	2000212159	A	02/08/2000
				JP	2002533393	T	08/10/2002
				JP	2002533461	T	08/10/2002
				JP	2004099618	A	02/04/2004
				NO	20013149	A	23/08/2001
				NO	20013183	A	08/08/2001
				NZ	511794	A	31/10/2003
				NZ	511796	A	28/11/2003
				PL	349091	A	01/07/2002
				PL	349495	A	29/07/2002
				SK	8752001	A	04/02/2003
				SK	8762001	A	04/02/2003
				TR	200101793	T	00/00/0000
				TR	200101867	T	00/00/0000
				TR	200200938	T	00/00/0000
				TW	577888	B	00/00/0000
				US	6586430	B	01/07/2003
				WO	0038680	A	06/07/2000
				WO	0039125	A	06/07/2000
				ZA	200104211	A	14/01/2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

08/07/2005

International application No.
PCT/SE 2005/000574

EP	1013276	A1	28/06/2000	ZA	200104254 A	01/11/2002
				GB	9922702 D	00/00/0000
WO	9925686	A1	27/05/1999	AU	744685 B	28/02/2002
				AU	1374199 A	07/06/1999
				BG	104441 A	31/01/2001
				BR	9814645 A	31/07/2001
				CA	2309328 A	27/05/1999
				CN	1279668 A,T	10/01/2001
				CN	1496981 A	19/05/2004
				EE	200000294 A	15/08/2001
				EP	1030840 A	30/08/2000
				EP	1535909 A	01/06/2005
				HR	20000214 A	31/12/2001
				HU	0004200 A	28/03/2001
				ID	24475 A	00/00/0000
				IL	135488 D	00/00/0000
				JP	2001523661 T	27/11/2001
				NO	20002486 A	18/07/2000
				NZ	503782 A	28/03/2002
				PL	342207 A	21/05/2001
				RU	2216540 C	20/11/2003
				SK	5532000 A	12/02/2001
				TR	200001399 T	00/00/0000
				US	6451842 B	17/09/2002
				UA	67757 C	15/11/2000

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

3 de noviembre de 2005 (03.11.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/101989 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 401/06,
401/14, 403/06, 417/14, A61K31/4545, 31/496, A61P
1/00, 11/00, 17/00, 19/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2005/000574

(22) Fecha de Registro Internacional: 20 de Abril de 2005
(20.04.2005)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

0401057-5	23 de Abril de 2004 (23.04.2004)	SE
0500057-5	10 de Enero de 2005 (10.01.2005)	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): FAULL, Alan [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). TUCKER, Howard [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

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

(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, KM, 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, SM, 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), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, 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:

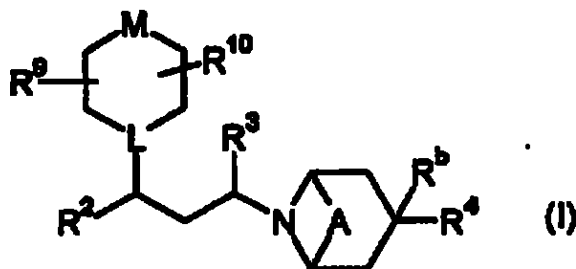
- con reporte de búsqueda internacional

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional

27 de abril de 2006

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

(54) Título: DERIVADOS DE PIPERIDINA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR DE QUIMIOQUINA CCR5



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

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 November 2005 (03.11.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/101989 A3

(51) International Patent Classification: C07D 401/06,
401/14, 403/06, 417/14, A61K 31/4545, 31/496, A61P
1/00, 11/00, 17/00, 19/00

(21) International Application Number:
PCT/SE2005/000574

(22) International Filing Date: 30 April 2005 (20.04.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:
0401057-S 23 April 2004 (23.04.2004) SE
0500057-S 10 January 2005 (10.01.2005) SE

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FAULL, Alan
[GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). TUCKER,
Howard [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley
Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

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

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PI, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, 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, NH, SN, TD, TG).

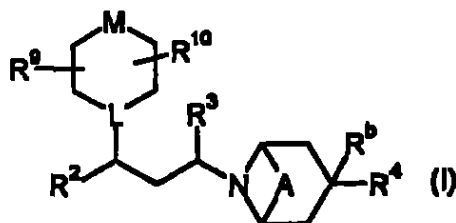
Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
27 April 2006

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: PIPERIDINE DERIVATIVES AS MODULATORS OF CHEMOKINE RECEPTOR CCR5



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

WO 2005/101989 A3

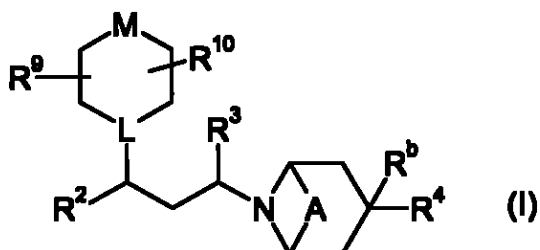
B

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

B

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I):



5

en donde:

A está ausente o es (CH₂)₂;

10 L es CH o N;

M es NR¹, O, S, S(O) o S(O)₂;

15 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ [opcionalmente sustituido por fenilo { a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)} or heteroarilo { a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}], fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}, heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}, S(O)₂R⁵, S(O)₂NR⁶R⁷, C(O)R⁸, C(O)₂(alquilo C₁₋₆) (tal como ter-butoxicarbonilo), C(O)₂(fenio(alquilo C₁₋₂)) (tal como benciloxicarbonilo) o C(O)NHR¹¹;

30

R² es fenilo (opcionalmente sustituido por halo, CN o haloalquilo C₁₋₄), tienilo o halotienilo;

R³ es hidrógeno o metilo;

R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

R⁴ es un heterociclo de cinco o seis miembros que contiene al menos un átomo de carbono, uno a cuatro átomos de nitrógeno y, opcionalmente, un átomo de oxígeno o azufre,

5

- un carbono de anillo de dicho heterociclo **R⁴** que está opcionalmente sustituido por oxo, alquilo C₁₋₆ [que está opcionalmente sustituido por halogen, CN, OH, alcoxi C₁₋₄, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄), S(O)₂(alquilo C₁₋₄) o heterociclilo {a su vez opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆ [que está opcionalmente sustituido por oxo, halógeno, OH, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, C(O)(alcoxi C₁₋₄), CN, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄) o N(alquilo C₁₋₄)₂], C(O)(alquilo C₁₋₄) [en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por alcoxi C₁₋₄ o fluoro], bencilo [que está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], C(O)(alcoxi C₁₋₄), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂ o S(O)₂(alquilo C₁₋₄) [en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por fluoro]]], alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, CN, C(O)NH₂, C(O)NH(fenilalquilo C₁₋₂), fenilo [que está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)] o bencilo [que está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)];

25

- en donde sea posible, un nitrógeno de anillo de dicho heterociclo **R⁴** que está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆ [opcionalmente sustituido por oxo, halógeno, OH, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄), S(O)₂(alquilo C₁₋₄), C(O)(alcoxi C₁₋₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, clano, arilo {opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}, heteroarilo {opcionalmente sustituido por oxo, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}, heterociclilo {opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₄, arilo [opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}, SO₂NH(alquilo C₁₋₄), SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂, CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, CO(alquilo

35

C₁₋₄), CO(arilo) [opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄,
 alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o
 S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], SO₂(arilo) [opcionalmente sustituido por halógeno,
 alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄),
 S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)]], cicloalquilo C₃₋₆, CO(alquilo C₁₋₄)
 [opcionalmente sustituido por halógeno], CO(arilo) [opcionalmente
 sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro,
 S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], SO₂(arilo)
 [opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃,
 OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)],
 SO₂(alquilo C₁₋₄) [opcionalmente sustituido por flúor], COO(alquilo C₁₋₆),
 arilo [opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄,
 CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo
 C₁₋₄)], heteroarilo [opcionalmente sustituido por oxo, halógeno, alquilo C₁₋₄,
 alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o
 S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], CONH(alquilo C₁₋₄), CONH(arilo) [opcionalmente
 sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro,
 S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], SO₂NH(alquilo C₁₋₄)
 o SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂;

20

- siempre y cuando que cuando un nitrógeno de anillo de dicho
 heterociclo R⁴ está sustituido por un grupo alquilo, dicho alquilo no porta
 un sustituyente oxo, halógeno, OH, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, NH₂, NH(alquilo
 C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)
 en el carbono unido al nitrógeno del anillo de dicho heterociclo R⁴;

25

el heterociclo R⁴ de cinco o seis miembros está opcionalmente fusionado a un
 anillo ciclohexano, piperidina, benceno, piridina, piridazina, pirimidina o pirazina;
 los átomos de carbono de dicho anillo ciclohexano, piperidina, benceno,
 piridina, piridazina, pirimidina o pirazina está opcionalmente sustituido por
 halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄),
 S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄); y el nitrógeno de dicho anillo piperidina
 fusionado está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₄ [que está
 opcionalmente sustituido por oxo, halógeno, OH, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, C(O)(alcoxi
 C₁₋₄), CN, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, NH₂, NH(alquilo
 C₁₋₄) o N(alquilo C₁₋₄)₂], C(O)(alquilo C₁₋₄) [en donde el alquilo está
 opcionalmente sustituido por alcoxi C₁₋₄ o halógeno], bencilo [que está
 opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃,

30

35

ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄), C(O)(alcoxi C₁₋₄), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂ o S(O)₂(alquilo C₁₋₄) [en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por fluoro];

- 5 R⁵ es alquilo C₁₋₈ [opcionalmente sustituido por halo (tal como fluoro), alcoxi C₁₋₄, fenilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)} o heteroarilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}], cicloalquilo C₃₋₇ (opcionalmente sustituido por halo o alquilo C₁₋₈), piranilo, fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}, heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)} o un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros {opcionalmente sustituido por S(O)₂(alquilo C₁₋₄) o C(O)(alquilo C₁₋₄)};
- 10
- 15
- 20 R⁸ y R¹¹ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ [opcionalmente sustituido por halo (tal como fluoro), alcoxi C₁₋₄, fenilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)} o heteroarilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}], cicloalquilo C₃₋₇ (opcionalmente sustituido por halo o alquilo C₁₋₈), piranilo, fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}, heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)} o un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros {opcionalmente sustituido por S(O)₂(alquilo C₁₋₄) o C(O)(alquilo C₁₋₄)};
- 25
- 30
- 35 R⁶ y R⁷ son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o juntos R⁶ y R⁷ se unen para formar un anillo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₄ o fenilo (en donde el anillo fenilo está opcionalmente sustituido por halo, ciano, nitro, hidroxí, alquilo C₁₋₄, alcoxi

C₁₋₄, S(O)_malquilo C₁₋₄, S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, NHC(O)NH₂, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), NHC(O)(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), C(O)(alquilo C₁₋₄), CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ o OCF₃;

5

R⁹ y R¹⁰ son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 2. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde L es CH.

3. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1 o 2, en donde M es NR¹.

15

4. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en la reivindicación 3, en donde R¹ es alquilo C₁₋₆, fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}, S(O)₂R⁵ o C(O)R⁶; en donde R⁵ y R⁶ son alquilo C₁₋₆, CF₃, cicloalquilo C₃₋₇ (opcionalmente sustituido por halo o alquilo C₁₋₆), fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)} o un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros {opcionalmente sustituido por S(O)₂(alquilo C₁₋₄) o C(O)(alquilo C₁₋₄)}.
20
25

5. Un compuesto of formula (I) como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R² es fenilo opcionalmente sustituido por fluoro, cloro o CF₃.

30

6. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R³ es hidrógeno.

7. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R⁹ es hidrógeno.
35

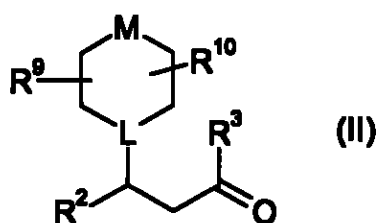
8. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R¹⁰ es hidrógeno.

9. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^b es hidrógeno.

- 5 10. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^4 es 1,2,4-triazolilo, tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, piperidinilo, bencimidazolilo, 1,3-dihidro-2H-bencimidazolilo, benzotriazolilo o un imidazopiridinilo (tal como imidazo[4,5c]piridinilo, 1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridinilo o 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridinilo), cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido por uno o dos alquilo C_{1-8} iguales o diferentes (por ejemplo alquilo C_{1-4} ; tal como metilo), cicloalquilo C_{3-6} , CF_3 , CHF_2 , OH (que se puede tautomerizar a la forma ceto), oxo (que se puede tautomerizar a la forma hidroxil), alquilo C_{1-4} sustituido por heterociclilo (a su vez está opcionalmente sustituido por $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4})), $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}), (alquilo C_{1-4})C(O), (haloalquilo C_{1-4})C(O), (alcoxi C_{1-4})C(O), $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)NH$ (fenil(alquilo C_{1-2})) o fenil(alquilo C_{1-2}); en donde el fenilo de los grupos fenil(alquilo C_{1-2}) anteriores, está opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}).

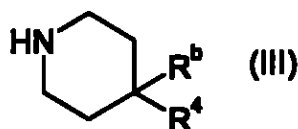
20

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



25

con un compuesto de formula (III):



30

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

5 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

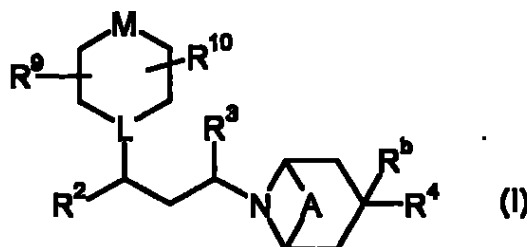
10 13. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

14. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

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

CLAIMS

1. A compound of formula (I):



5 wherein:

A is absent or is (CH₂)₂;

L is CH or N;

M is NR¹, O, S, S(O) or S(O)₂;

10 R¹ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl [optionally substituted by phenyl {which itself optionally substituted by halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, cyano, nitro, CF₃, OCF₃, (C₁₋₄ alkyl)C(O)NH, S(O)₂NH₂, C₁₋₄ alkylthio, S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl)} or heteroaryl {which itself optionally substituted by halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, cyano, nitro, CF₃, (C₁₋₄ alkyl)C(O)NH, S(O)₂NH₂, C₁₋₄ alkylthio, S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl)}], phenyl {optionally substituted by halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, cyano, nitro, CF₃, OCF₃, (C₁₋₄ alkyl)C(O)NH, S(O)₂NH₂, C₁₋₄ alkylthio, S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl)}, heteroaryl {optionally substituted by halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, cyano, nitro, CF₃, (C₁₋₄ alkyl)C(O)NH, S(O)₂NH₂, C₁₋₄ alkylthio, S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl)}, S(O)₂R⁵, S(O)₂NR⁶R⁷, C(O)R⁸, C(O)₂(C₁₋₆ alkyl) (such as tert-butoxycarbonyl), C(O)₂(phenyl(C₁₋₂ alkyl)) (such as benzyloxycarbonyl) or C(O)NHR¹¹;

20 R² is phenyl (optionally substituted by halo, CN or C₁₋₄ haloalkyl), thienyl or halothienyl;

R³ is hydrogen or methyl;

R^b is hydrogen or C₁₋₃ alkyl;

25 R⁴ is a five or six membered heterocycle containing at least one carbon atom, one to four nitrogen atoms and, optionally, one oxygen or sulphur atom,

- a ring carbon of said heterocycle R⁴ being optionally substituted by oxo, C₁₋₆ alkyl [which is optionally substituted by halogen, CN, OH, C₁₋₄ alkoxy, S(C₁₋₄ alkyl), S(O)(C₁₋₄ alkyl), S(O)₂(C₁₋₄ alkyl) or heterocyclyl {itself optionally substituted by C₁₋₆

alkyl [which is optionally substituted by oxo, halogen, OH, C₁₋₄ alkoxy, OCF₃,
 C(O)(C₁₋₄ alkoxy), CN, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ alkyl), C(O)N(C₁₋₄ alkyl)₂, NH₂,
 NH(C₁₋₄ alkyl) or N(C₁₋₄ alkyl)₂], C(O)(C₁₋₄ alkyl) [wherein the alkyl is optionally
 substituted by C₁₋₄ alkoxy or fluoro], benzyl [which is optionally substituted by
 5 halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, CF₃, OCF₃, cyano, nitro, S(C₁₋₄ alkyl), S(O)(C₁₋₄
 alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl)], C(O)(C₁₋₄ alkoxy), C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ alkyl),
 C(O)N(C₁₋₄ alkyl)₂ or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl) [wherein the alkyl is optionally substituted by
 fluoro]], C₂₋₆ alkenyl, C₃₋₆ cycloalkyl, CN, C(O)NH₂, C(O)NH(phenylC₁₋₂ alkyl),
 phenyl [which is optionally substituted by halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, CF₃, OCF₃,
 10 cyano, nitro, S(C₁₋₄ alkyl), S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl)] or benzyl [which is
 optionally substituted by halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, CF₃, OCF₃, cyano, nitro,
 S(C₁₋₄ alkyl), S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl)];
 - where possible, a ring nitrogen of said heterocycle R⁴ being optionally substituted by
 C₁₋₆ alkyl [optionally substituted by oxo, halogen, OH, C₁₋₄ alkoxy, OCF₃, NH₂,
 15 NH(C₁₋₄ alkyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, S(C₁₋₄ alkyl), S(O)(C₁₋₄ alkyl), S(O)₂(C₁₋₄ alkyl),
 C(O)(C₁₋₄ alkoxy), CONH₂, CONH(C₁₋₄ alkyl), CON(C₁₋₄ alkyl)₂, cyano, aryl
 {optionally substituted by halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, CF₃, OCF₃, cyano, nitro,
 S(C₁₋₄ alkyl), S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl)}, heteroaryl {optionally substituted
 by oxo, halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, CF₃, OCF₃, cyano, nitro, S(C₁₋₄ alkyl),
 20 S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl)}, heterocyclyl {optionally substituted by C₁₋₄
 alkyl, aryl [optionally substituted by halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, CF₃, OCF₃,
 cyano, nitro, S(C₁₋₄ alkyl), S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl)], SO₂NH(C₁₋₄ alkyl),
 SO₂N(C₁₋₄ alkyl)₂, CONH(C₁₋₄ alkyl), CON(C₁₋₄ alkyl)₂, CO(C₁₋₄ alkyl), CO(aryl)
 [optionally substituted by halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, CF₃, OCF₃, cyano, nitro,
 25 S(C₁₋₄ alkyl), S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl)], SO₂(aryl) [optionally substituted
 by halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, CF₃, OCF₃, cyano, nitro, S(C₁₋₄ alkyl), S(O)(C₁₋₄
 alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl))], C₃₋₆ cycloalkyl, CO(C₁₋₄ alkyl) [optionally substituted
 by halogen], CO(aryl) [optionally substituted by halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, CF₃,
 OCF₃, cyano, nitro, S(C₁₋₄ alkyl), S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl)], SO₂(aryl)
 30 [optionally substituted by halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, CF₃, OCF₃, cyano, nitro,
 S(C₁₋₄ alkyl), S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl)], SO₂(C₁₋₄ alkyl) [optionally
 substituted by fluorine], COO(C₁₋₆ alkyl), aryl [optionally substituted by halogen, C₁₋₄
 alkyl, C₁₋₄ alkoxy, CF₃, OCF₃, cyano, nitro, S(C₁₋₄ alkyl), S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄

alkyl)], heteroaryl [optionally substituted by oxo, halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, CF₃, OCF₃, cyano, nitro, S(C₁₋₄ alkyl), S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl)], CONH(C₁₋₄ alkyl), CONH(aryl) [optionally substituted by halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, CF₃, OCF₃, cyano, nitro, S(C₁₋₄ alkyl), S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl)], SO₂NH(C₁₋₄ alkyl) or SO₂N(C₁₋₄ alkyl)₂;

- provided that when a ring nitrogen of said heterocycle R⁴ is substituted by an alkyl group, said alkyl does not carry an oxo, halogen, OH, C₁₋₄ alkoxy, OCF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, S(C₁₋₄ alkyl), S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl) substituent on the carbon attached to the ring nitrogen of said heterocycle R⁴;

the five or six membered heterocycle R⁴ being optionally fused to a cyclohexane, piperidine, benzene, pyridine, pyridazine, pyrimidine or pyrazine ring; the ring carbon atoms of said fused cyclohexane, piperidine, benzene, pyridine, pyridazine, pyrimidine or pyrazine ring being optionally substituted by halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, CF₃, OCF₃, cyano, nitro, S(C₁₋₄ alkyl), S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl); and the nitrogen of said fused piperidine ring being optionally substituted by C₁₋₄ alkyl [which is optionally substituted by oxo, halogen, OH, C₁₋₄ alkoxy, OCF₃, C(O)(C₁₋₄ alkoxy), CN, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ alkyl), C(O)N(C₁₋₄ alkyl)₂, NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl) or N(C₁₋₄ alkyl)₂], C(O)(C₁₋₄ alkyl) [wherein the alkyl is optionally substituted by C₁₋₄ alkoxy or halogen], benzyl [which is optionally substituted by halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, CF₃, OCF₃, cyano, nitro, S(C₁₋₄ alkyl), S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl)], C(O)(C₁₋₄ alkoxy), C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ alkyl), C(O)N(C₁₋₄ alkyl)₂ or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl) [wherein the alkyl is optionally substituted by fluoro];

R⁵ is C₁₋₆ alkyl [optionally substituted by halo (such as fluoro), C₁₋₄ alkoxy, phenyl {which itself optionally substituted by halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, cyano, nitro, CF₃, OCF₃, (C₁₋₄ alkyl)C(O)NH, S(O)₂NH₂, C₁₋₄ alkylthio, S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl)} or heteroaryl {which itself optionally substituted by halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, cyano, nitro, CF₃, (C₁₋₄ alkyl)C(O)NH, S(O)₂NH₂, C₁₋₄ alkylthio, S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl)}], C₃₋₇ cycloalkyl (optionally substituted by halo or C₁₋₆ alkyl), pyranyl, phenyl {optionally substituted by halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, cyano, nitro, CF₃, OCF₃, (C₁₋₄ alkyl)C(O)NH, S(O)₂NH₂, C₁₋₄ alkylthio, S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl)}, heteroaryl {optionally substituted by halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, cyano, nitro, CF₃, (C₁₋₄ alkyl)C(O)NH, S(O)₂NH₂, C₁₋₄ alkylthio, S(O)(C₁₋₄ alkyl) or

$S(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$ or a 5- or 6-membered nitrogen containing heterocyclic ring {optionally substituted by $S(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$ or $C(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$ };

R^8 and R^{11} are, independently, hydrogen, C_{1-6} alkyl [optionally substituted by halo (such as fluoro), C_{1-4} alkoxy, phenyl {which itself optionally substituted by halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, cyano, nitro, CF_3 , OCF_3 , $(C_{1-4} \text{ alkyl})C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, C_{1-4} alkylthio, $S(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$ or $S(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$ } or heteroaryl {which itself optionally substituted by halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, cyano, nitro, CF_3 , $(C_{1-4} \text{ alkyl})C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, C_{1-4} alkylthio, $S(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$ or $S(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$ }, C_{3-7} cycloalkyl (optionally substituted by halo or C_{1-6} alkyl), pyranyl, phenyl {optionally substituted by halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, cyano, nitro, CF_3 , OCF_3 , $(C_{1-4} \text{ alkyl})C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, C_{1-4} alkylthio, $S(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$ or $S(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$ }, heteroaryl {optionally substituted by halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, cyano, nitro, CF_3 , $(C_{1-4} \text{ alkyl})C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, C_{1-4} alkylthio, $S(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$ or $S(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$ } or a 5- or 6-membered nitrogen containing heterocyclic ring {optionally substituted by $S(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$ or $C(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$ };

R^6 and R^7 are, independently, hydrogen or C_{1-4} alkyl; or together R^6 and R^7 join to form a 5- or 6-membered ring which is optionally substituted with C_{1-4} alkyl or phenyl (wherein the phenyl ring is optionally substituted by halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $S(O)_m C_{1-4} \text{ alkyl}$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $S(O)_2N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $NHS(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, NH_2 , $NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $NHC(O)NH_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $NHC(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$, CO_2H , $CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $C(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 or OCF_3);

R^9 and R^{10} are, independently, hydrogen or C_{1-6} alkyl;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

3. A compound of formula (I) as claimed in claim 1 or 2 wherein M is NR^1 .

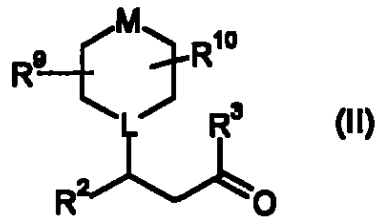
4. A compound of formula (I) as claimed in claim 3 wherein R^1 is C_{1-6} alkyl, phenyl {optionally substituted by halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, cyano, nitro, CF_3 , OCF_3 , $(C_{1-4} \text{ alkyl})C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, C_{1-4} alkylthio, $S(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$ or $S(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$ }, $S(O)_2R^5$ or $C(O)R^8$; wherein R^5 and R^8 are C_{1-6} alkyl, CF_3 , C_{3-7} cycloalkyl (optionally

substituted by halo or C₁₋₄ alkyl), phenyl {optionally substituted by halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, cyano, nitro, CF₃, OCF₃, (C₁₋₄ alkyl)C(O)NH, S(O)₂NH₂, C₁₋₄ alkylthio, S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl)} or a 5- or 6-membered nitrogen containing heterocyclic ring {optionally substituted by S(O)₂(C₁₋₄ alkyl) or C(O)(C₁₋₄ alkyl)}.

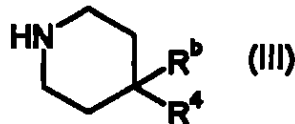
5

5. A compound of formula (I) as claimed in any one of the preceding claims wherein R² is phenyl optionally substituted by fluoro, chloro or CF₃.
6. A compound of formula (I) as claimed in any one of the preceding claims wherein R³ is hydrogen.
7. A compound of formula (I) as claimed in any one of the preceding claims wherein R⁹ is hydrogen.
8. A compound of formula (I) as claimed in any one of the preceding claims wherein R¹⁰ is hydrogen.
9. A compound of formula (I) as claimed in any one of the preceding claims wherein R^b is hydrogen.
10. A compound of formula (I) as claimed in any one of the preceding claims wherein R⁴ is 1,2,4-triazolyl, thiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, piperidinyl, benzimidazolyl, 1,3-dihydro-2H-benzimidazolyl, benzotriazolyl or an imidazopyridinyl (such as imidazo[4,5c]pyridinyl, 1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]pyridinyl or 4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridinyl), each of which is unsubstituted or substituted by one or two of the same or different C₁₋₆ alkyl (for example C₁₋₄ alkyl; such as methyl), C₃₋₆ cycloalkyl, CF₃, CHF₂, OH (which may tautomerise to the keto form), oxo (which may tautomerise to the hydroxy form), C₁₋₄ alkyl substituted by heterocyclyl (which is itself optionally substituted by S(O)₂(C₁₋₄ alkyl)), S(O)₂(C₁₋₄ alkyl), (C₁₋₄ alkyl)C(O), (C₁₋₄ haloalkyl)C(O), (C₁₋₄ alkoxy)C(O), C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ alkyl), C(O)NH(phenyl(C₁₋₂ alkyl)) or phenyl(C₁₋₂ alkyl); wherein the phenyl of the foregoing phenyl(C₁₋₂ alkyl) groups is optionally substituted by halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, cyano or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl).

11. A process for preparing a compound as claimed in claim 1, the process comprising reductive amination of a compound of formula (II):



- 5 with a compound of formula (III):



in the presence of $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (wherein Ac is $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$) and acetic acid, in a suitable solvent, at room temperature.

- 10 12. A pharmaceutical composition which comprises a compound as claimed in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.
- 15 13. A compound as claimed in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament.
14. A compound as claimed in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for use in therapy.
- 20 15. A method of treating a CCR5 mediated disease state comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a compound as claimed in claim 1.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

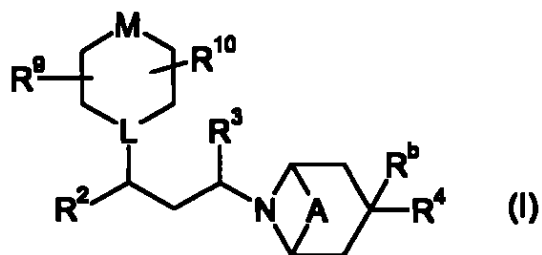
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

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

**DERIVADOS DE PIPERIDINA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR DE
QUIMIOQUINA CCR5**

5 RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuestos de formula (I):



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

DERIVADOS DE PIPERIDINA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR DE QUIMIOQUINA CCR5

5

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

10

Los derivados de piperidina farmacéuticamente activos están revelados en WO01/87839, WO01/66525, WO00/08013, WO99/38514 y WO99/04794.

15

Las Quimioquinas son citocinas quimiotácticas que son liberadas por una amplia variedad de células para atraer macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos a sitios de inflamación y juegan un papel en la maduración de 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 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). Estas se diferencian con base de una inserción simple de amino ácido entre el par NH próximo de residuos de cisteína y similitud de secuencia.

20

25

30

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

35

Las quimioquinas C-C incluyen quimioattractores potentes de monocitos y linfocitos pero no neutrófilos tales como las proteínas quimiotácticas de monocito humano 1-3 (MCP-1, MCP-2 y MCP-3), RANTES (Reguladas a la



activación, Expresadas T Normales y Secretadas), eotaxina y las proteínas inflamatorias de macrófago 1α y 1β (MIP- 1α y MIP- 1β).

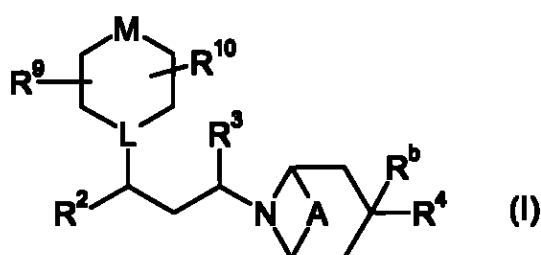
Los estudios han demostrado que las acciones de las quimioquinas son
 5 mediadas por subfamilias de receptores acoplados a proteína G, entre los
 cuales están los receptores designados CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3,
 CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3 y
 CXCR4. Estos receptores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

El receptor CCR5 está expresado en linfocitos T, monocitos,
 macrófagos, células dendríticas, microglia y otros tipos de células. Estos
 15 detectan y responden a varias quimioquinas, principalmente "células reguladas
 a la activación de célula T normal expresada y secretada" (RANTES), proteínas
 inflamatorias de macrófago (MIP) MIP- 1α y MIP- 1β y proteína 2 quimioattractora
 de monolito (MCP-2).

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

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

30 La presente invención provee un compuesto de piperidina o tropano de
 formula (I):



en donde:

5 A está ausente o es (CH₂)₂;

L es CH o N;

M es NR¹, O, S, S(O) o S(O)₂;

10 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ [opcionalmente sustituido por fenilo { a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)} or heteroarilo { a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}], fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}], heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}], S(O)₂R⁵, S(O)₂NR⁶R⁷, C(O)R⁸, C(O)₂(alquilo C₁₋₆) (tal como ter-butoxicarbonilo), C(O)₂(fenio(alquilo C₁₋₂)) (tal como benciloxicarbonilo) o C(O)NHR¹¹;

15

20

R² es fenilo (opcionalmente sustituido por halo, CN o haloalquilo C₁₋₄), tienilo o halotienilo;

25

R³ es hidrógeno o metilo;

R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

30 R⁴ es un heterociclo de cinco o seis miembros que contiene al menos un átomo de carbono, uno a cuatro átomos de nitrógeno y, opcionalmente, un átomo de oxígeno o azufre,

- 5 - un carbono de anillo de dicho heterociclo R⁴ que está opcionalmente sustituido por oxo, alquilo C₁₋₆ [que está opcionalmente sustituido por halogen, CN, OH, alcoxi C₁₋₄, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄), S(O)₂(alquilo C₁₋₄) o heterociclilo {a su vez opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆ [que está opcionalmente sustituido por oxo, halógeno, OH, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, C(O)(alcoxi C₁₋₄), CN, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄) o N(alquilo C₁₋₄)₂], C(O)(alquilo C₁₋₄) [en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por alcoxi C₁₋₄ o fluoro], bencilo [que está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], C(O)(alcoxi C₁₋₄), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂ o S(O)₂(alquilo C₁₋₄) [en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por fluoro]]], alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, CN, C(O)NH₂, C(O)NH(fenilalquilo C₁₋₂), fenilo [que está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)] o bencilo [que está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)];
- 10
- 15
- 20 - en donde sea posible, un nitrógeno de anillo de dicho heterociclo R⁴ que está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆ [opcionalmente sustituido por oxo, halógeno, OH, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄), S(O)₂(alquilo C₁₋₄), C(O)(alcoxi C₁₋₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, ciano, arilo {opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}, heteroarilo {opcionalmente sustituido por oxo, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}, heterociclilo {opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₄, arilo [opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], SO₂NH(alquilo C₁₋₄), SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂, CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, CO(alquilo C₁₋₄), CO(arilo) [opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], SO₂(arilo) [opcionalmente sustituido por halógeno,
- 25
- 30
- 35

alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], cicloalquilo C₃₋₆, CO(alquilo C₁₋₄) [opcionalmente sustituido por halógeno], CO(arilo) [opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], SO₂(arilo) [opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], SO₂(alquilo C₁₋₄) [opcionalmente sustituido por flúor], COO(alquilo C₁₋₆), arilo [opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], heteroarilo [opcionalmente sustituido por oxo, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], CONH(alquilo C₁₋₄), CONH(arilo) [opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], SO₂NH(alquilo C₁₋₄) o SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂;

- siempre y cuando que cuando un nitrógeno de anillo de dicho heterociclo R⁴ está sustituido por un grupo alquilo, dicho alquilo no porta un sustituyente oxo, halógeno, OH, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄) en el carbono unido al nitrógeno del anillo de dicho heterociclo R⁴;

el heterociclo R⁴ de cinco o seis miembros está opcionalmente fusionado a un anillo ciclohexano, piperidina, benceno, piridina, piridazina, pirimidina o pirazina; los átomos de carbono de dicho anillo ciclohexano, piperidina, benceno, piridina, piridazina, pirimidina o pyiazina está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄); y el nitrógeno de dicho anillo piperidina fusionado está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₄ [que está opcionalmente sustituido por oxo, halógeno, OH, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, C(O)(alcoxi C₁₋₄), CN, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄) o N(alquilo C₁₋₄)₂], C(O)(alquilo C₁₋₄) [en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por alcoxi C₁₋₄ o halógeno], bencilo [que está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], C(O)(alcoxi

C₁₋₄), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂ o S(O)₂(alquilo C₁₋₄) [en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por fluoro];

R⁵ es alquilo C₁₋₆ [opcionalmente sustituido por halo (tal como fluoro), alcoxi C₁₋₄, fenilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)} o heteroarilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)}], cicloalquilo C₃₋₇ (opcionalmente sustituido por halo o alquilo C₁₋₆), piranilo, fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)}, heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)} o un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros {opcionalmente sustituido por S(O)₂(alquilo C₁₋₄) o C(O)(alquilo C₁₋₄)};

R⁸ y R¹¹ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ [opcionalmente sustituido por halo (tal como fluoro), alcoxi C₁₋₄, fenilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)} o heteroarilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}], cicloalquilo C₃₋₇ (opcionalmente sustituido por halo o alquilo C₁₋₆), piranilo, fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}, heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)} o un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros {opcionalmente sustituido por S(O)₂(alquilo C₁₋₄) o C(O)(alquilo C₁₋₄)};

R⁶ y R⁷ son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o juntos R⁶ y R⁷ se unen para formar un anillo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₄ o fenilo (en donde el anillo fenilo está opcionalmente sustituido por halo, ciano, nitro, hidroxí, alquilo C₁₋₄, alcoxi

C₁₋₄, S(O)_malquilo C₁₋₄, S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, NHC(O)NH₂, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), NHC(O)(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), C(O)(alquilo C₁₋₄), CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ o OCF₃;

5

R⁹ y R¹⁰ son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

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

15

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

20

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

Halógeno es, por ejemplo, cloro, fluoro o bromo; tal como cloro o fluoro.

25 Grupos y mitades alquilo son de cadena lineal o ramificada y son, por ejemplo, metilo (algunas veces abreviado como Me), etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo o ter-butilo.

Alquilo sustituido por halógeno es, por ejemplo, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ o C₂F₅.

30

Cicloalquilo es por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

35 Heterociclilo enlazado a N es un anillo de 3, 4, 5 o 6 miembros no aromático enlazado a nitrógeno que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional (seleccionado del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre). Es, por ejemplo, aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo.

Un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, de 5 o 6 miembros, contiene, por ejemplo, solamente un átomo de nitrógeno, siendo todos los demás átomos carbono. Es, por ejemplo, pirrolidinilo o piperidinilo.

5

Heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros, opcionalmente fusionado a uno o más anillos diferentes, que comprende 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.

10 Heteroarilo es, por ejemplo, furilo, tienilo (también conocido como tiofenilo), pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, [1,2,4]-triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, benzo[b]furilo (también conocido como benzfurilo), benz[b]tienilo (también conocido como benztienilo o benztiofenilo), indazolilo, bencimidazolilo, benztriazolilo, benzoxazolilo, benztriazolilo, 1,2,3-
15 benzotiadiazolilo, un imidazopiridinilo (tal como imidazo[1,2a]piridinilo), tien[3,2-b]piridin-6-ilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo (también conocido como benzo[1,2,3]tiadiazolilo), 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzofurazano (también conocido como 2,1,3-benzoxadiazolilo), quinoxalinilo, una pirazolopiridina (por ejemplo 1H-pirazol[3,4-b]piridinilo), quinolinilo, isoquinolinilo, un naftiridinilo (por
20 ejemplo [1,6]naftiridinilo o [1,8]naftiridinilo), un benzotiazinilo o dibenzotiofenilo (también conocido como dibenzotienilo); o un N-óxido del mismo, o un S-óxido o S-dióxido del mismo. Heteroarilo es, por ejemplo, piridilo, pirimidinilo, indolilo o benzimidazolilo.

25 El heterociclo de cinco miembros de R^4 es, por ejemplo, pirazolilo, imidazolilo, 1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona, imidazolidin-2-ona, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo o tiazolilo (tal como pirazolilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo o
30 tiazolilo). El heterociclo de seis miembros de R^4 es, por ejemplo, piperidinilo o piperazinilo. Cuando el heterociclo de cinco o seis miembros de R^4 está fusionado a un anillo benceno o piridina, el bicíclico resultante es, por ejemplo, bencimidazolilo, 1,3-dihidro-2H-bencimidazolilo, benztriazolilo, un imidazopiridinilo (tal como imidazo[4,5c]piridinilo), [tal como bencimidazolilo, benztriazolilo o un imidazopiridinilo (tal como imidazo[4,5c]piridinilo)]. Cuando
35 el heterociclo de cinco o seis miembros de R^4 (por ejemplo el anillo heterociclo de 5 miembros de R^4) está fusionado a un cicloalquilo saturado o piperidina, el

bicíclico resultante es, por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-bencimidazol, 4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina o 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina. Adicionalmente, cuando el anillo heterociclo de cinco o seis miembros de R⁴ (por ejemplo el anillo heterociclo de cinco miembros de R⁴) está fusionado a un cicloalquilo saturado o piperidina, el bicíclico resultante es, por ejemplo, 1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-imidazo[4,5-*c*]poridinilo.

(Alquilo C₁₋₄)fenilo es, por ejemplo, bencilo, 2-feniletilo o 1-fenilet-1-ilo. (Alquilo C₁₋₄)heteroarilo es, por ejemplo, piridilometilo o pirimidinilmetilo. NHC(O)Heteroarilo es, por ejemplo, NHC(O)piridilo. NHC(O)(alquilo C₁₋₄)fenilo es, por ejemplo, NHC(O)bencilo. NHC(O)(alquilo C₁₋₄)heteroarilo es, por ejemplo, NHC(O)CH₂piridilo. NHS(O)₂Heteroarilo es, por ejemplo, NHS(O)₂piridilo. NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄)fenilo es, por ejemplo, NHS(O)₂bencilo. NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄)heteroarilo es, por ejemplo, NHS(O)₂CH₂piridilo. NHC(O)NHheteroarilo es, por ejemplo, NHC(O)NHpiridilo. NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄)fenilo es, por ejemplo, NHC(O)NHbencilo. NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄)heteroarilo es, por ejemplo, NHC(O)NHCH₂piridilo.

En un aspecto particular, la presente invención provee un compuesto en donde R^b es hidrógeno; y R⁴ es un heterociclo de cinco miembros que contiene al menos un átomo de carbono, uno a cuatro átomos de nitrógeno y, opcionalmente, un átomo de oxígeno o azufre, dicho heterociclo está opcionalmente sustituido por oxo, alquilo C₁₋₆, H₂NC(O), (fenilalquilo C₁₋₂)HNC(O) o bencilo [que está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)]; El heterociclo de cinco miembros está opcionalmente fusionado a un anillo ciclohexano, piperidina, benceno, piridina, piridazina, pirimidina o pirazina; los átomos de carbono del anillo de dicho anillo ciclohexano, piperidina, benceno, piridina, piridazina, pirimidina o pirazina fusionado está opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄); y el nitrógeno del anillo piperidina fusionado está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₄ {que está opcionalmente sustituido por oxo, halógeno, OH, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, C(O)O(alquilo C₁₋₄), CN, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄) o N(alquilo C₁₋₄)₂}, C(O)(alquilo C₁₋₄) {en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por alcoxi C₁₋₄ o fluoro}, C(O)O(alquilo C₁₋₄), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂ o S(O)₂(alquilo C₁₋₄) {en

donde el alquilo está opcionalmente sustituido por fluoro}; y A, M, L, R², R³, R⁹ y R¹⁰ son como se definieron anteriormente.

En otro aspecto, la invención provee un compuesto en donde R⁴ es un
 5 heterociclo de cinco o seis miembros que contiene al menos un átomo de carbono, uno a cuatro átomos de nitrógeno y, opcionalmente, un átomo de oxígeno o azufre,

- un carbono de anillo de dicho heterociclo R⁴ que está opcionalmente
 10 sustituido por oxo, alquilo C₁₋₆ [que está opcionalmente sustituido por halógeno, CN, OH, alcoxi C₁₋₄, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄), S(O)₂(alquilo C₁₋₄) o heterociclilo {a su vez opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆ [que está opcionalmente sustituido por oxo, halógeno, OH, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, C(O)(alcoxi C₁₋₄), CN, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄),
 15 C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄) o N(alquilo C₁₋₄)₂], C(O)(alquilo C₁₋₄) [en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por alcoxi C₁₋₄ o fluoro], bencilo [que está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], C(O)(alcoxi C₁₋₄), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄),
 20 C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂ o S(O)₂(alquilo C₁₋₄) [en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por fluoro]]], alquenilo C₂₋₆, CN, C(O)NH₂, C(O)NH(fenilalquilo C₁₋₂), fenilo [que está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)] o bencilo [que está opcionalmente
 25 sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)];

- en donde sea posible, un nitrógeno de anillo de dicho heterociclo R⁴ que está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆ [opcionalmente
 30 sustituido por oxo, halógeno, OH, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄), S(O)₂(alquilo C₁₋₄), C(O)(alcoxi C₁₋₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, ciano, arilo {opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o
 35 S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}, heteroarilo {opcionalmente sustituido por oxo, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}, heterociclilo {opcionalmente

sustituido por alquilo C₁₋₄, arilo [opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], SO₂NH(alquilo C₁₋₄), SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂, CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, CO(alquilo C₁₋₄), CO(arilo) [opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], SO₂(arilo) [opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], SO₂(arilo) [opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], CO(alquilo C₁₋₄) [opcionalmente sustituido por halógeno], CO(arilo) [opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], SO₂(arilo) [opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], SO₂(alquilo C₁₋₄) [opcionalmente sustituido por flúor], COO(alquilo C₁₋₄), arilo [opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], heteroarilo [opcionalmente sustituido por oxo, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], CONH(alquilo C₁₋₄), CONH(arilo) [opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], SO₂NH(alquilo C₁₋₄) o SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂;

- siempre y cuando que cuando un nitrógeno de anillo de dicho heterociclo R⁴ está sustituido por un grupo alquilo, dicho alquilo no porta un sustituyente oxo, halógeno, OH, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄) en el carbono unido al nitrógeno de anillo de dicho heterociclo R⁴;

el heterociclo de cinco o seis miembros R⁴ está opcionalmente fusionado a un anillo ciclohexano, piperidina, benceno, piridina, piridazina, pirimidina o pirazina; los átomos de carbono de anillo de dicho anillo ciclohexano, piperidina, benceno, piridina, piridazina, pirimidina o pirazina fusionado están

opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄); y el nitrógeno de dicho anillo piperidina fusionado está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₄ [que está opcionalmente sustituido por oxo, halógeno, OH, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, C(O)(alcoxi C₁₋₄), CN, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄) o N(alquilo C₁₋₄)₂], C(O)(alquilo C₁₋₄) [en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por alcoxi C₁₋₄ o halógeno], bencilo [que está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], C(O)(alcoxi C₁₋₄), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂ o S(O)₂(alquilo C₁₋₄) [en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por fluoro]; y A, M, L, R^b, R², R³, R⁹ y R¹⁰ son como se definieron anteriormente.

15 En aún otro aspecto, la presente invención provee un compuesto en donde L es CH.

En un aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto en donde M es O.

20

En aún un aspecto adicional, la invención provee un compuesto en donde M es NR¹.

25 En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto en donde A está ausente.

En ya otro aspecto, la presente invención provee un compuesto en donde A es CH₂CH₂.

30 En un aspecto adicional, la invención provee un compuesto en donde R¹ es alquilo C₁₋₆, fenilo (opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}, S(O)₂R⁵ o C(O)R⁶; en donde R⁵ y R⁶ son alquilo C₁₋₆, CF₃, cicloalquilo C₃₋₇ (opcionalmente sustituido por halo o alquilo C₁₋₄), fenilo (opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o

35

$S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ o un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros {opcionalmente sustituido por $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ o $C(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$ }.
 5

En otro aspecto, la invención provee un compuesto en donde R^1 es $S(O)_2R^5$ o $C(O)R^6$; en donde R^5 y R^6 son alquilo C_{1-6} , CF_3 , cicloalquilo C_{3-7} (opcionalmente sustituido por halo o alquilo C_{1-6}), fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , (alquilo C_{1-4}) $C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquiltio C_{1-4} , $S(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$ o $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ } o un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros {opcionalmente sustituido por $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ o $C(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$ }.
 10

En ya otro aspecto, la invención provee un compuesto en donde R^1 es $S(O)_2R^5$; en donde R^5 es alquilo C_{1-6} , CF_3 , cicloalquilo C_{3-7} (opcionalmente sustituido por halo o alquilo C_{1-6}), fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , (alquilo C_{1-4}) $C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquiltio C_{1-4} , $S(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$ o $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ } o un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros {opcionalmente sustituido por $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ o $C(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$ }.
 15

En aún un aspecto adicional, la invención provee un compuesto en donde R^2 es fenilo opcionalmente sustituido por cloro, fluoro o CF_3 (por ejemplo fenilo, mono-clorofenilo, mono-fluorofenilo o di-fluorofenilo; tal como fenilo, 3-fluorofenilo o 3,5-difluorofenilo), tienilo o halotienilo (por ejemplo mono-clorotienilo; tal como 4-clorotien-2-ilo o 5-clorotien-2-ilo). En otro aspecto R^2 es fenilo, mono-clorofenilo, mono-fluorofenilo o di-fluorofenilo (ta como fenilo, 3-fluorofenilo o 3,5-difluorofenilo) o tienilo. En ya otro aspecto R^2 es 3-fluorofenilo o 3,5-difluorofenilo.
 20
 25

En otro aspecto R^3 es hidrógeno.
 30

En ya otro aspecto de la invención R^9 y R^{10} con ambos hidrógeno.

En un aspecto adicional, la invención provee un compuesto en donde R^b es hidrógeno.
 35

En ya otro aspecto, R^4 es 1,2,4-triazolilo, tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, imidazolilo, 1,3-dihidro-2H-imidazolilo, 1,2,3-triazolilo o piperidinilo sustituido

como se describió anteriormente. En un aspecto adicional R^4 es 1,2,4-triazolilo, tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, piperidinilo, bencimidazolilo, 1,3-dihidro-2H-bencimidazolilo, benzotriazolilo o un imidazopiridinilo (tal como imidazo[4,5c]piridinilo, 1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridinilo o 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridinilo), cada uno de los cuales está sin sustituido o sustituido por uno o dos alquilo C_{1-8} iguales o diferentes (por ejemplo alquilo C_{1-4} ; tal como metilo), CF_3 , OH (que se puede tautomerizar a la forma ceto), oxo (que se puede tautomerizar a la forma hidroxil), alquilo C_{1-4} sustituido por heterociclilo (que a su vez está opcionalmente sustituido por $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4})), $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}), (alquilo C_{1-4})C(O), (haloalquilo C_{1-4})C(O), (alcoxi C_{1-4})C(O), $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (fenil(alquilo C_{1-2})) o fenil(alquilo C_{1-2}); en donde el fenilo del grupo fenil(alquilo C_{1-2}) anterior está opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}).

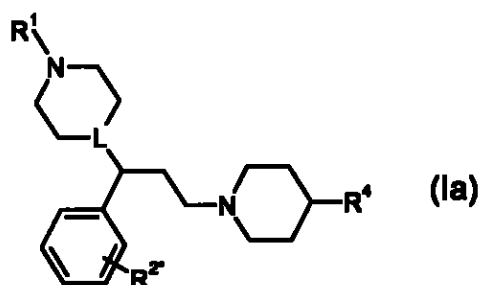
En un aspecto adicional R^4 es 1,2,4-triazolilo, tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, imidazolilo o 1,2,3-triazolilo sustituido como se describió anteriormente. En un aspecto adicional R^4 es 1,2,4-triazolilo, tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo o un imidazopiridinilo (tal como imidazo[4,5c]piridinilo), cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido por uno o dos alquilo C_{1-8} iguales o diferentes (por ejemplo alquilo C_{1-4} ; tal como metilo), CF_3 , OH (que se puede tautomerizar a la forma ceto), $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (fenil(alquilo C_{1-2})) o fenil(alquilo C_{1-2}); en donde el fenilo de los grupos fenil(alquilo C_{1-2}) anteriores está opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}).

En aún un aspecto adicional, R^4 es 1,2,4-triazolilo, tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, imidazolilo, 1,3-dihidro-2H-imidazolilo, 1,2,3-triazolilo o piperidinilo sustituido como se describió anteriormente. En un aspecto adicional, R^4 es 1,2,4-triazolilo, tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, piperidinilo, bencimidazolilo, 1,3-dihidro-2H-bencimidazolilo, benzotriazolilo o un imidazopiridinilo (tal como imidazo[4,5c]piridinilo, 1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridinilo o 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridinilo), cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido por uno o dos alquilo C_{1-8} iguales o diferentes (por alquilo C_{1-4} ; tal como metilo), cicloalquilo C_{3-8} , haloalquilo C_{1-4} (por ejemplo CF_3 o CHF_2), OH (que se puede tautomerizar a la forma ceto), oxo (que se puede tautomerizar a la forma hidroxil), alquilo C_{1-4} sustituido por heterociclilo (que está a su vez

opcionalmente sustituido por $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}), $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}), (alquilo C_{1-4}) $C(O)$, (haloalquilo C_{1-4}) $C(O)$, (alcoxi C_{1-4}) $C(O)$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)NH$ (fenil (alquilo C_{1-2})) o fenil(alquilo C_{1-2}); en donde el fenilo de los grupos fenil(alquilo C_{1-2}) anteriores está opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}).

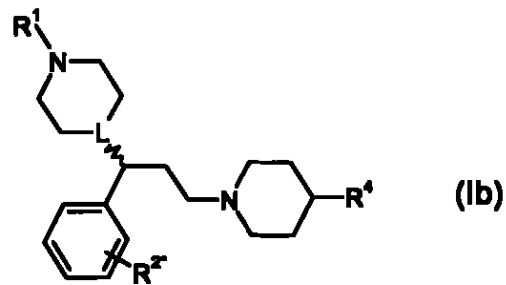
En otro aspecto R^4 es 1,2,4-triazolilo, tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, imidazolilo o 1,2,3-triazolilo sustituidos como se describieron anteriormente. En un aspecto adicional R^4 es 1,2,4-triazolilo, tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo o un imidazopiridinilo (tal como imidazo[4,5c]piridinilo), cada uno de los cuales está sin susituir o sustituido por uno o dos alquilo C_{1-6} iguales o diferentes (por ejemplo alquilo C_{1-4} ; tal como metilo), cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-4} (por ejemplo CF_3 o CHF_2), OH (que se puede tautomerizar a la forma ceto), oxo (que se puede tautomerizar a la forma hdroxi), $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}), (alquilo C_{1-4}) $C(O)$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)NH$ (fenil(alquilo C_{1-2})) o fenil(alquilo C_{1-2}); en donde el fenilo de los gurpos fenil(alquilo C_{1-2}) anteriores está opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}).

En un aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto de formula (Ia):



en donde L, R^1 y R^4 son como se definieron anteriormente; y R^2 es 0, 1 o 2 de mitades iguales o diferentes seleccionadas del grupo que comprende: halo (tal como cloro o fluoro) o haloalquilo C_{1-4} (tal como CF_3).

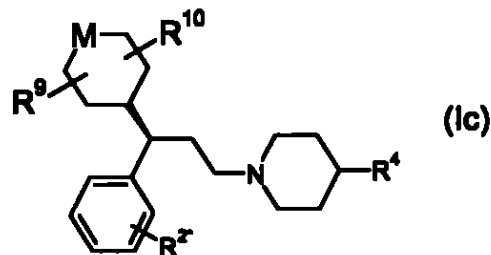
En aún un aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto de formula (Ib):



en donde L, R¹, R² y R⁴ son como se definieron anteriormente.

5

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de formula (Ic):

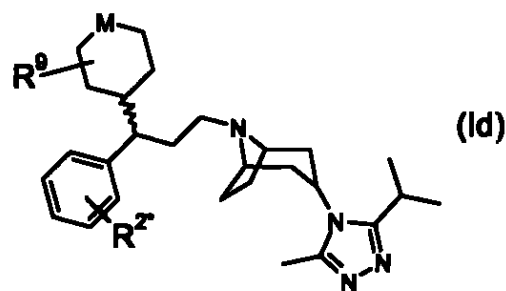


10

en donde M, R², R⁴, R⁹ y R¹⁰ son como se definieron anteriormente. En un aspecto adicional M es oxígeno.

En ya otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de formula (Id):

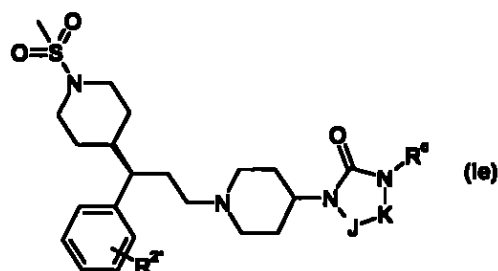
15



en donde M, R² y R⁹ son como se definieron anteriormente. En otro aspecto R⁹ es hidrógeno.

20

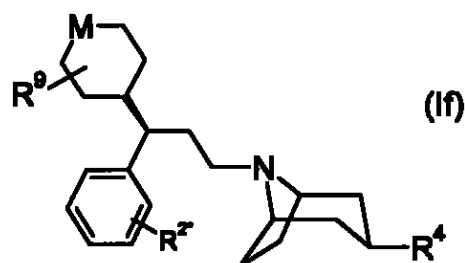
En ya otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de formula (Ie):



en donde R^x es como se definió anteriormente; R^e es alquilo C_{1-6} [que está
 opcionalmente sustituido por halógeno, CN, OH, alcoxi C_{1-4} , S(alquilo C_{1-4}),
 5 S(O)(alquilo C_{1-4}), S(O)_2 (alquilo C_{1-4}) o heterociclilo (a su vez opcionalmente
 sustituido por alquilo C_{1-6} o S(O)_2 (alquilo C_{1-4})]; y J-K es $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, CH=CH o
 CH=C (alquilo C_{1-4}); siempre y cuando que cuando R^e es un grupo alquilo
 susustituido por un sustituyente halógeno, OH, alcoxi C_{1-4} , S(alquilo C_{1-4}),
 S(O)(alquilo C_{1-4}) o S(O)_2 (alquilo C_{1-4}), dicho sustituyente no está enlazado al
 10 carbono del grupo alquilo que también está enlazado al nitrógeno de anillo de
 (1e). Cuando R^e es heterociclilo, este es por ejemplo, piperidinilo.

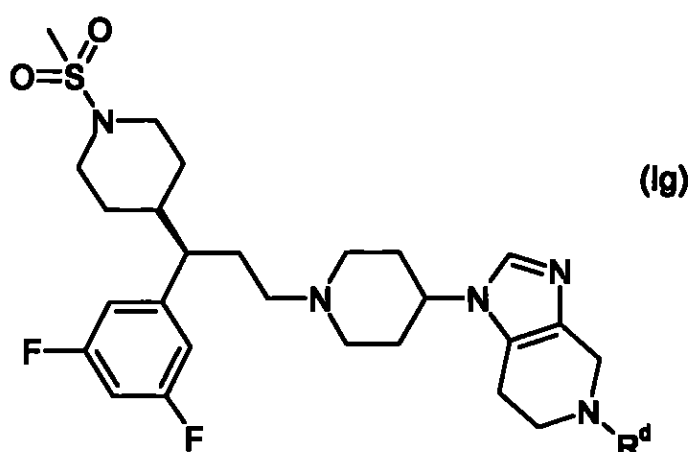
En ya otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de
 formula (1f):

15



en donde R^x , R^4 y R^8 son como se definieron anteriormente.

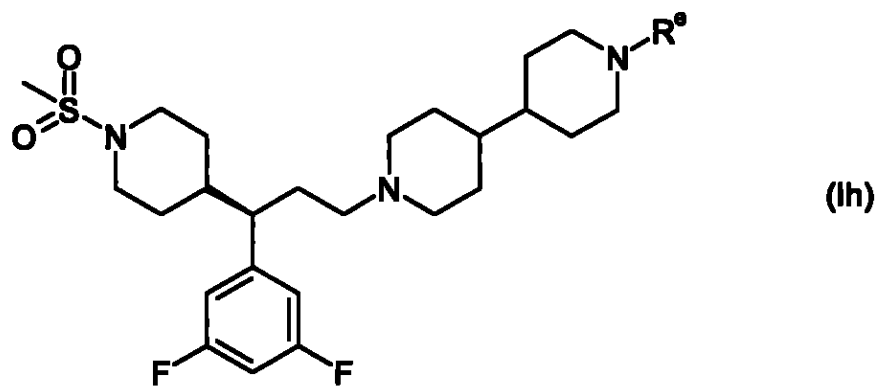
20 En ya otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de
 formula (1g):



en donde R^d es alquilo C_{1-4} {que está opcionalmente sustituido por oxo, halógeno, OH, alcoxi C_{1-4} , OCF_3 , $C(O)O$ (alquilo C_{1-4}), CN, $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)N$ (alquilo $C_{1-4})_2$, fenilo (a su vez opcionalmente sustituido por $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4})), NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}) o N (alquilo $C_{1-4})_2$, $C(O)$ (alquilo C_{1-4}) {en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por alcoxi C_{1-4} o fluoro}, $C(O)O$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)N$ (alquilo $C_{1-4})_2$ o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}) {en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por fluoro}; siempre y cuando que cuando R^d es un grupo alquilo sustituido por un sustituyente oxo, halógeno, OH, alcoxi C_{1-4} , OCF_3 , NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}) o N (alquilo $C_{1-4})_2$, dicho sustituyente no está enlazado al carbono del grupo alquilo que también está enlazado al nitrógeno del anillo de (Ig).

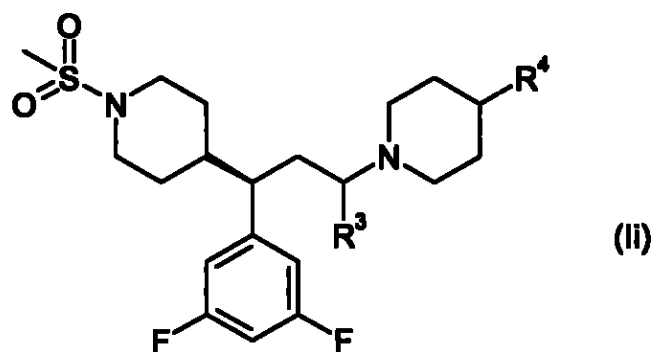
En un aspecto adicional de la invención R^d es alquilo C_{1-4} {que está opcionalmente sustituido por oxo, halógeno, OH, alcoxi C_{1-4} , OCF_3 , $C(O)O$ (alquilo C_{1-4}), CN, $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)N$ (alquilo $C_{1-4})_2$, NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}) o N (alquilo $C_{1-4})_2$, $C(O)$ (alquilo C_{1-4}) {en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por alcoxi C_{1-4} o fluoro}, $C(O)O$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)N$ (alquilo $C_{1-4})_2$ o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}) {en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por fluoro}; siempre y cuando que cuando R^d es un grupo alquilo sustituido por un sustituyente oxo, halógeno, OH, alcoxi C_{1-4} , OCF_3 , NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}) o N (alquilo $C_{1-4})_2$, dicho sustituyente no está enlazado al carbono del grupo alquilo que también está enlazado al nitrógeno del anillo de (Ig).

En ya otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de formula (Ih):



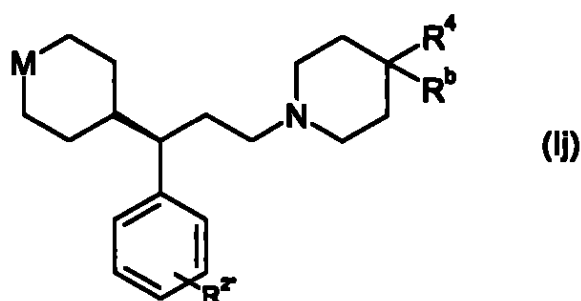
en donde R^9 es alquilo C_{1-4} {que está opcionalmente sustituido por oxo, halógeno, OH, alcoxi C_{1-4} , OCF_3 , $C(O)O$ (alquilo C_{1-4}), CN, $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)N$ (alquilo C_{1-4})₂, NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}) o N (alquilo C_{1-4})₂, $C(O)$ (alquilo C_{1-4}) {en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por alcoxi C_{1-4} o fluoro}, $C(O)O$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)N$ (alquilo C_{1-4})₂ o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}) {en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por fluoro}; siempre y cuando que cuando R^9 es un grupo alquilo sustituido por un sustituyente oxo, halógeno, OH, alcoxi C_{1-4} , OCF_3 , NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}) o N (alquilo C_{1-4})₂, dicho sustituyente no está enlazado al carbono del grupo alquilo que también está enlazado al nitrógeno del anillo de (Ih).

En aún otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de formula (II):



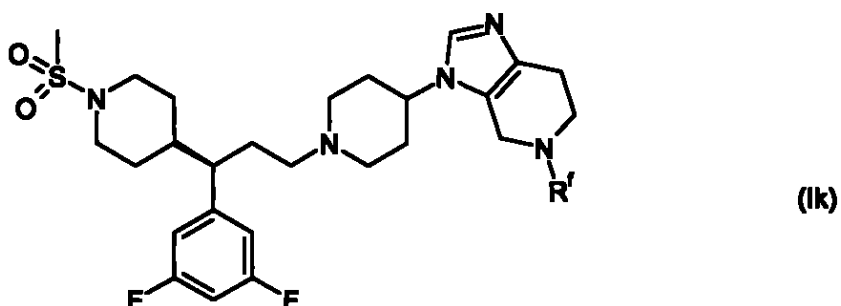
en donde R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente.

En ya otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de formula (Ij):



en donde R^2 , R^b y R^4 son como se definieron anteriormente.

5 En ya otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de formula (Ik):



10 en donde R^1 es alquilo C_{1-4} {que está opcionalmente sustituido por oxo, halógeno, OH, alcoxi C_{1-4} , OCF_3 , $C(O)O$ (alquilo C_{1-4}), CN, $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)N$ (alquilo C_{1-4})₂, NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}) o N (alquilo C_{1-4})₂, $C(O)$ (alquilo C_{1-4}) {en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por alcoxi C_{1-4} o fluoro}, $C(O)O$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)N$ (alquilo C_{1-4})₂ o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}) {en donde el alquilo está

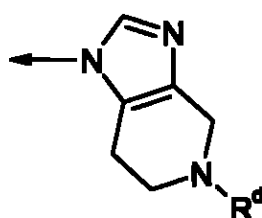
15 opcionalmente sustituido por fluoro}; siempre y cuando que cuando R^1 es un grupo alquilo sustituido por un sustituyente oxo, halógeno, OH, alcoxi C_{1-4} , OCF_3 , NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}) o N (alquilo C_{1-4})₂, dicho sustituyente no está enlazado al carbono del grupo alquilo que también está enlazado al nitrógeno del anillo de (Ik).

20

En un aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto en donde R^4 es triazolilo (por ejemplo 1,2,4-triazolilo) opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-4} (tal como metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo) o alquilo C_{1-4} sustituido por halógeno (tal como CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 o C_2F_5).

25

En aún un aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto en donde R^4 es:



en donde R^d es como se definió anteriormente. Por ejemplo R^d es alquilo C_{1-4} , $C(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$ {en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por alcoxi C_{1-4} o fluoro}, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, o $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ {en donde el alquilo está
5 opcionalmente sustituido por fluoro}.

En un aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto de formula (I) en donde A está ausente o $(CH_2)_2$; L es CH o N; M es NR^1 , O o $S(O)_2$; R^1 es fenilo (opcionalmente sustituido por halógeno), $S(O)_2R^5$ o $C(O)R^8$;
10 R^2 es fenilo (opcionalmente sustituido por halógeno o CF_3); R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; R^4 es un anillo 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3-dihidro-2H-imidazolilo, imidazolidinilo o piperidinilo {opcionalmente sustituido por oxo, alquilo C_{1-6} [a su vez opcionalmente sustituido por piperidinilo opcionalmente sustituido por $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$], CF_3 , $H_2NC(O)$,
15 $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)(\text{fluoroalquilo } C_{1-4})$, $C(O)(\text{alcoxi } C_{1-4})$, (fenilalquilo $C_{1-2})HNC(O)$, bencilo [que está opcionalmente sustituido por $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$] o fenilo [que está opcionalmente sustituido por $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$]}, opcionalmente fusionado a un anillo benceno, piridina o piperidina {cualquiera de dichos anillos fusionados están opcionalmente sustituidos por alquilo C_{1-4} ,
20 CF_3 o $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)(\text{fluoroalquilo } C_{1-4})$, $C(O)(\text{alcoxi } C_{1-4})$ o bencilo [que está opcionalmente sustituido por $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$]}; R^5 y R^8 son alquilo C_{1-4} , fenilo (opcionalmente sustituido por halógeno), fluoroalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} (opcionalmente sustituido por halógeno) o piperidinilo (opcionalmente sustituido por $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$ o benciloxicarbonilo); y R^9 y R^{10} son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
25 R^b es hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

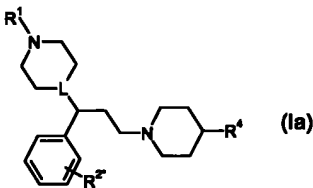
En aún un aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto de formula (I) en donde A está ausente o $(CH_2)_2$; L es CH o N; M es NR^1 o O;
30 R^1 es fenilo (opcionalmente sustituido por halógeno), $S(O)_2R^5$ o $C(O)R^8$; R^2 es fenilo (opcionalmente sustituido por halógeno o CF_3); R^3 es hidrógeno; R^4 es anillo 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo o 1,3-dihidro-2H-imidazolilo {opcionalmente sustituido por oxo, alquilo C_{1-6} , $H_2NC(O)$,

(fenilalquilo C₁₋₂)HNC(O) o bencilo [que está opcionalmente sustituido por S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], opcionalmente fusionado a un anillo benceno o piridina {cualquiera de ellos está opcionalmente sustituido por CF₃ o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}; R⁵ y R⁸ son alquilo C₁₋₄, fenilo (opcionalmente sustituido por halógeno), CF₃,
5 cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido por halógeno) o piperidinilo (opcionalmente sustituido por S(O)₂(alquilo C₁₋₄), C(O)(alquilo C₁₋₄) o benciloxycarbonilo); y R⁹ y R¹⁰ son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁.
4.

10 Los compuestos listados en las Tablas I, II, III IV, V, VI, VII, VIII, IX, X y XI ilustran la invención. En otro aspecto, la presente invención provee cada compuesto individual citado en la Tabla I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X y XI.

TABLA I

Tabla I comprende compuestos de formula (Ia)

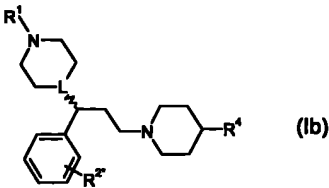


Compuesto No	L	R ²	R ¹	R ⁴	LCMS MH ⁺
1	N	H	etanosulfonilo	5-metanosulfonilbencimidazolilo	574
2	N	H	benzoilo	5-metanosulfonilbencimidazolilo	586
3	N	H	4-clorobenzoilo	5-metanosulfonilbencimidazolilo	620
4	N	H	metanosulfonilo	5-metanosulfonilbencimidazolilo	580
5	CH	H	metanosulfonilo	3-isopropil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-ilo	488
6	CH	H	4-clorobenzoilo	3-isopropil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-ilo	548

7	CH	H	etanosulfonilo	3-isopropil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-ilo	502
8	N	H	4-fluorofenilo	5-metanosulfonilbencimidazolilo	576
9	CH	H	metanosulfonilo	4-[N-bencilaminocarbonil]tiazol-2-ilo	581
10	CH	H	metanosulfonilo	4-[aminocarbonil]tiazol-2-ilo	491
11	CH	H	metanosulfonilo	3-[4-metanosulfonilbencil]-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo	601
12	CH	H	metanosulfonilo	3-bencil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo	523
13	N	3,5-F ₂	metanosulfonilo	5-metanosulfonilbencimidazolilo	596
14	N	H	bencenosulfonilo	5-metanosulfonilbencimidazolilo	622

TABLA II

Tabla II comprende compuestos de formula (Ib)



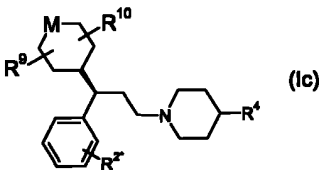
Compuesto No	L	R ²	R ¹	Estere o quim	R ⁴	LCMS MH ⁺
1	N	H	bencenosulfonilo	S	3-isopropil-5-metil-[1,2,4]tnazol-4-ilo	551
2	CH	H	metanosulfonilo	S o R	3-isopropil-5-metil-[1,2,4]tnazol-4-ilo	488
3	CH	H	metanosulfonilo	R o S	3-isopropil-5-metil-[1,2,4]tnazol-4-ilo	488
4	N	H	bencenosulfonilo	S	4-[N-bencilaminocarbonil]tiazol-2-ilo	644
5	CH	3,5-difluoro	metanosulfonilo	R	5-metanosulfonilbencimidazolilo	595
6	CH	3-trifluorometilo	metanosulfonilo	R	5-metanosulfonilbencimidazolilo	627

7	CH	H	metan sulfonilo	R	5-metanosulfonilbencimidazolil	559
8	CH	H	4,4-difluorociclohexil-CO	R	3-isopropil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-ilo	556
9	CH	H	4-pipendinilSO ₂	R	3-isopropil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-ilo	557
10	CH	H	(N-MeSO ₂ -pipendin-4-il)SO ₂	R	3-isopropil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-ilo	635
11	CH	H	N-acetilpipendin-4-ilSO ₂	R	3-isopropil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-ilo	599
12	CH	H	[pipendin-4-il]CO	R	3-isopropil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-ilo	521
13	CH	H	N-benciloxarbonil- pipendin-4-ilCO	R	3-isopropil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-ilo	655
14	CH	H	N-MeSO ₂ pipendin-4-ilCO	R	3-isopropil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-ilo	599
15	CH	H	N-acetilpiperidin-4-ilCO	R	3-isopropil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-ilo	563
16	N	H	bencenosulfonilo	S	4-[aminocarbonil]triazol-2-ilo	554
17	CH	3,5 difluoro	metanosulfonilo	R	1,3-dihidro-2H-bencimidazol-1-il-2-ona	533
18	CH	3,5 difluoro	metanosulfonilo	R	5-CF ₃ -1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilo	586
19	CH	3,5 difluoro	metanosulfonilo	R	3H-imidazo[4,5c]pindin-3-ilo	518
20	CH	3,5 difluoro	metanosulfonilo	R	2-metil-3H-imidazo[4,5c]pindin-3-ilo	532
21	CH	3,5 difluoro	metanosulfonilo	R	2-metil-5- metanosulfonilbencimidazolilo	609
22	CH	3,5 difluoro	metanosulfonilo	R	3-isopropil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-ilo	524
23	CH	3,5 difluoro	metanosulfonilo	R	1H-imidazo[4,5c]pindin-1-ilo	518

24	N	H	3-metilfenil	S	3-isopropil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-ilo	501
25	CH	3,5-difluoro	metanosulfonilo	R	3-trifluorometil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-ilo	550
26	CH	3-fluoro	metanosulfonilo	R	5-metanosulfonilbencimidazolilo	577
27	CH	3,5-difluoro	metanosulfonilo	R	bencimidazol-1-ilo	517
28	CH	3,5-difluoro	metanosulfonilo	R	5-(metilsulfonil)-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]pindin-3-ilo	600
29	CH	3,5-difluoro	metanosulfonilo	R	3-acetil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-ilo	510

TABLA III

La Tabla III comprende los compuestos de formula (Ic)

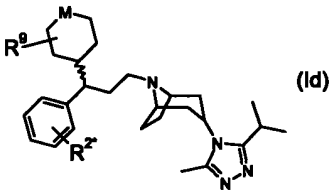


Compuesto No	R ⁷	R ⁴	M	R ⁹	R ¹⁰	LCMS MH ⁺
1	3,5-difluoro	3-isopropil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-ilo	O	H	H	447
2	3,5-difluoro	5-metanosulfonilbencimidazolilo	O	H	H	518
3	3,5-dichloro	5-metanosulfonilbencimidazolilo	O	H	H	550
4	3,5-difluoro	5-metanosulfonilbencimidazolilo	O	2-CH ₃ (S)	H	532
5	3,5-difluoro	5-metanosulfonilbencimidazolilo	O	2-CH ₃ (cis to R ¹⁰)	5-CH ₃	546
6	3,5-difluoro	3-isopropil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-ilo	O	2-Me (S)	H	461

7	3,5-difluoro	3-isopropil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-il	SO ₂	H	H	495
---	--------------	---	-----------------	---	---	-----

TABLA IV

La Tabla IV comprende los compuestos de formula (Id)

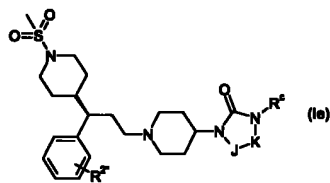


Compuesto No	R ²	M	R ⁹	Estereoquímica	LCMS M+H
1	H	trifluorometanosulfonilo-N	H	RS	568
2	H	metanosulfonilo-N	H	RS	514
3	3,5-difluoro	metanosulfonilo-N	H	R	550
4	3,5-difluoro	O	H	R	473
5	3,5-difluoro	SO ₂	H	R	521
6	3-fluoro	metanosulfonilo-N	H	R	554
7	3,5-difluoro	O	2-Me (S)	R	487

8	3,5-difluoro	trifu rometanosulfonilo-N	H	R	604
---	--------------	---------------------------	---	---	-----

TABLA V

La Tabla V comprende los compuestos de formula (Ie)

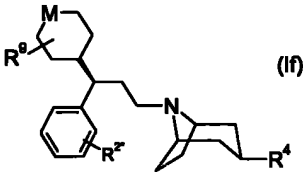


Compuesto No	R ²	J-K	R ^e	M+H
1	3,5-F ₂	-CH ₂ -CH ₂ -	Hidrógeno	485
2	3,5-F ₂	-CH ₂ -CH ₂ -	4-metanosulfonilbencilo	653
3	3,5-F ₂	-CH ₂ -CH ₂ -	4-metanosulfonilfenilo	639
4	3,5-F ₂	-CH ₂ -CH ₂ -	(N-metanosulfonilpipendin-4-il)-metilo	660
5	3,5-F ₂	-CH=CH-	Hidrógeno	483
6	3,5-F ₂	-CH=CH-	4-metanosulfonilbencilo	651

7	3,5-F ₂	-CH=CH-	4-metanosulfonilfenil	637
8	3,5-F ₂	-CH=CH-	(N-metanosulfonilpendin-4-il)-metilo	658
9	3,5-F ₂	-CH=C(Me)-	Hidrógeno	497
10	3,5-F ₂	-CH=C(Me)-	4-metanosulfonilbencilo	665
11	3,5-F ₂	-CH=C(Me)-	4-metanosulfonilfenilo	651

TABLA VI

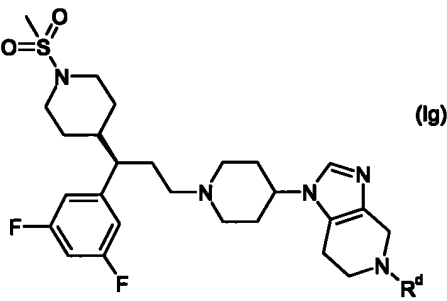
La Tabla VI comprende los compuestos de formula (If)



Compuesto No	M	endo/exo	R ²	R ⁹	R ⁸	M+H
1	MeSO ₂ N	exo	3,5-diF ₂	H	5-metanosulfonilbencimidazolilo	621
2	MeSO ₂ N	endo	3,5-diF ₂	H	5-metanosulfonilbencimidazolilo	621
3	O	exo	3,5-diF ₂	H	5-metanosulfonilbencimidazolilo	544
4	O	exo	3,5-diF ₂	2-Me (S)	5-metanosulfonilbencimidazolilo	558
5	MeSO ₂ N	exo	3,5-diF ₂	H	3-trifluorometil-5-metil-[1,2,4]tnazol-4-ilo	550
6	MeSO ₂ N	exo	3,5-diF ₂	H	3-difluorometil-5-metil-[1,2,4]tnazol-4-ilo	558
7	MeSO ₂ N	exo	3,5-diF ₂	H	3-hidoximetil-5-metil-[1,2,4]tnazol-4-ilo	538
8	MeSO ₂ N	exo	3-F	H	3-trifluorometil-5-metil-[1,2,4]tnazol-4-ilo	558
9	MeSO ₂ N	exo	3,5-diF ₂	H	3,5-dimetil-[1,2,4]tnazol-4-ilo	522
10	MeSO ₂ N	exo	3,5-diF ₂	H	3-etil-5-metil-[1,2,4]tnazol-4-ilo	536
11	MeSO ₂ N	exo	3,5-diF ₂	H	1-(1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]pindilo)	544
12	MeSO ₂ N	exo	3,5-diF ₂	H	Metil 1-(1,4,6,7-tetrahidro-5 <i>H</i> -imidazol[4,5- <i>c</i>]pindil-5-carboxilato)	606
13	MeSO ₂ N	endo	3,5-diF ₂	H	1-(1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]pindilo)	544
14	MeSO ₂ N	exo	3,5-diF ₂	H	3-ciclopropil-5-metil-[1,2,4]tnazol-4-ilo	548

TABLA VII

La Tabla VII comprnde los compuestos de formula (Ig)

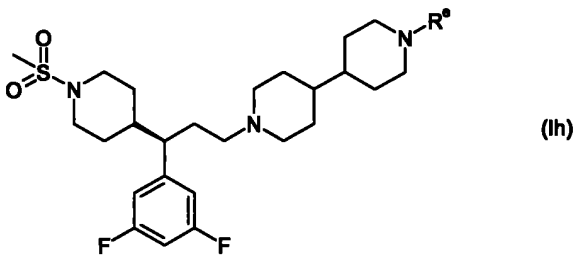


Compuesto No	R ^d	M+H
1	Hidrógeno	522
2	Metanosulfonilo	600
3	2,2,2-trifluoropropionilo	632
4	Acetilo	564
5	Metoxycarbonilo	580

6	Isopropilo	584
7	4-metanosulfonilbencilo	690
8	Isopropiloxicarbonilo	608
9	N-metilcarboxamido	579

TABLA VIII

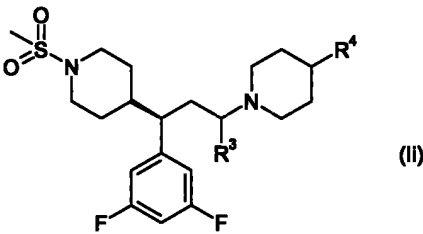
La Tabla VIII comprende los compuestos de formula (Ih)



Compuesto N	R ⁶	M+H
1	ter-butoxicarbonilo	584
2	Trifluorometilcarbonilo	580
3	Metanosulfonilo	562

TABLA IX

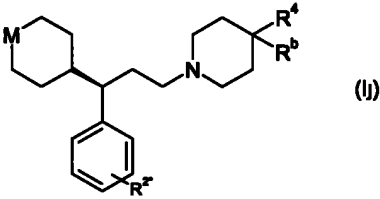
La Tabla IX comprende los compuestos de formula (II)



Compuesto No	R ^a	R ^b	M+H
1	metilo (isómero más polar)	3-isopropil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-ilo	538
2	metilo (isómero menos polar)	3-isopropil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-ilo	538

TABLA X

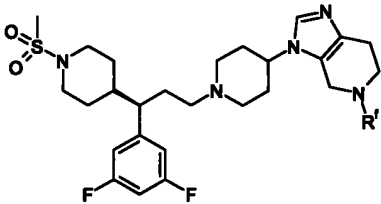
La Tabla X comprende los compuestos de formula (I)



Compuesto No	R ^a	M	R ^b	R ^c	M+H
1	3,5-F ₂	MeSO ₂ N	metilo	5-metanosulfonilbencimidazolilo	609

TABLA XI

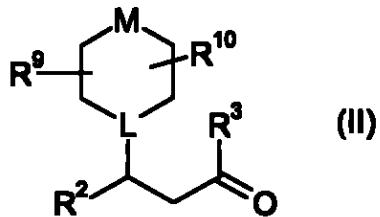
La Tabla XI comprende los compuestos de fórmula (Ik)



(Ik)

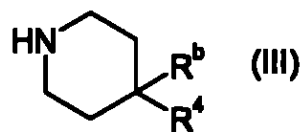
Compuesto No	R'	M+H
1	metanosulfonilo	600

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



5

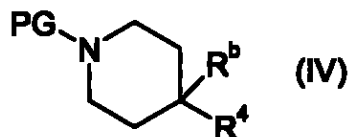
con un compuesto de fórmula (III):



- 10 en la presencia de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (en donde Ac es $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$) y ácido acético, en un solvente adecuado (tal como alcohol alifático C_{1-6} , por ejemplo etanol) a temperatura ambiente (por ejemplo $10-30^\circ\text{C}$). Un compuesto de fórmula (II), en donde L es CH, se puede preparar como se muestra en el Esquema 1 siguiente. (En el Esquema 1 Ac es acetilo; Et es etilo; y LDA es
- 15 diisopropilamida de litio.) Un compuesto de fórmula (II), en donde L es N, se puede preparar como se muestra en el Esquema 2 siguiente.

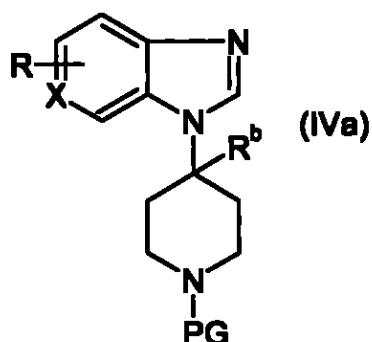
Un compuesto de fórmula (III) se puede preparar mediante la remoción del grupo protector (PG) de un compuesto de fórmula (IV):

20



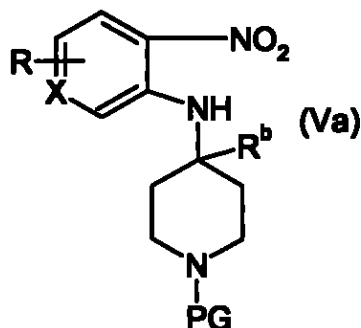
- por ejemplo cuando PG es benciloxilcarbonilo o bencilo, la remoción se puede efectuar mediante hidrogenación (por ejemplo hidrógeno en la presencia de
- 25 catalizador de paladio sobre carbono); cuando PG es ter-butiloxilcarbonilo, la remoción se puede efectuar mediante el tratamiento con ácido (tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético).

Un compuesto de fórmula (IVa):



5 en donde PG es un grupo protector, X es N, N-óxido, CH o un carbono sustituido por halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄); y R es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄); se puede hacer primero reduciendo un compuesto de formula (Va):

10



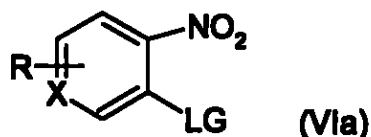
y luego ciclizando el producto formado de esta manera. (Por ejemplo ciclizando en la presencia de trimetilortoformiato y ácido *para*-toluensulfónico monohidrato).

15

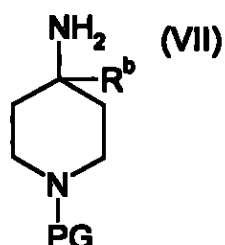
Variantes de los compuestos de formulas (IVa) y (Va) en las cuales el grupo X ocupa una posición alternativa en el anillo aromático se pueden preparar de una forma similar.

20

Un compuesto de formula (Va) se puede preparar acoplando un compuesto de formula (VIa):



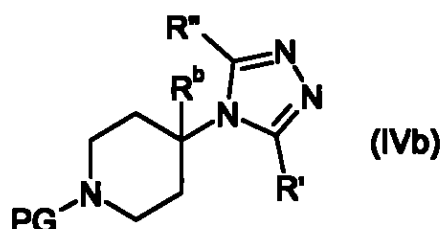
en donde LG es un grupo saliente (tal como flúor), con un compuesto de formula (VII):



5

en la presencia de una base. Un compuesto de formula (VIa) se puede hacer mediante nitración del cloroheteroarilo respectivo o N-óxido de cloroheteroarilo respectivo (seguido por reducción para remover el N-óxido); o mediante
10 cloración de un oxo-nitro-heteroarilo (tal como 3-nitropiridin-4-ona).

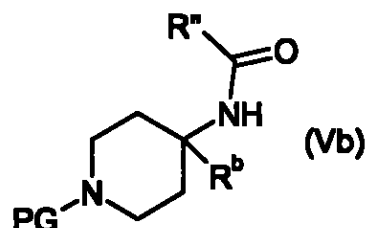
Un compuesto de formula (IVb):



15

en donde PG es un grupo protector; y R' y R'' son, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o bencilo [que está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, S(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C-
4)]; se puede preparar a partir de un compuesto de formula (Vb):

20

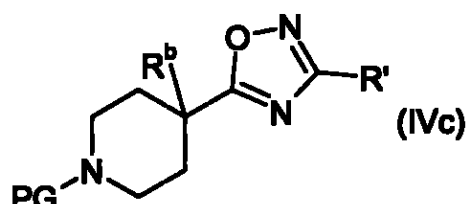
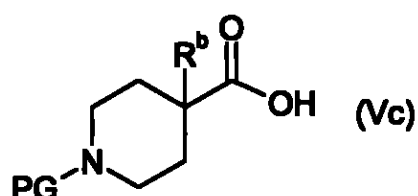


Usando un procedimiento de "un-recipiente", dos etapas primero activando la amida con, por ejemplo, oxiclورو de fósforo en la presencia de una base (tal
25 como piridina), y hacienda reaccionar el producto formado de esta manera con

una hidrazida de acilo, luego ciclizando en la presencia de un ácido a temperatura elevada (tal como ácido *para*-toluensulfónico en tolueno en reflujo).

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

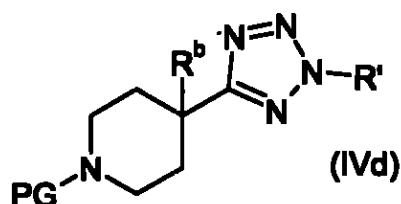
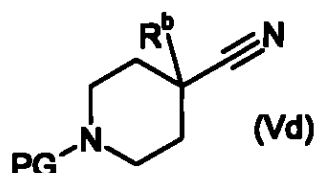
Un compuesto de formula (IVc), en donde PG y R' son como se
definieron anteriormente, se puede preparar primero activando el ácido de un
10 compuesto de formula (Vc) y haciendo reaccionar con una *N*-hidroxi-amidina RC(NO₂)NH₂, luego ciclizando bajo temperatura elevada en un solvente adecuado (tal como dioxina).



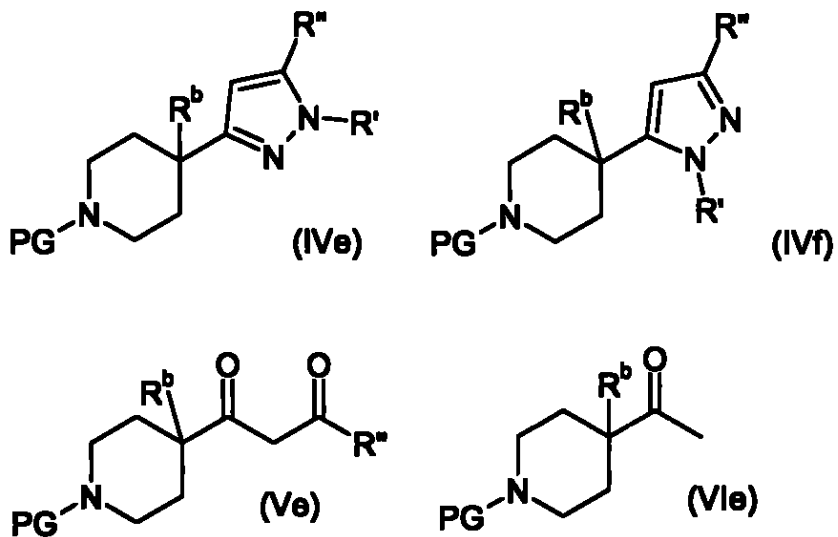
15

Un compuesto de formula (IVd), en donde PG y R' son como se
definieron anteriormente, se puede preparar por adición de azida a un
compuesto de formula (Vd) luego por alquilación del producto y separación de
los isómeros N1 y N2 así formados (mostrado el isómero N2).

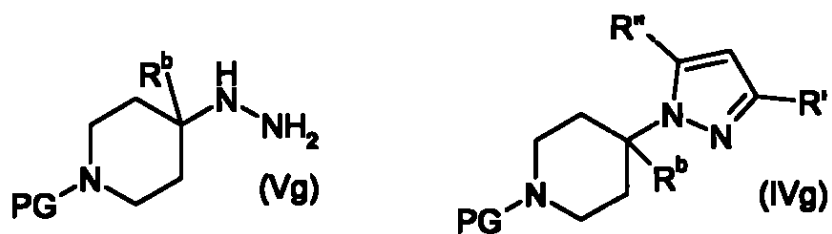
20



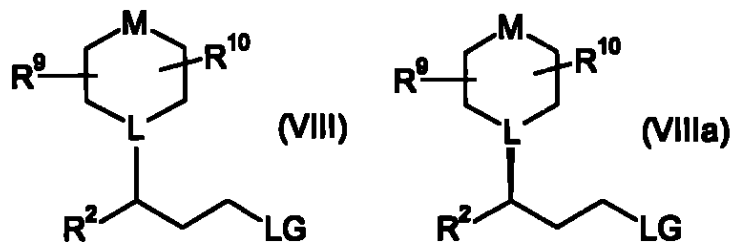
Los compuestos de formulas (IVe) y (IVf), en donde PG, R' y R'' son
como se definieron anteriormente, se pueden preparar mediante la reacción de
25 un compuesto de formula (Ve) con una hidrazina de alquilo R'NHNH₂. Un
compuesto de formula (Ve) se puede hacer mediante condensación de un
compuesto de formula (Vle) con un éster R''C(O)₂R* (en donde R* es alquilo C₁₋₆).
e).



Un compuesto de formula (IVg), en donde PG, R' y R'' son como se definieron anteriormente, se puede preparar mediante la reacción de un
5 compuesto de formula (Vg) con una 1,3-di-cetona R''C(O)CH₂C(O)R'.

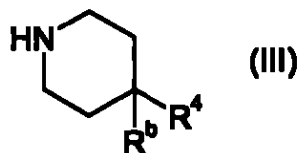


Un compuesto de la invención se puede preparar mediante alquilación
10 de un compuesto de formula (VIII) o (VIIIa):



en donde LG es un grupo saliente; con un compuesto de formula (III)

15



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

5 Los materiales de partida para estos métodos preparativos están ya sea disponibles comercialmente o se puede preparar mediante los métodos de la literatura, adaptando los métodos de la literatura o los siguientes Ejemplos, o siguiendo o adaptando los Métodos descritos aquí.

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

15 Los compuestos de la invención tienen actividad como farmacéuticos, en particular como moduladores (tales como agonistas, agonistas parciales, agonistas inversos o antagonistas) de la actividad del receptor de quimioquina (por ejemplo CCR5), y se pueden usar en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, inflamatorias, proliferativas o hiperproliferativas, o enfermedades
20 mediadas inmunológicamente (Incluyendo rechazo de órganos o tejidos trasplantados y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)).

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

 De acuerdo con una característica adicional de la invención, se provee
30 un compuesto de la invención, 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
35 provee un método para modular la actividad del receptor de quimioquina (por ejemplo actividad del receptor CCR5) 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 presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

En otro aspecto la presente invención provee el uso de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia (por ejemplo modulando la actividad del receptor de quimiocina (tal como la actividad del receptor CCR5 (por ejemplo artritis reumatoide)) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre).

La invención también provee un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento, por ejemplo un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide.

En otro aspecto, la presente invención provee el uso de un compuesto de la invención, 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 quimiocina (tal como la actividad del receptor CCR5 (por ejemplo artritis reumatoide)) en un animal de sangre caliente, tal como un hombre).

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

- 5 (1) (el tracto respiratorio) enfermedades obstructivas de las vías aéreas incluyendo: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (tal como COPD irreversible); asma {tal como 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
 - 10 {tal como bronquitis eosinifílica}; aguda, alérgica, rinitis atópica 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;
 - 15 sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; poliposis nasal; pulmón fibroide o neumonía intersticial idiopática;
 - (2) (huesos y articulaciones) artritis incluyendo reumática, infecciosa, autoinmune, seronegativa, espondiloartropatías (tales como espondilitis anquilosante, artritis soriática, y enfermedad de Reiter), enfermedad de
 - 20 Behcet, síndrome de Sjogren y esclerosis sistémica;
 - (3) (dolor y remodelamiento de tejido conectivo de trastronos musculoesqueléticos debido a lesión [por ejemplo lesiones deportivas] o
 - 25 enfermedad) artritis (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía cristal), otras enfermedades de articulaciones (tales como degeneración del disco intervertebral o degeneración de la articulación temporomandibular), enfermedad de remodelamiento del hueso (tal como osteoporosis, enfermedad de Paget u osteonecrosis), policondritis,
 - 30 escleroderma, trastorno de tejido conectivo mezclado, espondiloartropatías o enfermedad periodontal (tal como periodontitis);
 - (4) (piel y ojos) soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras
 - 35 dermatitis eccematosas, dermatitis seborréica, planus de Lichen, pénfigo, pénfigo ampollar, Epidermólisis ampollar, urticaria, angiodermas, vasculitis eritemas, eosinofilias cutáneas, uveítis, Alopecia areata o conjuntivitis vernal;

- 5 (5) (tracto gastrointestinal) enfermedad de Coeliac, proctitis, gastro-enteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad irritable del intestino o alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos remotos desde el intestino (por ejemplo migraña, rinitis o eccema);
- 10 (6) (Rechazo de aloinjerto) agudo y crónico seguido de, por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea; o injerto crónico versus enfermedad huésped; y/o
- 15 (7) (otros tejidos o enfermedades) enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, aterosclerosis, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), trastornos de Lupus (tales como lupus eritematoso o lupus sistémico), eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinófila, síndrome de hiper IgE, leproa (tal como lepra lepromatosa), enfermedad Peridontal, síndrome de Sezary, trombocitopenia púrpura idiopática o trastornos del ciclo menstrual;
- 20 en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

La presente invención provee además un método para tratar un estado de enfermedad mediante por quimioquina (por ejemplo un estado de enfermedad mediada por CCR5) en un animal de sangre caliente, tal como el

25 hombre, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Con el fin de usar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento terapéutico de un

30 animal de sangre caliente, tal como el hombre, en particular modulando la actividad del receptor de quimioquina (por ejemplo el receptor CCR5), dicho ingrediente es normalmente formulado de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

35

Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una

sal farmacéuticamente aceptable 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. 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, todos los porcentajes en peso con base en la composición total.

10

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas de forma 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 en polvo seco, tabletas, cápsulas, jarabes, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones (lípidos), polvos dispersables, supositorios, ungüentos, cremas, gotas y soluciones o suspensiones acuosas u oleosas inyectables estériles.

25

Una composición farmacéutica adecuada de esta invención es una adecuada para administración oral en forma de dosis de unidad, por ejemplo una tableta o cápsula que contiene entre 0.1mg 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 0.01mgkg^{-1} a 100mgkg^{-1} del compuesto, por ejemplo en el rango de 0.1mgkg^{-1} a 20mgkg^{-1} de esta invención, la composición es administrada 1 a 4 veces por día. La dosis intravenosa, subcutánea e intramuscular puede ser administrada mediante una inyección de bolo. Alternativamente, la dosis intravenosa puede ser administrada por infusión continua durante un período de tiempo. Alternativamente, cada paciente recibirá una dosis diaria oral que es aproximadamente equivalente a la dosis parenteral diaria, la composición es administrada 1 a 4 veces por día.

Las siguientes ilustran formas de dosis farmacéuticas representativas que contienen el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvente del mismo (de aquí en adelante Compuesto X), para el uso terapéutico o profiláctico en humanos:

(a)

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

(b)

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

10

(c)

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

(d)

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

48

Estearato de Magnesio	1.0
-----------------------	-----

(e)

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

Amortiguadores, cosolventes farmacéuticamente aceptables tales como polietilen glicol, polpropilen glicol, glicerol o etanol o se pueden usar agentes acomplejantes tales como hidroxipropil β -ciclodextrina para ayudar a la formulación.

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

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

En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide, soriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, COPD, asma y rinitis alérgica, un compuesto de la invención puede ser combinado con un inhibidor de TNF- α (tal como un anticuerpo monoclonal anti-TNF (tal como Remicade, CDP-870 y D.sub2.E.sub7.), o una molécula de inmunoglobulina del receptor de TNF (tal como Enbrel.reg.)), un inhibidor COX-1/COX-2 no selectivo (tal como piroxicam o diclofenaco; un ácido propiónico tal como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno 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, valdecoxib o etoricoxib) metotrexato de dosis baja, lefunomida; ciclesonida; hidroxiclороquina, d-penicilamina o auranofina, u oro oral o parenteral.

5 La presente invención aún se relaciona además a la combinación de la invención junto con:

- 10 • un inhibidor de la síntesis de leucotrieno, una 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-alkilsulfonamida, 2,6-di-ter-butilfenol hidrazonas, un metoxitetrahidropirano tal como Zeneca ZD-2138, SB-210661, un compuesto piridinil-sustituido 2-cianonaftaleno tal como L-739,010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746,530; un

15 compuesto indol o quinolina tal como MK-591, MK-886 o BAY x 1005;
- 20 • un antagonista del receptor para un 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 tal como CGS-25019c; una benzoxalamina como ontazolast; una bencenocarboximidamida, como BIIL 284/260; o un compuesto como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, lralukast (CGP 45715A) o BAY x 7195;
- 25 • un inhibidor de PDE4 que incluye un inhibidor del isoformo PDE4D;
- 30 • un antagonista del receptor antihistamínico H.sub1. como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina o clorfeniramina;
- 35 • 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;

- un agente anticolinérgico como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina;
- 5 • 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 metilxantanina incluyendo teofilina y aminofilolina; cromoglicato de sodio; o un antagonista del receptor muscarínico (M1, M2, y M3);
- 10 • un imitador del factor de crecimiento del tipo insulina, tipo I (IGF-1);
- un glucocorticoide inhalado con efectos secundarios reducidos, tales como prednisona, prednisolona, flunisolida, triamcinolona acetona,
- 15 beclometasona dipropionato, budesonida, fluticasona propionato o mometasona furoato;
- un inhibidor de una metaloproteasa de matriz (MMP), como una estromelisina, una colagenasa, o una gelatinasa o agrecanasa; como
- 20 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;
- un modulador de la función del receptor de quimioquina como CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8,
- 25 CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C;
- un agente de osteoporosis como roloxifen, droloxifen, lasofoxifen o fosomax;
- 30 • un agente inmunosupresor como FK-506, rapamicina, ciclosporina, azatioprina o metotrexato;
- 35 • un compuesto útil en el tratamiento de SIDA y/o infección por VIH, por ejemplo: un agente que evita o inhibe que la proteína viral gp120 se

- 5 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 grupo 120 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 {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
- 15
- 20
- 25 • 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,
- 30 una pirazolona como fenilbutazona, un salicilato como aspirina, un inhibidor de COX-2 como celecoxib, valdecoxib, rofecoxib o etoricoxib, un analgésico o terapia intra-articular como un corticoesteroide o un ácido hialurónico como hialgan o sinvisc, o un antagonista del receptor P2X7 receptor.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, junto con: (i) un inhibidor de triptasa; (ii) un antagonista del factor de activación de plaqueta (PAF); (iii) un inhibidor de la enzima convertidora 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 deshidrogenasa 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, sulfipirazona o benzbromarona; (xiii) un secretagogo de hormona de crecimiento; (xiv) un factor de crecimiento de transformación (TGF β); (xv) un factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGF); (xvi) un factor de crecimiento de fibroblasto, e.g., factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF); (xvii) un factor de estimulación de colonia macrófaga de granulocito (GM-CSF); (xviii) una crema de capsaicina; (xix) un antagonista del receptor de taquicinina NK.sub1. y NK.sub3., seleccionado del grupo consistente de NKP-608C; SB-233412 (talnetant); y D-4418; (xx) un inhibidor de elastasa seleccionado del grupo consistente de UT-77 y ZD-0892; (xxi) un inhibidor de enzima convertidora de TNF α (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).

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

25

(i) las temperaturas están dadas en grados Centígrados (°C); las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, esto es, a una temperatura en el rango de 18-25°C;

30

(ii) las soluciones orgánicas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro; la evaporación del solvente se realizó usando un evaporador rotatorio a presión reducida (600-400 Pascales; 4.5 -30 mm Hg) con un baño de temperatura de hasta 60°C;

35

(iii) la cromatografía, a menos que se indique otra cosa, significa cromatografía instantánea sobre sílica gel; la cromatografía de película delgada

(TLC) se llevó a cabo sobre placas de sílica gel; en donde una columna "Bond Elut" se refiere a, esto significa una columna que contiene 10g o 20 g de sílica de tamaño de partícula de 60 micrones, la sílica está contenida en una jeringa de 60 ml y soportada por un disco poroso, obtenido de Varian, ciudad de Harbor, California, USA, con el nombre de "Mega Bond Elut SI". En donde "Columna Isolute™ SCX" se refiere a una columna que contiene ácido bencensulfónico (no ocupado en los extremos) obtenido de International Sorbent Technology Ltd., 1st House, Duffryn Industrial Estate, Ystrad Mynach, Hengoed, Mid Glamorgan, UK. En donde "Resina purificadora PS-*tris*-amina Argonaut™" se refiere a una resina de poliestireno *tris*-(2-aminoetil)amina obtenida de Argonaut Technologies Inc., 887 Industrial Road, Suite, G, San Carlos, California, USA.

(iv) En general, el curso de las reacciones se siguió mediante TLC y los tiempos de reacción están dados solamente para ilustración;

(v) Los rendimientos, cuando se dan, son solamente para ilustración y no son necesariamente aquellos que pueden ser obtenidos por desarrollos de procesos diligentes-; las preparaciones se repitieron si se requirió más material;

(vi) Cuando se reportó, los datos de ^1H NMR están citados y están en forma de valores delta para protones de diagnostico mayores, dados en partes por millón (ppm) relativas al tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno, determinado a 300 MHz usando perdeuterio (CD_3SOCD_3) como solvente, a menos que se especifique de otra manera; las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hz;

(vii) Los símbolos químicos tienen sus significados comunes; se usan unidades y símbolos del SI;

(viii) Las relaciones de solventes están dadas en porcentaje en volumen;

(ix) El espectro de masas (MS) se corrió con una energía de electrón de 70 voltios de electrón en el modo ionización química (ACPI) usando un tubo de exposición directa; en donde se indique, la ionización se efectuó mediante electrorociador (ES); cuando se dieron valores m/z , generalmente solo se

reportan iones que indican la masa base, y a menos que se indique otra cosa, el ión de masa citado es el ión de masa positiva $-(M+H)^+$;

(x) La caracterización LCMS se realizó usando un par de bombas Wilson 306 con un tomador de muestras Gibson 233 XL y un espectrómetro de masa Waters ZMD4000. La LC comprendió una columna simétrica de agua 4.6x50 C18 con tamaño de partícula de 5 micrones. Los eluyentes fueron: A, agua con 0.05% de ácido fórmico y B, acetonitrilo con 0.05% de ácido fórmico. El gradiente de eluyente fue de 95% A a 95% B en 6 minutos. Donde se indicó, la ionización se efectuó mediante electrospray (ES); cuando se dieron valores m/z , generalmente solo se reportan iones que indican la masa base, y a menos que se indique otra cosa, el ión de masa citado es el ión de masa $-(M+H)^+$;

(xi) Los compuestos de los Ejemplos y Métodos fueron nombrados usando el programa de nombres de IUPAC de Advanced Chemistry Development Inc, versión 6.00; y,

(xii) Se usan las siguientes abreviaturas:

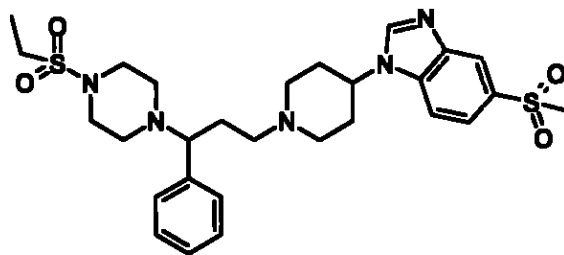
20	DMSO	dimetil sulfóxido;
	DMF	<i>N</i> -dimetilformamida;
	DCM	diclorometano
	THF	tetrahidrofurano;
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina;
25	DIBAL	Hidruro de Di- <u>iso</u> -butil aluminio
	NMP	<i>N</i> -metilpírolidinona;
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio;
	HBTU	hexafluorofosfato de O-(7-benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio;
30	Boc	<u>ter</u> -butoxicarbonilo;
	MeOH	metanol;
	TFA	ácido trifluoroacético;
	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletilendiamina
35	PS	Soportado por polímero
	MP	macro porosa

HPLC Cromatografía líquida de alta presión;
 EtOH etanol; y
 EtOAc acetato de etilo.

5

EJEMPLO 1

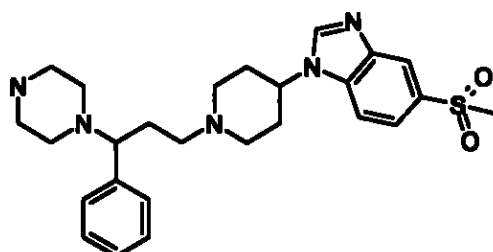
Este Ejemplo ilustra la preparación de 1-(1-{3-[4-(etilsulfonil)piperazin-1-il]-3-fenilpropil}piperidin-4-il)-5-(metilsulfonil)-1*H*-bencimidazol (Compuesto 1
 10 Tabla I).



Se agregó trietilamina (72 μ l) a una solución de 5-(metilsulfonil)-1-[1-(3-
 15 fenil-3-piperazin-1-ilpropil)piperidin-4-il]-1*H*-bencimidazol (100 mg) en
 diclorometano (10 ml) seguido por cloruro de etanosulfonilo (20 μ l) y la mezcla
 se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con
 agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secó. El residuo obtenido a la remoción
 del solvente se pasó a través de una columna Bond elut de 10g de sílice con un
 20 gradiente de solvente (acetato de etilo-20% de metanol/acetato de etilo) para
 dar el compuesto del título, rendimiento 50 mg, M+H 560.

25

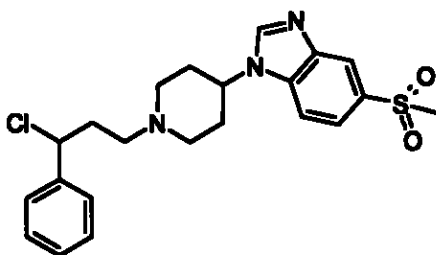
5-(metilsulfonil)-1-[1-(3-fenil-3-piperazin-1-ilpropil)piperidin-4-il]-1*H*-bencimidazol



Se agregó Boc-piperazina (393 mg) a una mezcla de trietilamina (0.59 ml), 1-[1-(3-cloro-3-fenilpropil)piperidin-4-il]-5-(metilsulfonil)-1*H*-bencimidazol (910 mg) y yoduro de sodio (250 mg) en diclorometano (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 8 días, se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se agitó y evaporó hasta sequedad. El residuo se pasó a través de una columna Bond elut de 20g de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/metanol (4:1) para dar el el compuesto del título N-Boc protegido, 10 rendimiento 761 mg, M+H 482.

El producto se disolvió en diclorometano (20 ml) y se agregó ácido trifluoroacético (3ml). La mezcla se dejó permanecer a temperatura ambiente por 2 horas y se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en NaOH 2M (10 ml) y se extrajo con diclorometano (2x15 ml), se secó y evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título, rendimiento 450mg, M+H 482. 15

1-[1-(3-cloro-3-fenilpropil)piperidin-4-il]-5-(metilsulfonil)-1*H*-bencimidazol

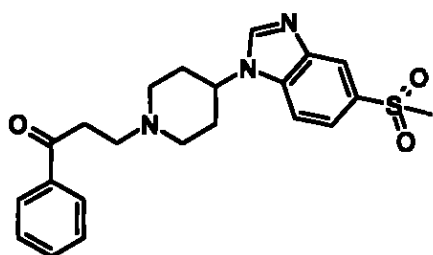


20

Se agregó borohidruro de sodio (189 mg) a una solución de 3-{4-[5-(metilsulfonil)-1*H*-bencimidazol-1-il]piperidin-1-il}-1-fenilpropan-1-ona (2.07g) en etanol (40 ml) a 0°C, la mezcla se dejó tibia hasta temperatura ambiente y se agitó por 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, el residuo se redisolvió en diclorometano y se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml) y se secó. La remoción del solvente produjo 3-{4-[5-(metilsulfonil)-1*H*-bencimidazol-1-il]piperidin-1-il}-1-fenilpropan-1-ol, 2.1g, M+H 414. 25

Se agregó cloruro de metanosulfonilo (0.46 ml) a una solución de 3-{4-[5-(metilsulfonil)-1*H*-bencimidazol-1-il]piperidin-1-il}-1-fenilpropan-1-ol (2.1g) y trietilamina (0.9 ml) en diclorometano (30 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó tibia
 5 hasta temperatura ambiente y la agitación continuó por 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml) y se secó. La remoción del solvente produjo el compuesto del título como una esmuma naranja , rendimiento 1.85g, M+H 432.

10 3-{4-[5-(metilsulfonil)-1*H*-bencimidazol-1-il]piperidin-1-il}-1-fenilpropan-1-ona



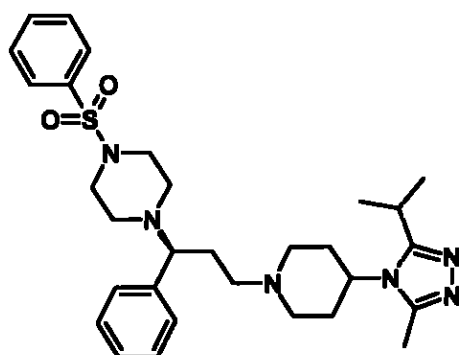
Se agregó 3-cloropropiofenona (860 mg) a una mezcla de 5-(metilsulfonil)-1-piperidin-4-il-1*H*-bencimidazol (1.395g) y carbonato de potasio (1.38g) en DMF (30 ml) y se agitó por 2 días. La mezcla de reacción fue
 15 evaporada hasta sequedad y el residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó y evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título, rendimiento 2.07g, M+H 412, RMN (CDCl₃) 2.2 (m, 4H) 2.3-2.4 (m, 2H) 2.9 (m, 2H) 3.1 (s, 3H) 3.2-3.3 (m, 4H) 4.3 (m, 1H) 7.5 (m, 2H) 7.6 (m, 2H) 7.9 (m, 2H) 8.0 (m, 1H) 8.2 (s, 1H) 8.4 (s, 1H).

20

25 EJEMPLO 2

Este Ejemplo ilustra la preparación de 1-[(1*S*)-3-[4-(3-isopropil-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il]-1-fenilpropil]-4-(fenilsulfonil)piperazina (Compuesto 1 Tabla II).

30



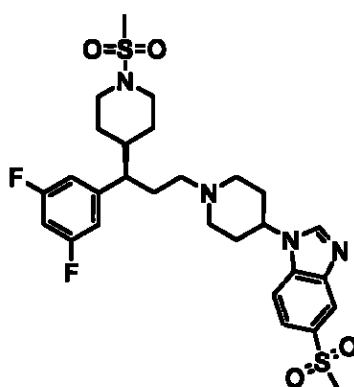
Se agregaron trietilamina (195 μ l) y bencenosulfonilpiperazina (190 mg) a una solución de 1-[(3*R*)-3-cloro-3-fenilpropil]-4-(3-isopropil-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)piperidina (252 mg) [Método G] en diclorometano (7 ml) y la mezcla se agitó por 9 días a temperatura ambiente. Se adicionó PS-NCO (700 mg) y la agitación continuó por 16 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y la torta filtrada se lavó con 10% de metanol en diclorometano (2 x 20 ml). El filtrado combinado y los lavados se evaporaron hasta sequedad y el residuo fue pasado por una columna de sílice (Biotage de 40g) eluido con un gradiente de solvente de 1% de amoníaco 7M en metanol, en diclorometano a 3% de amoníaco 7M en metanol, en diclorometano, rendimiento 90 mg, (M+H) 551, RMN (CDCl₃): 1.34 (6H, d), 1.67-2.27 (17H, m), 2.47 (3H, s), 2.80-3.01 (4H, m), 3.32 (1H, m), 3.78 (1H, m), 7.15 (2H, d), 7.28 (3H, s), 7.51 (1H, t), 7.58 (1H, m), 7.72 (2H, d).

15

EJEMPLO 3

Este Ejemplo ilustra la preparación de 1-(1-[(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil]piperidin-4-il)-5-(metilsulfonil)-1*H*-bencimidazol (Compuesto 5 Tabla II).

20

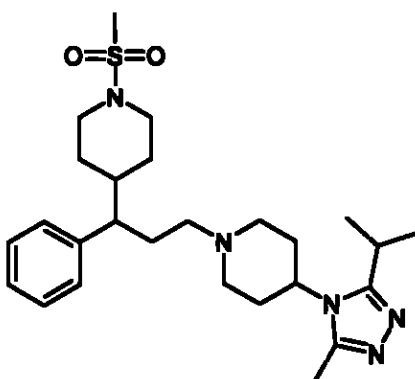


Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (2.5 g) a una solución de 5-(metilsulfonil)-1-piperidin-4-il-1*H*-bencimidazol (1.6g) [Método A] y (3*R*)-3-(3,5-

difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propanal (1.98g) en diclorometano
 (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de
 reacción se lavó con NaOH 2M (2 x 100 ml), se secó y evaporó hasta
 sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano (20ml) y se vertió en un
 5 cartucho SCX2 de 50g eluido con metanol (6 x 50 ml) y amoníaco 1M en
 metanol (7 x 50 ml). Los lavados metanólicos de amoníaco fueron evaporados
 hasta sequedad y el residuo fue triturado con dietil éter (75 ml) para dar el
 producto como un polvo blanco, rendimiento 2.7g, Pf 161 °C, M+H 595, RMN
 (CDCl₃): 1.2-1.8 (m, 5H) 2-2.3 (m, 10H) 2.4-2.7 (m, 3H) 2.75 (s, 3H) 2.9-3.1 (m,
 10 2H) 3.15 (s, 3H) 3.7-3.9 (m, 2H) 4.2 (m, 1H) 6.7 (m, 3H) 7.55 (d, 2H) 7.9 (d, 1H)
 8.15 (s, 1H) 8.4 (s, 1H).

EJEMPLO 4

15 Este Ejemplo ilustra la preparación de 4-(3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-
 triazol-4-il)-1-{3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-3-fenilpropil}piperidina
 (Compuesto 5 Tabla I).



20

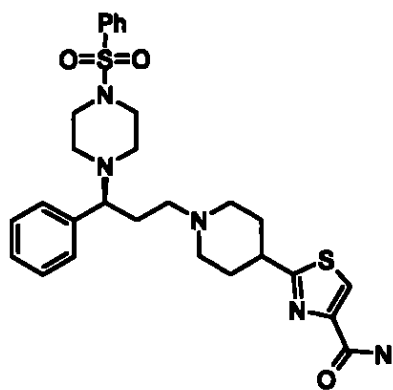
Se agregó cloruro de metanosulfonilo (61 µl) a una solución de 4-(3-
 isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1-(3-fenil-3-piperidin-4-ilpropil)piperidina
 (263 mg) [Método J] y trietilamina (178 µl) en diclorometano (3 ml) a 0 °C. La
 mezcla se dejó tibia hasta temperatura ambiente y la agitación continuó por 2
 25 horas. La mezcla de reacción se vertió en una columna SCX de 10g y se lavó
 con metanol y luego con amoníaco 1M en metanol. Los lavados metanólicos de
 amoníaco fueron evaporados sequedad y el residuo fue purificado mediante
 cromatografía sobre una columna Bond-elut de sílice eluyendo con una mezcla
 de 3% de amoníaco 1M en metanol y diclorometano, rendimiento 204 mg,
 30 (M+H) 488, RMN (CDCl₃): 1.18-1.58 (4H, m), 1.36 (6H, d), 1.64-2.22 (14H, m),

2.38 (1H, m) 2.48 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.60 (1H, m), 2.74 (3H, s), 2.98 (3H, m), 3.70 (1H, m), 3.82 (2H, m), 7.10 (2H, d), 7.26 (3H, m).

EJEMPLO 5

5

Este Ejemplo ilustra la preparación de 2-(1-((3S)-3-fenil-3-[4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il]propil)piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (Compuesto 16 Tabla II).



10

Una solución de etil 2-(1-((3S)-3-fenil-3-[4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il]propil)piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato (152 mg) en amoníaco al 35% (5 ml) y THF (3 ml) se agitó por 24 horas y se evaporó hasta sequedad. El residuo fue purificado en una columna de sílice Isolute de 20g eluyendo con una mezcla de 1-2% de amoníaco en metanol en diclorometano. Rendimiento 101 mg, M+H 554.

15

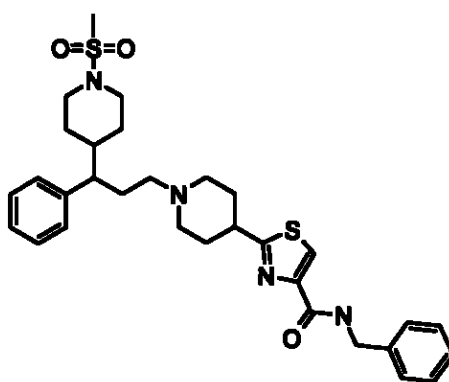
El etil 2-(1-((3S)-3-fenil-3-[4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il]propil)piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato usado como material de partida se preparó como se describió en el Método G pero usando etil 2-piperidin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxilato (Método K) como el componente de amina.

20

EJEMPLO 6

25

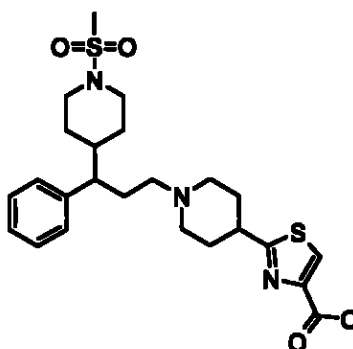
Este Ejemplo ilustra la preparación de N-bencil-2-(1-(3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-3-fenilpropil)piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (Compuesto 9 Tabla I).



Se agregaron HATU (153 mg), diisopropiletilamina (139 μ l) y bencilamina (44 μ l) a una solución de ácido 2-(1-(3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-3-fenilpropil)piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (192 mg) en diclorometano y la mezcla se agitó por 48 horas. Se adicionó diclorometano (50 ml) y la solución se lavó con cloruro de amonio saturado (2 x 25 ml), agua (25 ml), salmuera (25 ml) y se secó. El residuo obtenido a la remoción del solvente fue purificado en una columna Isolute de 20g eluyendo con un gradiente de solvente de 10% de metanol en acetato de etilo a 20% de metanol en acetato de etilo. Rendimiento 182 mg.

15

Preparación de ácido 2-(1-(3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-3-fenilpropil)piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



20

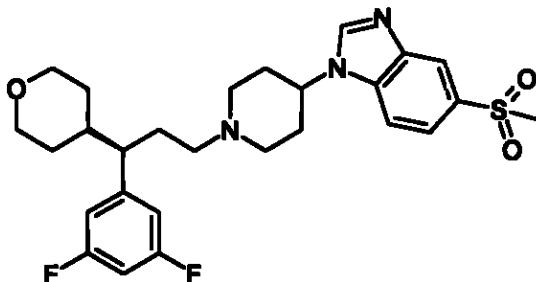
Se agregó hidróxido de litio (118 mg) a una solución de etil 2-(1-(3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-3-fenilpropil)piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato (290 mg) en una mezcla de agua (1 ml) y THF (3 ml), y la mezcla se agitó por 24 horas. Se añadió agua adicional (1 ml) y la mezcla se acidificó hasta pH 4

con HCl 2M y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos combinados fueron secados y el solvente fue removido para dar el ácido, rendimiento 196 mg.

- 5 El etil 2-(1-{3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-3-fenilpropil}piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato usado como material de partida se preparó mediante aminación reductiva de 3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-3-fenilpropanal (preparado siguiendo el Método I usando 4-benzoil-N-metanosulfonilpiperidina como material de partida) con etil 2-piperidin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxilato
10 (Método K) como el componente de amina.

EJEMPLO 7

- Este Ejemplo ilustra la preparación de 1-{1-[(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)propil]piperidin-4-il}-5-(metilsulfonil)-1*H*-bencimidazol
15 (Compuesto 2 Tabla III).

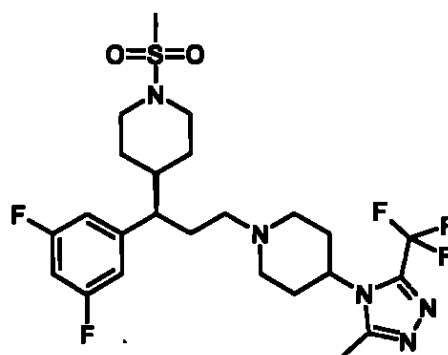


- A una solución de 5-(metilsulfonil)-piperidin-4-il-1*H*-bencimidazol (140mg)
20 [Método A] y (3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)propanal (127mg) en diclorometano (10ml) se le agregó triacetoxiborohidruro-PS soportado en polímero (604 mg, 2.07mmol/g) y la mezcla se agitó por 18 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y evaporada hasta sequedad. El residuo fue
25 purificado sobre columna Bond elute de sílice de 20g con un gradiente de solvente de acetato de etilo-30% de metanol/acetato de etilo para dar el compuesto del título. Rendimiento 150mg, M+H 518, RMN (CDCl₃): 1.3 (m, 2H) 1.4 (m, 1H) 1.8 (m, 3H) 1.9 (m, 1H) 2.2-2.3 (m, 8H) 2.5 (m, 1H) 3.0-3.2 (m, 5H) 3.4 (m, 1H) 3.5 (m, 1H) 4.0 (m, 1H) 4.1 (m, 1H) 4.3 (m, 1H) 6.8 (m, 3H) 7.6 (d, 1H) 8.0 (d, 1H) 8.2 (s, 1H) 8.5 (s, 1H).

30

EJEMPLO 8

Este Ejemplo describe la preparación de 1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)-4-[3-metil-5-(trifluorometil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]piperidina (Compuesto 25 Tabla II).



5

Una solución de (3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propanal (165 mg) en diclorometano (4 ml) se agregó a una solución de 4-[3-metil-5-(trifluorometil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]piperidina (117 mg) (Método P) en diclorometano (4 ml) seguido de MP-triacetoxiborohidruro (800 mg) y la mezcla se agitó por 5 horas. Se adicionó PS-isocianato (200 mg) y la agitación continuó por 3 horas. La resina fue filtrada con 10% de metanol en diclorometano (10 ml) y el filtrado fue evaporado hasta sequedad. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílice (Isolute 20g) eluyendo con un gradiente de solvente de 5% de metanol/acetato de etilo a 10% de metanol/acetato de etilo para dar el compuesto del título como una espuma blanca, rendimiento 146 mg. LC-MS M+H 550, RMN (CDCl₃) 1.20-1.72 (7H, m), 1.94-2.28 (7H, m), 2.44 (1H, t), 2.52 (1H, t), 2.64(1H), 2.66 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.92 (1H, d), 3.04 (1H, d), 3.72 (1H, d), 3.84 (1H, d), 4.10 (2H, m), 6.68 (3H, m).

20

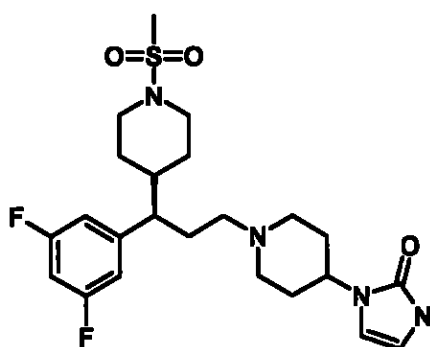
De una forma análoga, usando 3-[3-metil-5-(trifluorometil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-8-azabicyclo[3.2.1]octano como material de partida, se obtiene 8-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)-3-[3-metil-5-(trifluorometil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-8-azabicyclo[3.2.1]octano (Compuesto 5 Tabla VI).

25

EJEMPLO 9

Este Ejemplo describe la preparación de 1-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2*H*-imidazol-2-ona (Compuesto 5 Tabla V).

30



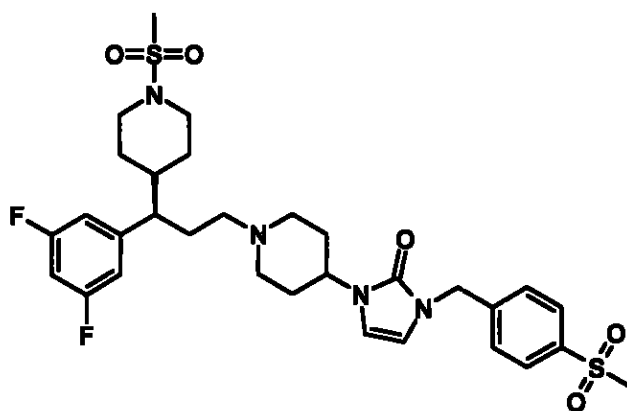
Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1.26g) a una solución de 1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2*H*-imidazol-2-ona (1g) (Método Q) y (3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propanal (1.95g) en diclorometano (100 ml) y la mezcla se agitó por 15 horas, se lavó con NaOH 2M (3 x 50 ml) y se secó. El residuo obtenido a la remoción del solvente fue purificado sobre una columna de sílice eluyendo con un gradiente de solvente de acetato de etilo-40% de metanol/acetato de etilo para dar el compuesto del título, rendimiento 1.1g, M+H 483, RMN CDCl₃: 1.2-2.2 (m, 15H) 2.4-2.7 (m, 3H) 2.75 (s, 3H) 2.9-3 (m, 2H) 3.7-3.9 (m, 2H) 3.95-4.05 (m, 1H) 6.3 (m, 2H) 6.7(m, 3H) 9.8 (s, 1H).

De una forma análoga, usando 1-piperidin-4-ilimidazolidin-2-ona como material de partida, se obtiene 1-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)imidazolidin-2-ona (Compuesto 1 Tabla V), M+H 485, RMN CDCl₃ 1.05-1.8 (m, 8H) 1.9-2.2 (m, 7H) 2.35-2.7 (m, 3H) 2.75 (s, 3H) 2.8-3 (m, 2H) 3.4 (s, 4H) 3.6-3.75 (m, 2H) 3.8- 3.9 (m, 1H) 4.4 (s, 1H) 6.7 (m, 3H).

De una forma análoga, usando 4-metil-1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2*H*-imidazol-2-ona como material de partida, se obtiene 1-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-4-metil-1,3-dihidro-2*H*-imidazol-2-ona (Compuesto 9 Tabla V), M+H 497, RMN CDCl₃ 1.2-2.2 (m, 18H) 2.4-2.7 (m, 4H) 2.75 (s, 3H) 2.8-3 (m, 2H) 3.7-4 (m, 2H) 5.9 (s, 1H) 6.7 (m, 3H) 8.8 (s, 1H).

EJEMPLO 10

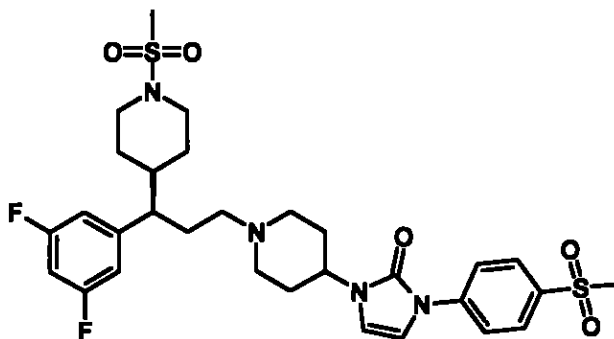
Este Ejemplo describe la preparación de 1-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-3-[4-(metilsulfonil)benzil]-1,3-dihidro-2*H*-imidazol-2-ona (Compuesto 6 Tabla V).



Se agregó hidruro de sodio (24 mg, dispersión al 60% de aceite mineral) a una solución de 1-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-
 5 il]propil)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2*H*-imidazol-2-ona (0.25g) (Ejemplo 9) en DMF (10 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó por 30 minutos. Se adicionó cloruro de 4-metanosulfonilbencilo (105 mg); la mezcla de reacción se dejó tibia hasta temperatura ambiente y se continuó la agitación por 2 horas. El solvente fue evaporado y el residuo se disolvió en diclorometano (30 ml), se lavó con agua
 10 (2 x 30 ml), se secó y evaporó hasta sequedad. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de solvente de acetato de etilo a 30% de metanol/acetato de etilo, rendimiento 55 mg, M+H 651, RMN CDCl₃ 1.1-2.2 (m, 16H) 2.4-2.7 (m, 3H) 2.75 (s, 3H) 2.8-3 (m, 2H) 3.05 (s, 3H) 3.7-4 (m, 2H) 4.9 (s, 2H) 6.15 (d, 1 H) 6.25 (d, 1H) 6.7 (m, 3H) 7.4
 15 (d, 2H) 7.9 (d, 2H).

EJEMPLO 11

20 Este Ejemplo describe la preparación de 1-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-dihidro-2*H*-imidazol-2-ona (Compuesto 7 Tabla V).



Se burbujeó Argón a través de una suspensión de 1-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2*H*-imidazol-2-ona (400 mg, Ejemplo 9), 4-metanosulfonilbromobenceno (193 mg),
 5 fosfato de potasio (350 mg) y yoduro de cobre (314 mg) en dioxano (25 ml) por 10 minutos y se agregó N,N'-dimetiletildiamina (290 mg). El argón se pasó a través de la mezcla agitada por 10 minutos y la mezcla se dejó entonces calentar a 100 °C por 6 horas bajo una atmósfera de argón. El solvente fue evaporado y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con
 10 20% de solución de cloruro de amonio (2 x 50 ml). La solución de acetato de etilo se secó y evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título, rendimiento 171 mg, M+H 637, RMN DMSO D6 1.1- 2.2 (m, 16H) 2.6-2.75 (m, 3H) 2.8 (s, 3H) 2.9 (m, 1H) 3.2 (s, 3H) 3.4- 3.6 (m, 2H) 6.9-7.1 (m, 4H) 7.2 (m, 1H) 7.9- 8.1 (q, 4H).

15

De una forma análoga, usando 1-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)imidazolidin-2-ona (Ejemplo 9 parte 2) como material de partida, se obtiene 1-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]imidazolidin-2-ona (Compuesto 3 Tabla V), M+H 639, RMN DMSO D6 1.1-2.2 (m, 16 H) 2.6-2.75 (m, 2H) 2.8 (s, 3H) 2.9 (m, 1H) 3.1 (s, 3H) 3.4-6 (m, 3H) 3.8- 3.9 (m, 1H) 6.9-7.1 (m, 3 H) 7.8 (q, 4H).

20

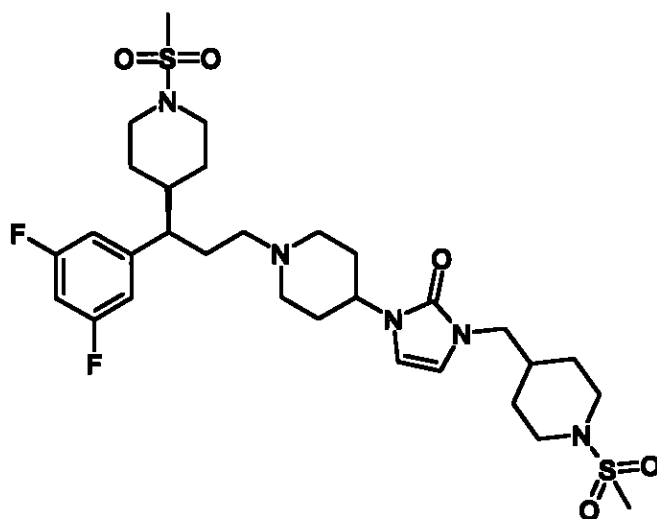
De una forma análoga, usando 1-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-4-metil-1,3-dihidro-2*H*-imidazol-2-ona como material de partida, se obtiene 1-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-4-metil-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-dihidro-2*H*-imidazol-2-ona (Compuesto 11 Tabla V), RMN CDCl₃ 1.2-2.2 (m, 19H) 2.4-2.7 (m, 3H) 2.75 (s, 3H) 2.8-3 (m, 2H) 3.1 (s, 3H) 3.7-4 (m, 2H) 6.1 (s, 1H) 6.7 (m, 3H) 7.6-8.05 (q, 4H).

30

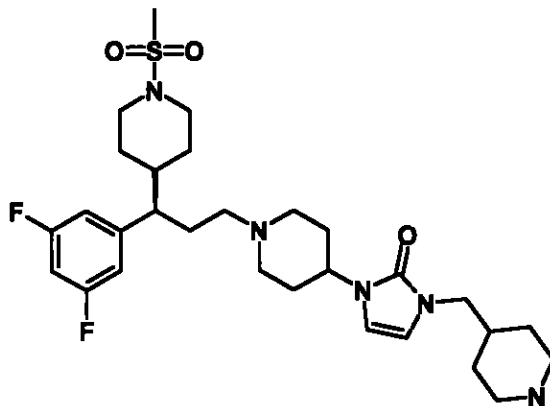
EJEMPLO 12

Este Ejemplo describe la preparación de 1-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-imidazol-2-ona (Compuesto 8 Tabla V).

35



Etapa 1: Preparación de 1-(1-((3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-3-(piperidin-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona



10 *ter*-butil 4-[[3-(1-((3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato (300 mg) (ejemplo 10 parte 2) se disolvió en TFA (10 ml) y se dejó permanecer a temperatura ambiente por 2 horas. El TFA fue evaporado y el residuo se usó directamente en la etapa 2.

15

Etapa 2. Preparación del compuesto del título

Se agregó cloruro de metanosulfonilo (49 mg) a una solución de la sal de trifluoroacetato de 1-(1-((3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-3-(piperidin-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona (300 mg) y trietilamina (132 mg) en diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó por 1

20

hora. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó y evaporó hasta sequedad. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de solvente de acetato de etilo – 40% de metanol/acetato de etilo. Rendimiento 28 mg, M+H 658.

5

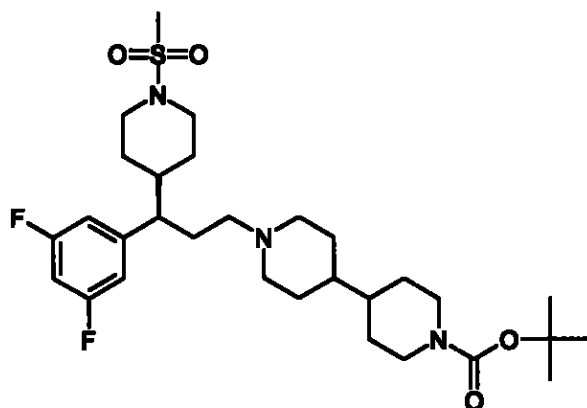
De una forma análoga, siguiendo las etapas 1 y 2 y usando *ter*-butil 4-[[3-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-2-oxoimidazolidin-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato como material de partida, se obtiene 1-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]metil]imidazolidin-2-ona (Compuesto 4 Tabla V), M+H 660.

10

EJEMPLO 13

Este Ejemplo describe la preparación de *ter*-butil 1'-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)-4,4'-bipiperidin-1-carboxilato (Compuesto 1 Tabla VIII).

15



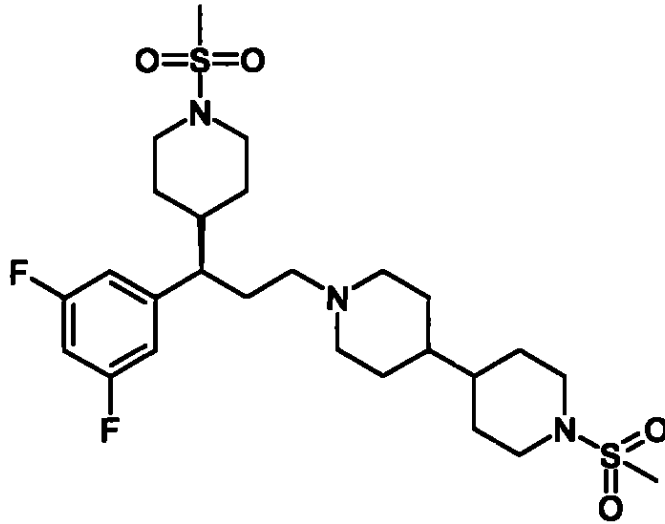
Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (631 mg) a una solución de (3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propanal (990 mg) y *ter*-butil 4,4'-bipiperidin-1-carboxilato (800 mg) en diclorometano (50 ml). La mezcla se agitó por 2 horas, se lavó con NaOH 2M (2 x 50 ml) y se secó. El residuo obtenido a la evaporación del solvente fue purificado mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de solvente de acetato de etilo 40% de metanol/acetato de etilo, rendimiento 360 mg, M+H 583, RMN CDCl₃ 1-1.4 (m, 9H) 1.45 (s, 9H) 1.5-2.2 (m, 14H) 2.35-2.65 (m, 3H) 2.7 (s, 3H) 2.8-3 (m, 2H) 3.7-3.8 (m, 2H) 4.1 m, 2H) 6.6 (m, 3H).

25

30

EJEMPLO 14

Este Ejemplo describe la preparación de 1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)-1'-(metilsulfonil)-4,4'-bipiperidina (Compuesto 3 Tabla VIII).



5

Se agregó cloruro de metanosulfonilo (49 mg) a una solución agitada de trifluoroacetato de 1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)-4,4'-bipiperidina (260 mg) [preparada a partir del compuesto del título del Ejemplo 13 siguiendo el método descrito en el Ejemplo 12, etapa 1] y trietilamina (88 mg) en diclorometano (20 ml) y la agitación continuó por 30 minutos. La mezcla de reacción se lavó con NaOH 2M (2 x 20 ml), se secó y evaporó hasta sequedad. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de solvente de acetato de etilo- 30% de metanol/acetato de etilo, rendimiento 100 mg, M+H 562, RMN CDCl₃ 1-2.2 (m, 22H) 2.3- 2.7 (m, 5H) 2.75 (s, 6H) 2.8-2.9 (m, 1H) 3.6-3.9 (m, 4H) 6.7 (m, 3H).

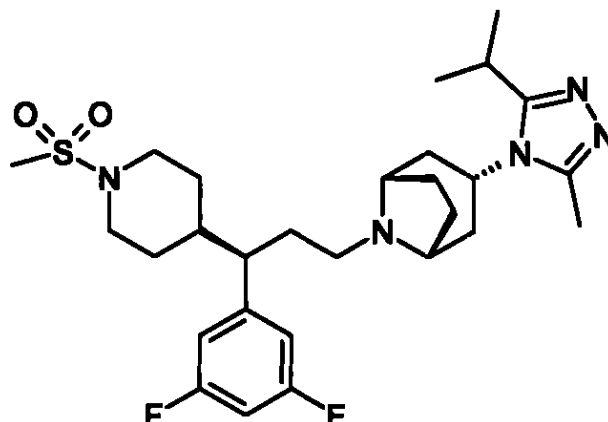
De una forma análoga, usando cloruro de trifluoroacetilo como reactivo, se obtuvo 1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)-1'-(trifluoroacetil)-4,4'-bipiperidina (Compuesto 2 Tabla VIII), M+H 580, RMN CDCl₃ 1-2.2 (m, 21H) 2.3-2.7 (m, 4H) 2.75 (s, 3H) 2.8-3.05 (m, 3H) 3.7-4.1 (m, 3H) 4.6 (m, 1H) 6.6 (m, 3H).

EJEMPLO 15

25

775

Este Ejemplo ilustra la preparación de 8-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)-3-*exo*-(3-isopropil-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano (Compuesto 3 Tabla IV).



5

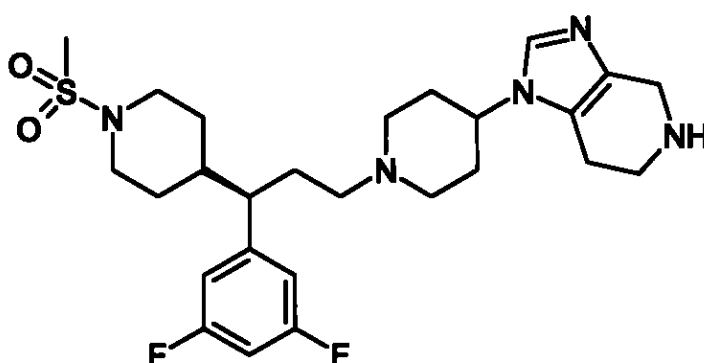
A una solución de (3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propanal (169mg) (Método H) y 3-(3-isopropil-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-*exo*-8-azabicyclo[3.2.1]octano (120mg) (Método N) en diclorometano (6ml) se le agregó resina MP-triacetoxiborohidruro (620 mg, 2.07 mmol/g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla fue filtrada y lavada con más diclorometano. Los orgánicos fueron evaporados para dar un aceite que fue purificado mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con metanol/diclorometano (5:95) para dar el compuesto del título como un sólido (280 mg). RMN CDCl₃ 1.2-1.5 (m, 2H), 1.4 (d, 6H), 1.5-1.7 (m, 8H), 1.9-2.05 (m, 4H), 2.1-2.25 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.5-2.7 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 3.0 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 6.7 (m, 3H). MS 550 (M+H).

15

EJEMPLO 16

20

Este Ejemplo ilustra la preparación de 1-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina. (Compuesto 1 Tabla VII).



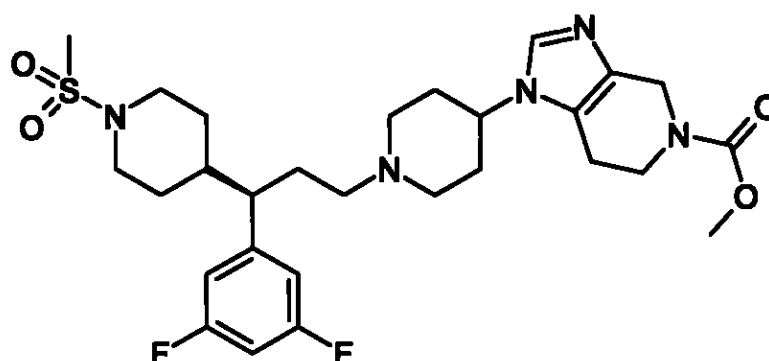
A una solución de 1-(1-((3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridina (Compuesto 23, Tabla II; 0.60g) en ácido trifluoroacético (50ml) se le agregó PtO_2 (75mg) y la mezcla de reacción se calentó hasta 70°C con agitación bajo una atmósfera de gas de hidrógeno (65 psi – 4.48×10^3 Pa) por 48 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y los solventes evaporados bajo presión reducida para dar una goma café, que fue suspendida en diclorometano (75 ml). A esta se le agregó HCl conc. (4ml) luego el precipitado sólido café resultante fue filtrado bajo succión, disuelto en metanol y purificado mediante cromatografía de intercambio iónico de SCX, eluyendo con un gradiente de amoníaco metanólico en metanol, seguido por purificación adicional mediante cromatografía de sílice, eluyendo con un gradiente de amoníaco metanólico en diclorometano para dar el compuesto del título (0.37g) como una espuma amarilla pálida. MS (ES) 522 ($\text{M}+\text{H}^+$), RMN (CDCl_3): 1.17-1.29 (m, 1H), 1.30-1.58 (m, 3H), 1.60-1.71 (m, 1H), 1.85-2.20 (m, 13H), 2.40-2.46 (t, 1H), 2.48-2.66 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.85-2.91 (d, 1H), 2.93-2.99 (d, 1H), 3.14 (t, 1H), 3.64-3.76 (m, 2H), 3.82-3.89 (m, 2H), 6.62-6.72 (m, 3H), 7.40 (s, 1H).

20

EJEMPLO 17

Este Ejemplo ilustra la preparación de metil 1-(1-((3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 5 Tabla VII).

25



A una solución de 1-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-
 5 c]piridina (0.150g) en diclorometano (10ml) se le agregó cloroformiato de metilo (0.036g, 0.03ml) seguido por trietilamina (0.044g, .061ml). La solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 48 horas antes de ser vertida directamente en un cartucho de sílice y purificada mediante cromatografía de columna usando un gradiente de metanol en diclorometano
 10 produciendo el compuesto del título (0.112g) como una espuma blanca.

MS (ES) 580 (M+H)⁺

NMR (CDCl₃): 1.20-1.28 (m, 1H), 1.30-1.55 (m, 3H), 1.63-1.69 (m, 1H), 1.88-2.20 (m, 10H), 2.43 (t, 1H), 2.52 (td, 1H), 2.58-2.66 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.87 (d, 1H), 2.96 (d, 1H), 3.63-3.81 (m, 7H), 3.86 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 6.62-
 15 6.72 (m, 3H), 7.43 (s, 1H).

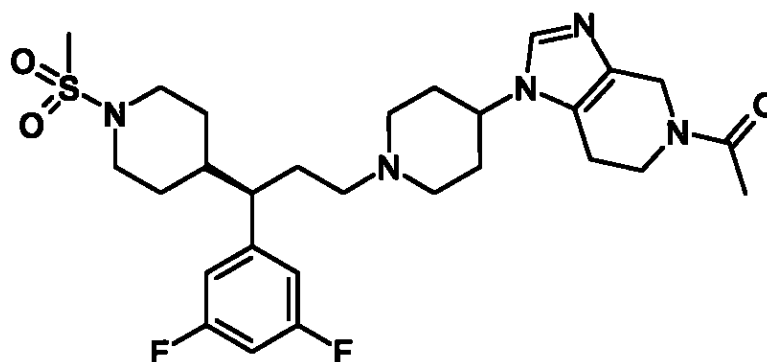
De una forma similar, pero usando cloroformiato de isopropilo en lugar de cloroformiato de metilo, se preparó isopropil 1-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-
 20 imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 8 Tabla VII).

MS (ES) 608 (M+H)

NMR (CDCl₃): 1.3 (d, 6H), 1.4-1.8 (m, 4H), 2.0-2.3 (m, 12H), 2.4-2.75 (m, 5H), 2.8 (s, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 4H), 3.9 (d, 2H), 4.6(s, 2H), 5.0 (m, 1H), 6.7-6.8 (m, 3H), 7.5 (s, 1H).
 25

EJEMPLO 18

Este Ejemplo ilustra la preparación de 5-acetil-1-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-c]piridina (Compuesto 4 Tabla VII).
 30



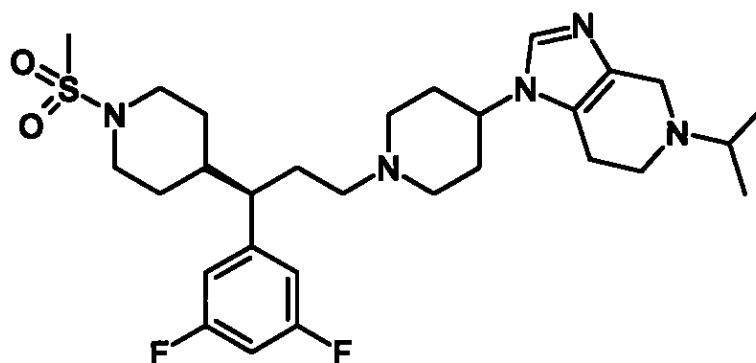
A una solución de 1-(1-((3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-yl]propil)piperidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina (0.150g) en diclorometano (10ml) se le agregó cloruro de acetilo (0.025 g, 0.023 ml) seguido por trietilamina (0.033g, 0.045ml). La solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 48 horas antes de ser vertida directamente en un cartucho de sílice y se purificó mediante cromatografía de columna usando un gradiente de metanol en diclorometano produciendo el compuesto del título (0.095g) como una espuma blanca.

MS (ES) 564 (M+H)⁺

NMR (CDCl₃): 1.17-1.27 (m, 1H), 1.30-1.71 (m, 4H), 1.88-2.10 (m, 11H), 2.16 (s, 3H), 2.42 (t, 1H), 2.52 (td, 1H), 2.58-2.70 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.88 (d, 1H), 2.97 (d, 1H), 3.65-3.76 (m, 2H), 3.82-3.93 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.62-6.72 (m, 3H), 7.44 (s, 1H).

EJEMPLO 19

Este Ejemplo ilustra la preparación de trifluoroacetato de 1-(1-((3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-yl]propil)piperidin-4-yl)-5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina (Compuesto 6 Tabla VII).



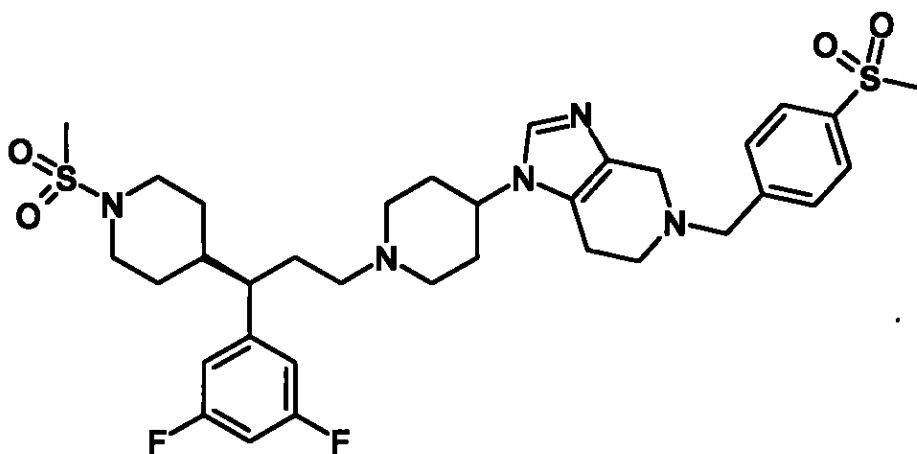
A una solución de 1-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-
 5 c]piridina (0.150g) en diclorometano (10ml) se le agregó acetona (0.170g, 0.02ml) seguida por resina de triacetoxiborohidruro soportado en polímero macroporoso (0.232g @ 2.5mmol/g loading). La solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 48 horas antes de ser vertida directamente en un cartucho de sílice y se purificó inicialmente mediante cromatografía de columna usando un gradiente de metanol en diclorometano seguido por purificación adicional mediante HPLC de fase reversa usando un gradiente de
 10 (0.1% de ácido trifluoroacético en acetonitrilo) en (0.1% de ácido trifluoroacético en agua) dando el compuesto del título (0.105 g) como una espuma blanca.

MS (ES) 564 (M+H)⁺

NMR (DMSO-_{d6}): 1.03-1.38 (m, 4H), 1.31 (d, 6H), 1.55-1.66 (m, 1H), 1.86-2.25 (m, 11H), 2.52-2.68 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.88-3.12 (m, 5H), 3.27-3.76 (m,
 15 5H), 4.22 (s, 2H), 6.94-7.03 (m, 2H), 7.06-7.16 (t, 1H), 7.94 (s, 1H), 9.77 (s br, 1H).

EJEMPLO 20

20 Este Ejemplo ilustra la preparación de trifluoroacetato de 1-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-5-[4-(metilsulfonil)bencil]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina t (Compuesto 7 Tabla VII).



25

A una solución de 1-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-
 c]piridina (0.150g) en diclorometano (10ml) se le agregó cloruro de 4-

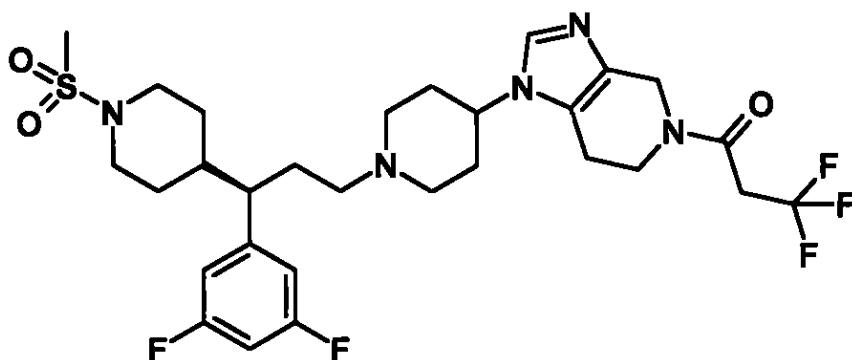
(metilsulfonil)bencilo (0.060g) seguido por trietilamina (0.029g, 0.040ml). La solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 48 horas antes de ser vertida directamente en un cartucho de sílice y se purificó inicialmente mediante cromatografía de columna usando un gradiente de metanol en diclorometano seguido por purificación adicional mediante HPLC de fase reversa usando un gradiente de (0.1% de ácido trifluoroacético en acetonitrilo) en (0.1% de ácido trifluoroacético en agua) produciendo el compuesto del título (0.065 g) como una espuma blanca.

MS (ES) 690 (M+H)⁺

NMR (DMSO-d₆): 1.01-1.26 (m, 3H), 1.36 (d, 1H), 1.57-1.68 (m, 1H), 1.95 (d, 1H), 2.00-2.30 (m, 9H), 2.53-2.69 (m, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.87 (s br, 1H), 2.94-3.16 (m br, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.49 (d, 1H), 3.56-3.70 (m, 2H), 3.86 (s br, 2H), 4.22 (s br, 2H), 4.32-4.43 (m, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 8.57 (s br, 1H), 9.97 (s br, 1H).

EJEMPLO 21

Este Ejemplo ilustra la preparación de 1-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-5-(3,3,3-trifluoropropanoil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (Compuesto 3 Tabla VII).



A una solución de 1,1'-carbonildiimidazol (0.039g) en diclorometano (5ml) se le agregó ácido 3,3,3-trifluoropropiónico (0.031g, 0.021ml) y la solución resultante se dejó agitar por 30 minutos. A esto se le agregó entonces una solución de 1-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0.125g) en diclorometano (10ml). La solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 18 horas antes de ser vertido en agua y las capas se separaron. La porción acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano, luego las

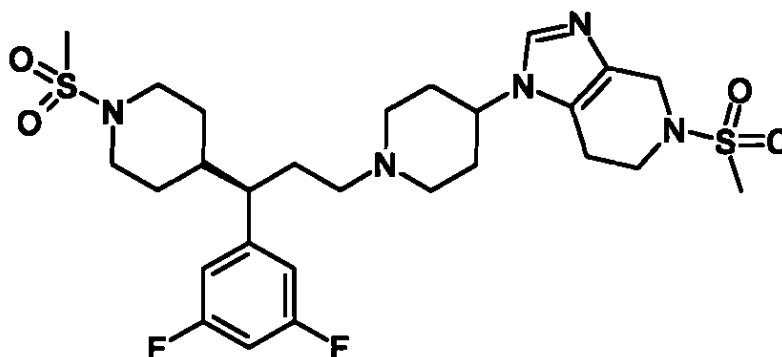
porciones orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄) y los solventes evaporados bajo presión reducida antes de la purificación de los residuos mediante cromatografía de columna usando un gradiente de metanol en diclorometano produciendo el compuesto del título (0.077g) como una espuma blanca.

MS (ES) 632 (M+H)⁺

NMR (CDCl₃): 1.18-1.70 (m, 8H), 1.87-2.20 (m, 8H), 2.43 (t, 1H), 2.52 (td, 1H), 2.59-2.69 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.88 (d, 1H), 2.97 (d, 1H), 3.24-3.36 (m, 2H), 3.64-3.76 (m, 2H), 3.86 (d, 1H), 3.96 (t, 1H), 4.48 (s, >1H major rotomer), 4.67 (s, <1H rotómero menor), 6.63-6.72 (m, 3H), 7.45 (s, 1H).

EJEMPLO 22

Este Ejemplo ilustra la preparación de 1-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-5-(metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (Compuesto 2 Tabla VII).



A una solución de 1-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0.120g) en diclorometano (10ml) se le agregó cloruro de metanosulfonilo (0.026g, 0.018ml) seguido por trietilamina (0.026g, 0.036ml). La solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 18 horas antes de ser neutralizada con salmuera saturada y las capas fueron separadas. La porción acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano, las porciones orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera luego las porciones orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄) y los solventes evaporados a presión reducida antes de la purificación de los residuos en un cartucho de intercambio iónico de SCX, usando como eluyente diclorometano luego

metanol, luego amoníaco metanólico, produciendo el compuesto del título (0.102g) como una espuma blanca.

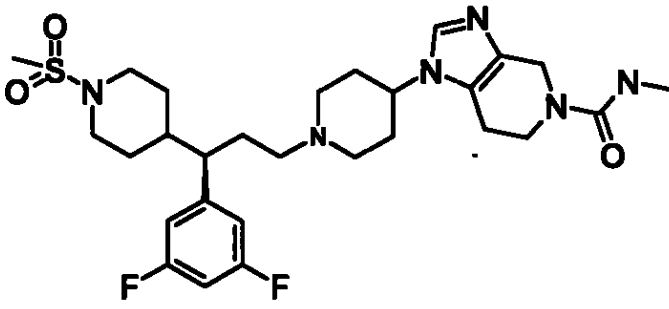
MS (ES) 600 (M+H)⁺

NMR (CDCl₃): 1.18-1.28 (qd, 1H), 1.30-1.41 (qd, 1H), 1.42-1.58 (m, 2H),
5 1.61-1.72 (m, 1H), 1.87-2.20 (m, 12H), 2.43 (t, 1H), 2.52 (td, 1H), 2.62 (td, 1H),
2.73 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.89 (s, 1H), 2.94-3.02 (m, 1H), 3.63 (t, 2H), 3.66-
3.75 (m, 2H), 3.85 (d, 1H), 4.35 (s, 2H), 6.61-6.73 (m, 3H), 7.47 (s, 1H).

EJEMPLO 23

10

Este Ejemplo ilustra la preparación de 1-(1-((3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-N-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxamida (Compuesto 9 Tabla VII).



15

A una solución de 1-(1-((3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina (0.156g) en diclorometano (10ml) a 0°C se le agregó
20 isocianato de metilo (0.1ml). La solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 24 horas antes de ser vertida directamente en un cartucho de sílice y se purificó mediante cromatografía de columna usando un gradiente de metanol en acetato de etilo produciendo el compuesto del título (0.102g) como una espuma blanca.

25

MS (ES) 579 (M+H)⁺

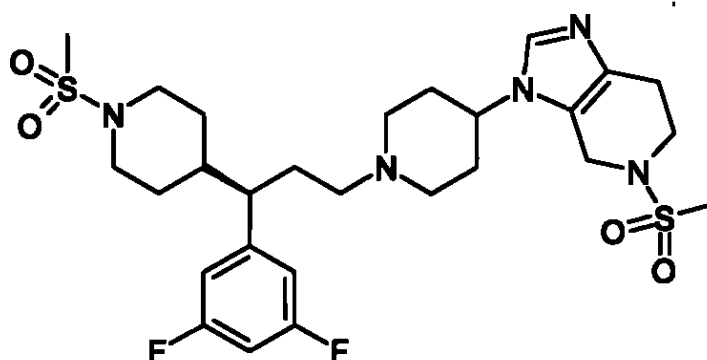
NMR (CDCl₃): 1.4-1.8 (m, 4H), 1.95-2.2 (m, 12H), 2.4-2.75 (m, 5H), 2.8
(s, 3H), 2.9(d, 3H), 3.0(m, 1H), 3.7-3.95(m, 4H), 4.4(s, 2H), 4.7 (m,1H), 6.7-6.8
(m, 3H), 7.5 (s, 1H).

30

EJEMPLO 24

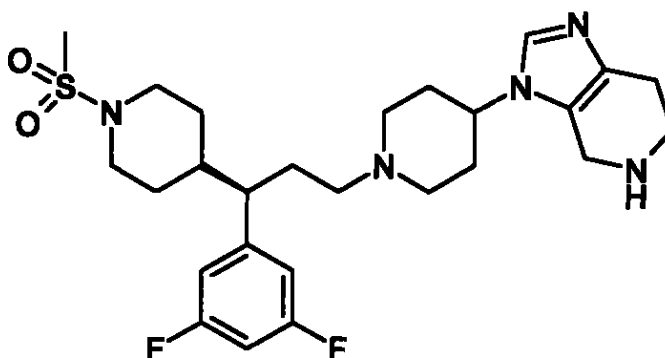
Este Ejemplo ilustra la preparación de 3-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-5-(metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (Compuesto 1 Tabla XI).

5



Etapa 1: Preparación de 3-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina.

10



Una solución de 3-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina

15

(Compuesto 19, Tabla II; 0.50g) se disolvió en ácido trifluoroacético (50ml), se agregó PtO₂ (75mg) y la mezcla de reacción se calentó hasta 70°C con agitación bajo una atmósfera de gas de hidrógeno gas (65 psi - 4,48 x 10³ Pa) por 48 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y los solventes evaporados bajo presión reducida para dar una goma café que fue purificada mediante

20

cromatografía de intercambio iónico de SCX, eluyendo con un gradiente de metanol, luego amoníaco metanólico en metanol para dar compuesto del título (0.34g) como una espuma amarilla pálida.

MS (ES) 522 (M+H)⁺

NMR (DMSO_{d6}): 0.98-1.23 (m, 3H), 1.27-1.38 (m, 1H), 1.51-2.15 (m, 12H), 2.56-2.64 (m, 2H), 2.68-2.74 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.21-3.61 (m, 6H), 3.72-3.83 (m, 1H), 4.04 (s br, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.03 (t, 1H).

5 Etapa 2: A una solución de 3-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahydro-3*H*-imidazo[4,5-
c]piridina (0.155g) en tetrahidrofurano (10ml) enfriada hasta 0°C se le agregó
cloruro de metanosulfonilo (0.035g, 0.024ml) seguido por trietilamina (0.034g,
0.0476ml). La solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 18
10 horas antes de ser neutralizada con salmuera saturada, se adicionó acetato de
etilo y las capas se separaron. La porción acuosa se extrajo adicionalmente
con acetato de etilo, las porciones orgánicas combinadas fueron lavadas con
salmuera luego las porciones orgánicas fueron secadas (MgSO₄) y los
solventes se evaporaron bajo presión reducida antes de la purificación de los
15 residuos mediante cromatografía de columna usando como eluyente un
gradiente de metanol en diclorometano, produciendo el compuesto del título
(0.066g) como una espuma blanca.

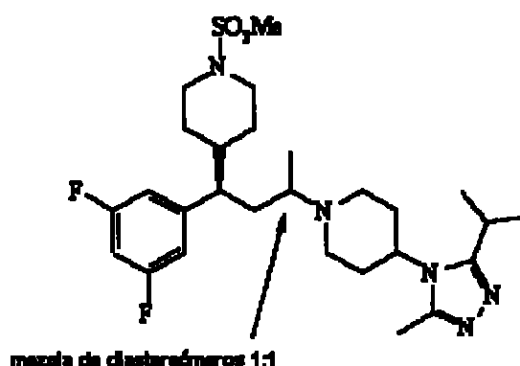
MS (ES) 600 (M+H)⁺

20 NMR (CDCl₃): 1.23 (qd, 1H), 1.30-1.71 (m, 6H), 1.86-2.20 (m, 9H), 2.43
(t, 1H), 2.52 (t, 1H), 2.63 (t, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.89 (d,
1H), 2.97 (d, 1H), 3.57-3.68 (m, 2H), 3.73 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 4.37 (s, 2H),
6.62-6.73 (m, 3H), 7.47 (s, 1H).

EJEMPLO 25

25

Este Ejemplo describe la preparación de 4-((1*R*)-1-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(3-isopropil-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il]butil)-1-(metilsulfonil)piperidina (Compuesto 1 Tabla IX).



30

A una solución de (3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilo]propanal (0.45g) y benzotriazol (160 mg) en tolueno anhidro (40ml) se le agregó 4-(3-isopropil-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)piperidina (281mg) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche en una trampa Dean-Stark. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se adicionó una solución de bromuro de metilmagnesio en dietil éter (3M, 2.25 ml). La mezcla resultante se calentó a 60°C por 3 horas. La mezcla fue vertida en cloruro de amonio acuoso (40 ml) y se extrajo con etilacetato. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera y secados (MgSO₄). La concentración bajo presión reducida produjo el producto crudo como una mezcla 1:1 de diastereómeros. Este aceite se sometió a HPLC preparativa (columna DT0267 C8 Merck 50mm 10µm Kromasil C8. Eluyendo con A=H₂O/TFA 99.9/0.1, B=MeOH/TFA 99.9/0.1). El primero isómero a ser eluido de la columna se disolvió en diclorometano y se agregó HCl etéreo (2M). La concentración bajo presión reducida proporcionó la sal de clorhidrato del compuesto del título como un solo diastereómero (44mg). MH⁺ 538.3, RMN (CD₃OD): 1.0-1.4 (m, 12H), 1.6 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.4 (t, 1H), 2.5 (t, 2H), 2.6-3.0 (9H, m), 3.3-3.5 (m, 4H), 3.5 (m, 2H), 3.7 (d, 1H), 4.8 (m, 1H), 6.8 (t, 1H), 6.9 (d, 2H).

20

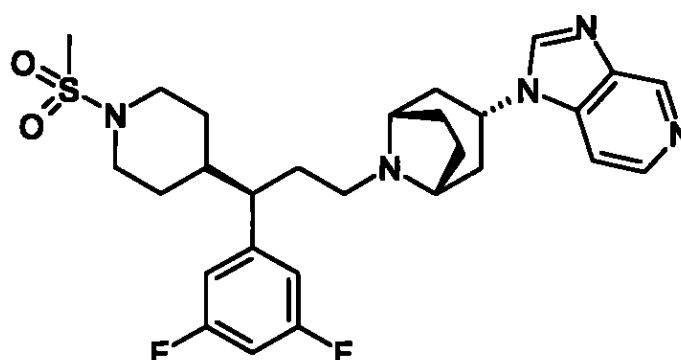
El segundo isómero a ser eluido de la columna se disolvió en diclorometano y se agregó HCl etéreo (2M). La concentración bajo presión reducida produjo la sal de clorhidrato del diastereómero correspondiente (51 mg)(Compuesto 2 Tabla IX). MH⁺ 538.3, RMN (CD₃OD) 1.0 (d, 3H), 1.1 (m, 1H), 1.4 (d, 6H), 1.45 (d, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 2.0 (d, 2H), 2.6 (m, 4H), 2.7 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 2.9 (m, 3H), 3.2 (s, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.6 (d, 2H), 3.7 (m, 2H), 4.9 (m, 1H), 6.8 (t, 1H), 6.9 (d, 2H).

25

EJEMPLO 26

30

Este Ejemplo ilustra la preparación de 1-((3-*exo*)-8-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (Compuesto 11 Tabla VI)



A una solución de (3*R*)-3-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]-3-fenilopropan-1-ol (0.643g) en diclorometano (40ml) se le agregó Peryodinano Dess-Martin
 5 (0.900g). La mezcla de reacción se dejó agitar por 90 minutos antes de la adición de una solución de NaOH (1M, 50ml). La reacción se agitó por 10 minutos entonces se extrajo con diclorometano (50ml). La porción orgánica fue entonces re-extraída con solución de NaOH (1M, 50ml) luego se secó sobre MgSO₄ y se filtró. La solución resultante fue entonces tratada con 1-[(3-*exo*)-8-
 10 azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0.400g) y resina de triacetoxiborohidruro soportada con polímero (1.750g @2.57mmol/g) y se dejó agitar por 18 horas. El material fue entonces vertido directamente en un cartucho de intercambio iónico de SCX-2, y se purificó usando como eluyente diclorometano luego metanol luego amoníaco metanólico, produciendo el
 15 compuesto del título (0.709g) como una espuma blanca.

MS (ES) 544 (M+H)⁺

¹H RMN (400.132 MHz, CDCl₃) δ: 0.91 - 1.79 (m, 6H), 1.79 - 2.36 (m, 11H), 2.36 - 2.85 (m, 7H), 3.25 - 3.38 (m, 2H), 3.74 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 4.52 (t, 1H), 6.63 - 6.79 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.07 (s, 1H).

20

La 1-[(3-*exo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina se preparó de una manera análoga a la preparación de 1-piperidin-4-il-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (Método O), pero sustituyendo (3-*exo*)-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina en lugar de *ter*-butil-4-aminopiperidin-1-
 25 carboxilato en la Etapa 2.

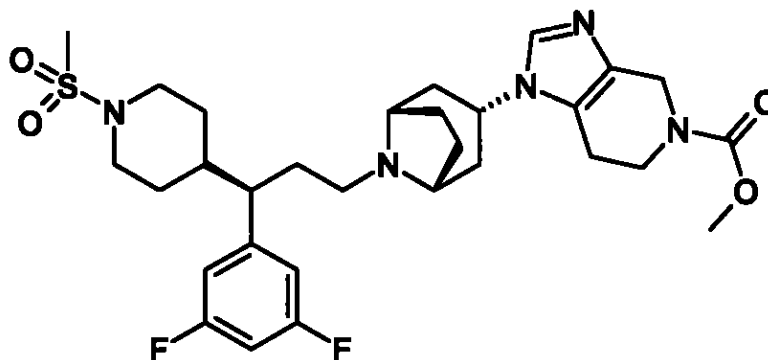
MS (ES) 229 (M+H)⁺

RMN ¹H (400.132 MHz, DMSO) δ: 1.74 - 1.92 (m, 4H), 2.07 - 2.13 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.99 - 4.22 (m, 1H), 4.63 - 4.86 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.93 (s, 1H).

30

EJEMPLO 27

Este Ejemplo ilustra la preparación de metil 1-((3-*exo*)-8-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-carboxilato (Compuesto 12 Tabla VI).



A una solución de metil 1-((3-*exo*)-8-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,4-dihidro-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-carboxilato (0.150g) en metanol se le agregó 20% de Pd(OH)₂ (75mg). El recipiente de reacción fue purgado al vacío hasta que el solvente empezó a ebulir, luego se introdujo gas H₂ desde un balón. Esto se repitió 3 veces, luego la reacción se dejó agitar bajo una atmósfera de gas H₂ por 2 horas. La mezcla de reacción fue filtrada bajo succión a través de un tapón de celita luego la evaporación de la solución de filtrado bajo presión reducida produjo una espuma blanca que fue primero purificada mediante HPLC de fase reversa usando un gradiente de (0.1% de ácido trifluoroacético en acetonitrilo) en (0.1% de ácido trifluoroacético en agua) produciendo una espuma blanca, luego se pasó a través de un cartucho de intercambio iónico de SCX-2, usando como eluyente diclorometano luego metanol luego amoníaco metanólico, produciendo el compuesto del título (0.031g) como una espuma blanca.

MS (ES) 606 (M+H)⁺

RMN ¹H (400.132 MHz, CDCl₃) δ: 1.19 - 2.03 (m, 17H), 2.10 - 2.21 (m, 2H), 2.46 - 2.66 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 3.64 - 3.90 (m, 6H), 3.99 - 4.08 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 6.62 - 6.74 (m, 3H), 7.40 (s, 1H).

El metil 1-((3-*exo*)-8-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,4-dihidro-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-carboxilato usado anteriormente se preparó de la siguiente manera:

5 A una solución de 1-((3-*exo*)-8-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0.140g) en etanol (10ml), enfriado hasta -78°C, se le agregó cloroformiato de metilo (0.030g, 0.025ml). La solución resultante se dejó agitar por 40 minutos antes de la adición de una solución de borohidruro de litio
10 (solución 2M en THF, 0.20ml) luego se dejó agitar por 2 horas antes de ser tibia hasta temperatura ambiente. La reacción fue neutralizada mediante la adición de solución de cloruro de amonio saturado (5ml) luego se diluyó con diclorometano (25ml). La suspensión blanca resultante fue filtrada bajo succión, el filtrado fue lavado adicionalmente con solución de cloruro de amonio saturado (10ml) antes de ser secado sobre MgSO₄ y filtrado. La evaporación
15 de los solventes bajo presión reducida produjo el producto (0.153g) como un cristal claro.

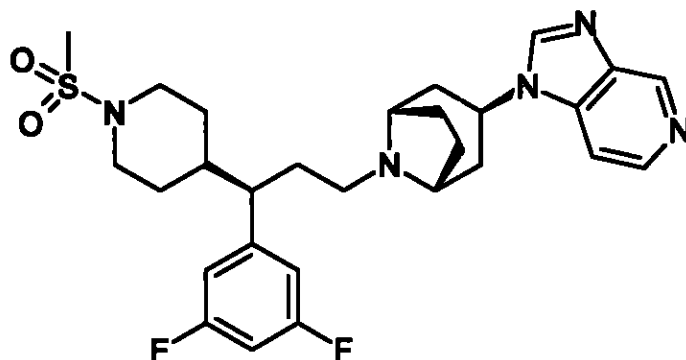
MS (ES) 604 (M+H)⁺

20

EJEMPLO 28

Este Ejemplo ilustra la preparación de 1-((3-*endo*)-8-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (Compuesto 28 Tabla VI).

25



A una solución de (3*R*)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-3-fenilpropan-1-ol (0.247g) en diclorometano (10ml) se le agregó Peryodinano de Dess-Martin
30 (0.343g). La mezcla de reacción se dejó agitar por 90 minutos antes de la

adición de solución de NaOH (1M, 50ml). La reacción se agitó por 10 minutos luego se extrajo con diclorometano (50ml). La porción orgánica fue entonces re-extraída con solución de NaOH (1M, 50ml) luego se secó sobre MgSO₄ y se filtró. La solución resultante fue entonces tratada con 1-[(3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0.090g) y resina de triacetoxiborohidruro soportada con polímero (0.377g @2.57mmol/g) y se dejó agitar por 18 horas. El material fue entonces vertido directamente en un cartucho de intercambio iónico de SCX-2, y se purificó usando como eluyente diclorometano luego metanol luego amoníaco metanólico, produciendo el compuesto del título (0.103g) como una espuma blanca.

MS (ES) 544 (M+H)⁺

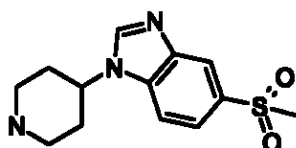
RMN ¹H (400.132 MHz, CDCl₃) δ: 1.26 - 1.60 (m, 6H), 1.65 - 1.84 (m, 3H), 1.95 - 2.12 (m, 6H), 2.46 - 2.68 (m, 5H), 2.75 (s, 3H), 3.26 - 3.33 (m, 2H), 3.76 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 4.62 - 4.71 (m, 1H), 6.65 - 6.72 (m, 3H), 7.34 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.11 (s, 1H).

La 1-[(3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina se preparó de una manera análoga a la preparación de 1-piperidin-4-il-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (Método O), pero sustituyendo *ter*-butil (3-*endo*)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato en lugar del *ter*-butil-4-aminopiperidin-1-carboxilato en la Etapa 2.

25

Método A

5-(metilsulfonil)-1-piperidin-4-il-1*H*-bencimidazol



30

Etapas: Se agregó 4-amino-1-bencilpiperidina (87g) lentamente durante 20 minutos a una mezcla agitada de 2-fluoro-5-metilsulfonil-nitrobenzoceno (100g) y carbonato de sodio anhidro (35g) en 500mL de DMSO, la temperatura interna subió de 20°C a 50°C. La mezcla se agitó a 90°C por 12 horas, luego se vertió

en hielo/agua y el sólido amarillo fue filtrado, redissuelto en diclorometano, secado y evaporado para dar 175g de *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-nitro-4-metilsulfonilanilina.

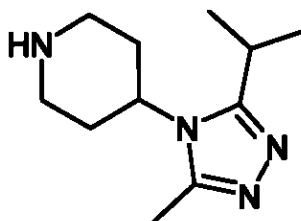
- 5 Etapa 2: El material crudo de la Etapa 1 (170g) se disolvió en 3 litros de metanol en un recipiente a presión, se agregaron 20g de catalizador de Pd/C húmedo al 5% y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 3 bar (3×10^5 Pa) y 50°C por una hora. La reacción fue enfriada, filtrada y evaporada para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

- Etapa 3: El material crudo de la Etapa 2 (130g) se agitó en 300mL de trimetilortoformiato que contiene ácido 4-toluenesulfónico (8g) a 90°C por una hora, recolectando el destilado de metanol. La reacción se dejó enfriar y se filtró
- 15 para dar 108g de 1-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-metilsulfonil-1*H*-bencimidazol como un sólido café.

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

Método B

- 30 4-(3-*iso*-propil-5-metil-[1,2,4]triazol-4-il)-piperidina

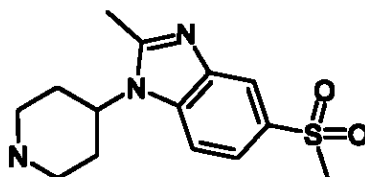


Etapa 1: A una solución de la 2-metil-*N*-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-propanamida (5.89g) en piridina (11.2mL) y cloroformo (15mL) a 0°C bajo argón se le agregó oxiclورو de fósforo (6.33mL). La mezcla se dejó tibia a temperatura ambiente y se agitó por 24 horas luego se evaporó. El residuo se
 5 disolvió en cloroformo (30mL) y se agregó hidrazida acética (3.36g) y la mezcla se calentó a reflujo por 5 hrs, se diluyó con hidrógeno carbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se disolvió en HCl 6M (30mL) y se calentó a reflujo por 21 horas y luego se evaporó. Se adicionó carbonato de potasio saturado (300mL) y se extrajo
 10 con diclorometano, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y evaporó. El aceite amarillo resultante fue purificado sobre sílice (90g) usando 2% de una solución de 7M amoníaco en metanol en 98% de diclorometano para dar un sólido amarillo (3.04g); RMN (CDCl₃): 1.40 (d, 6H), 1.80 (m, 2H), 2.0-2.3 (m, 5H), 2.55 (s, 3H), 3.0-3.1 (m, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.85 (m, 1H), 7.25-
 15 7.35 (m, 5H).

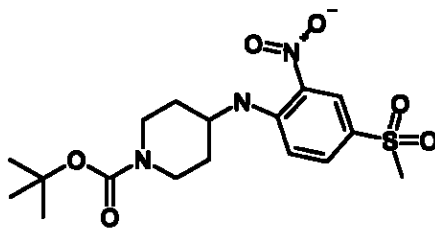
Etapa 2: El *N*-bencilpiperidin triazol (3.03g) se disolvió en etanol (50mL) y se agregó 20% de hidróxido de paladio (0.70g) y formiato de amonio (3.22g) y la mezcla se calentó a reflujo por 150 minutos. La suspensión fue filtrada a través
 20 de celite y el filtrado se evaporó para dar el producto como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

Método C

25 Preparación de 2-metil-5-(metilsulfonil)-1-piperidin-4-il-1*H*-bencimidazol



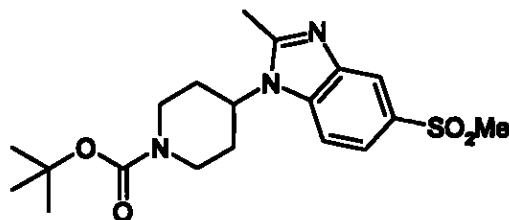
Etapa 1: Preparación de *ter*-butil 4-[[4-(metilsulfonil)-3-nitrofenil]amino]piperidin-1-carboxilato.
 30



A una solución de *ter*-butil 4-aminopiperidin-1-carboxilato (1.36g) en solfóxido de dimetilo (30ml) se le agregó 2-fluoro-5-metilsulfonilnitrobenzeno (1.5g) seguido por carbonato de potasio anhidro (4g) y la mezcla resultante se calentó hasta 90°C por 18 horas. La mezcla fue enfriada, neutralizada con agua (100ml) y se extrajo con acetato de etilo (x3). Los orgánicos fueron secados y evaporados hasta sequedad para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. Rendimiento 2.72g.

NMR (d6 DMSO) 1.4 (s, 9H), 1.55 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 3.9 (m, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.9 (dd, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.5 (d, 1H).

Etapas 2: Preparación de *ter*-butil 4-[2-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-bencimidazol-1-il]piperidin-1-carboxilato



A una solución de *ter*-butil 4-[[4-(metilsulfonil)-3-nitrofenil]amino]piperidin-1-carboxilato (2g) en metanol/ácido acético (100ml) se le agregó ortoacetato de trimetilo (0.7ml) seguido por una cantidad catalítica de paladi sobre carbono al 10%. La mezcla resultante se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno (3 bar – 3×10^5 Pa) y se calentó hasta 80°C por 16 horas. La mezcla fue enfriada, filtrada y evaporada hasta sequedad. El sólido resultante fue purificado mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano hasta 5% de metanol/diclorometano para dar el compuesto del título como un sólido. Rendimiento 1.32g.

NMR (d6 DMSO) 1.5 (s, 9H), 1.9 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 4.15 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.05 (d, 1H).

Etapas 3: Preparación de 2-metil-5-(metilsulfonil)-1-piperidin-4-il-1H-benzimidazol

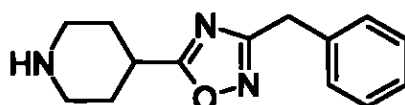
5 El compuesto del título se preparó de una manera similar al Método O, Etapa 5.

NMR (d6 DMSO) 2.2 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 8.0 (dd, 1H), 8.3 9s, 1H), 8.7 (d, 1H), 9.2 (d, 1H), 9.9 (m, 1H).

10

Método D

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



15

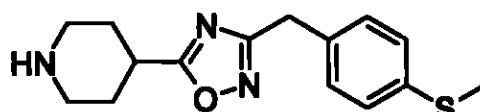
Este se preparó a partir de *N*-hidroxi-2-feniletanimidamida y ácido 1-(*ter*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico usando un método similar al usado para preparar clorhidrato de 4-[3-[4-(metiltio)bencil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidina (Método E, Etapas 1, 2); RMN: 1.96 (2H, m), 2.15(2H, dd), 3.01(2H,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

20

Método E

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

25



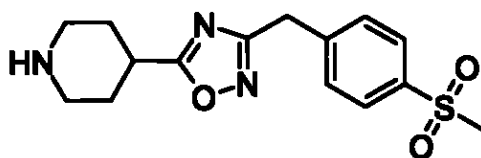
30

Ácido 1-(*ter*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (1.00g, 4.36mmol), 1-hidroxibenzotriazol (589mg, 4.36mmol) y *N*-metilmorfolin (0.97mL, 8.72mmol) se disolvieron en diclorometano (50mL), bajo argón, y se adicionaron clorhidrato de (3-dimetilaminopropil)carbodiimida (921mg, 8.72mmol) y *N'*-hidroxi-2-[4-(metiltio)fenil]etanimidamida (855mg, 4.36mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 92 horas. Los orgánicos se lavaron con

- hidróxido de sodio (0.1N) y ácido cítrico (0.5M), se secaron (filtro separador de fase) y el solvente se evaporó para dar un aceite amarillo que se redisolvió en 1,4-dioxano (100mL) y se calentó hasta reflujo por 5 horas, se enfrió y el solvente se evaporó y cromatografió (Isolute de 50g de Sílice, eluyente de 20% de acetato de etilo/isohexano) para dar un aceite amarillo, *ter*-butil 4-{3-[4-(metiltio)bencil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}piperidin-1-carboxilato (920mg, 54%); RMN (CDCl₃): 1.46 (9H, s), 1.71-1.87 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.48 (3H, m), 2.92 (2H, t), 3.05 (1H, m), 4.00 (2H, s), 4.07 (2H, m), 7.24 (4H, m).
- 10 Etapa 2: Se agregó cloruro de acetilo (86µL, 1.21mmol) por gotas a metanol (0.5mL) y se agitó por 10 minutos, luego se adicionó a *ter*-butil 4-{3-[4-(metiltio)bencil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}piperidin-1-carboxilato (237mg, 0.61mmol) en MeOH (5mL) y la mezcla se calentó hasta 60°C por 1 hora y los solventes se evaporaron para dar el compuesto del título como un polvo amarillo, (199mg, 100%); MS: 290 (MH⁺).

Método F

4-{3-[4-(metilsulfonil)bencil]-1,2,4-oxadiazol-5-ilo}piperidina



20

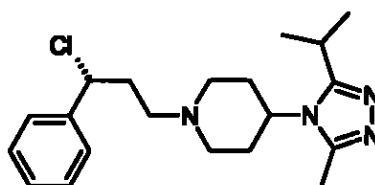
- Etapa 1: *ter*-butil 4-{3-[4-(metiltio)bencil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}piperidin-1-carboxilato (3.10g, 7.96mmol) (Método E, Etapa 1) se disolvió en diclorometano (100mL), a temperatura ambiente, bajo argón. Se agregó ácido 3-cloroperbenzóico (60% p, 6.87g, 23.88 mmol) por porciones y se agitó por 1 hora.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

30

Etapa 2: Se agregó cloruro de acetilo (0.97mL, 11.86mmol) por gotas a metanol (10mL), se agitó por 10 minutos y se adicionó ter-butil 4-{3-[4-(metilsulfonil)bencil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}piperidin-1-carboxilato (2.50g, 5.93mmol) y la mezcla se calentó hasta reflujo por 2 horas. Los solventes fueron evaporados y el residuo fue triturado con dietil éter, filtrado y secado para dar el compuesto del título como un polvo blanco fino (2.05g, 97%); RMN 1.97 (2H, m), 2.17(2H, dd), 3.02(2H, m), 3.31 (2H, m), 3.41 (1H, m), 4.25 (2H, s), 7.59 (2H, d), 7.89 (2H, d), 9.27(1H, br s), 9.35 (1H, br s); MS: 322 (MH⁺).

10 Método G

1-[(3*R*)-3-cloro-3-fenilpropil]-4-(3-isopropil-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)piperidina



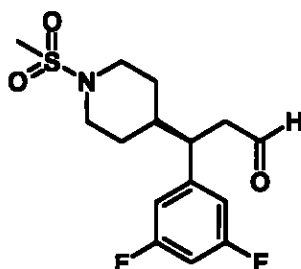
Etapa 1: Se adicionó carbonato de potasio (276 mg) a una solución de 4-metilobencenosulfonato de (3*S*)-3-hidroxi-3-fenilpropilo (306 mg) y 4-(3-isopropil-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)piperidina (208 mg) en dioxano (5 ml) y la mezcla se calentó y agitó a 100 °C por 11 horas. La mezcla de reacción fue evaporada hasta sequedad y el residuo fue dividido entre diclorometano y agua (20 ml de cada uno). La capa orgánica fue recolectada y lavada con agua (10ml), salmuera (10ml) y secada. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía sobre sílice eluída con un gradiente de solvente (acetato de etilo-30% de metanol/acetato de etilo) para dar (1*S*)-3-[4-(3-isopropil-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il]-1-fenilpropan-1-ol, rendimiento 104 mg, M+H 343, RMN (CDCl₃): 1.37 (6H, d), 1.92 (4H, m), 2.03 (1H, m), 2.22 (3H, m), 2.52 (3H, s), 2.61 (1H, m), 2.73 (1H, m), 3.01 (1H, d), 3.21 (1H, m), 3.32 (1H, d), 3.91 (1H, m), 4.92 (1H, dd), 7.22 (1H, m), 7.36 (4H, m).

Etapa 2: Se agregó trietilamina (127 µl) a una solución de (1*S*)-3-[4-(3-isopropil-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il]-1-fenilpropan-1-ol (238 mg) en diclorometano (3 ml) a 0 °C seguido por cloruro de metanosulfonilo (61 µl). La mezcla de reacción se dejó tibia hasta temperatura ambiente y se agitó por 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con un volumen igual de diclorometano y se lavó con cloruro de amonio saturado (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml) y se

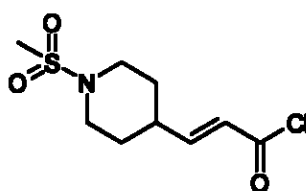
secó. La evaporación del solvente produjo el compuesto del título, rendimiento 252 mg, M+H 361.

Método H

- 5 Preparación de (3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propanal

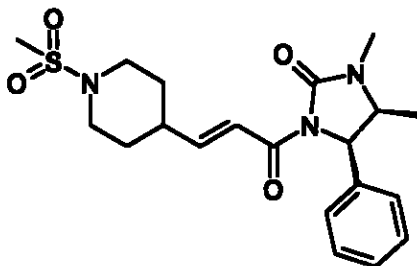


- 10 Etapa 1: Preparación de Cloruro de (2*E*)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]acrilóilo.



- 15 Se agregó cloruro de oxalilo (5.1 g) a una solución de ácido (2*E*)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]acrilico (9.4g) en diclorometano que contiene 2-3 gotas de DMF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. La mezcla de reacción fue evaporada hasta sequedad y el residuo obtenido se usó directamente en la siguiente etapa.

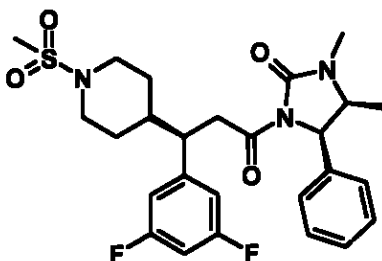
- 20 Etapa 2: Preparación de (4*R*,5*S*)-1,5-dimetil-3-[(2*E*)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]prop-2-enil]-4-fenilimidazolidin-2-ona.



- 25 Se agregó por gotas bis(trimetilsilil)amida de litio (8 ml de una solución 1M en THF) a una suspensión de (4*R*,5*S*)-1,5-dimetil-4-fenil-2-imidazolidinona

(1.52g) en THF (20 ml) bajo argón a -10°C . La mezcla de reacción se agitó a -10°C por 10 minutos, se dejó tibia hasta 0°C y se mantuvo a esta temperatura por 10 minutos, luego se enfrió de nuevo hasta -10°C . La solución del cloruro ácido (2g disueltos en 10 ml de diclorometano) preparada en la Etapa 1 se
 5 agregó por gotas y la mezcla de reacción se dejó tibia hasta temperatura ambiente y se lavó con agua (100 ml). El extracto acuoso se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y los extractos de acetato de etilo fueron secados y el residuo se pasó a través de una columna Biotage de 90g eluyendo con un gradiente de solvente (50% de acetato de etilo/isohexano - 70% de acetato de
 10 etilo/isohexano). Rendimiento 1.89g. LC-MS MH^+ 406, RMN (CDCl_3): 0.8 (d, 3H), 1.5-1.6 (m, 3H), 1.9 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.9 (m, 1H), 5.3 (d, 1H), 6.85 (d-d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2-7.35 (m, 3H), 7.45 (d, 1H).

15 Etapa 3: Preparación de (4*S*,5*R*)-1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propanoil)-3,4-dimetil-5-fenilimidazolidin-2-ona.



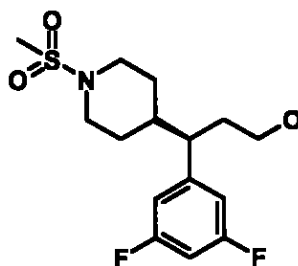
20 Etapa A: Se agregó TMEDA (11.6g) a una suspensión de yoduro de cobre (19.4g) en THF (240 ml) bajo argón y la mezcla se agitó por 45 minutos luego se enfrió hasta -70°C . Se adicionó una solución de bromuro de 3,5-difluorofenil magnesio en THF (201.1 ml de una solución 0.5M en THF) durante 10 minutos y la mezcla se agitó a -70°C for 30 minutos.

25

Etapa B: Se adicionó triflato de di-*n*-butilboro (100.7 ml de una solución 1M en diclorometano) a una suspensión de (4*R*,5*S*)-1,5-dimetil-3-((2*E*)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]prop-2-enol)-4-fenilimidazolidin-2-ona (20.41g; Etapa 2) en THF mantenido a -40°C y la agitación continuó por 10 minutos y la
 30 mezcla fue enfriada hasta -70°C y se agregó mediante una cánula a la suspensión de cuprato preparada en la etapa A. La mezcla de reacción se agitó a -70°C por 1 hora, se dejó tibia hasta temperatura ambiente, luego se agregó

solución de cloruro de amonio saturado (200 ml). El THF fue evaporado y se agregó acetato de etilo (200 ml). Se soplo aire a través de esta mezcla por 1 hora. La capa de acetato de etilo fue recolectada y la porción acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados fueron lavados con solución de cloruro de amonio saturado (2 x 100 ml), secados y evaporados hasta sequedad. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de solvente de acetato de etilo-isohexano (1:1) hasta acetato de etilo puro para dar el compuesto del título como un sólido blanco, rendimiento 25g, RMN (CDCl₃) 0.78 (d, 3H) 1.2-1.6 (m, 6H) 1.9 (m, 1H) 2.4-2.65 (m, 2H) 2.75 (s, 3H) 2.85 (s, 3H) 3-3.2 (m, 2H) 3.7-3.9 (m, 4H) 5.2 (d, 1H) 6.6(m, 3H) 6.85 (m, 2H) 7.2 (m, 3H).

Etapa 4: Preparación de (3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propan-1-ol



Se agregó borohidruro de litio (48 ml de solución 2M en THF) a una solución de (4S,5R)-1-((3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propanoil)-3,4-dimetil-5-fenilimidazolidin-2-ona (25g) en THF (200 ml) y la mezcla se calentó a 70°C por 3 horas, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y la agitación continuó por 16 horas. Se adicionó etanol (20 ml) cuidadosamente y la mezcla de reacción se acidificó hasta pH 4 mediante la adición de HCl 2M. El THF fue evaporado y el residuo se disolvió en diclorometano (100 ml) y este se lavó con agua (100 ml) y se secó. El solvente fue removido y el producto fue purificado mediante cromatografía sobre una columna Biotage 65 eluida con una mezcla 1:1 de acetato de etilo/isohexano. Rendimiento 13g, RMN (CDCl₃) 1.2-1.8 (m, 5H) 1.95-2.2 (m, 2H) 2.5-2.7 (m, 3H) 2.75 (s, 3H) 3.3-3.6 (m, 2H) 3.7 -3.9 (m, 2H) 6.65 (m, 3H).

Etapa 5: Preparación del compuesto del título

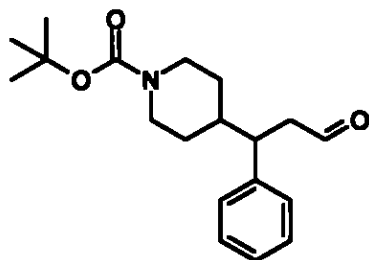
Se agregó peryodinano de Dess-Martin (1g) a una solución de (R) 3-(N-metanosulfonil-piperidin-4-il)-3-(3,5-difluorofenil)propanol (0.8g) en diclorometano (40 ml) y la mezcla se agitó por 1.5 horas. La mezcla de reacción fue lavada con NaOH 2M (2 x 20 ml) y se secó. La solución del compuesto del título en diclorometano se usó en reacciones posteriores.

De una manera similar, pero partiendo de ácido (2E)-3-[1-(trifluorometilsulfonil)piperidin-4-il]acrílico en la etapa 1, se preparó (3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(trifluorometilsulfonil)piperidin-4-il]propanal.

10

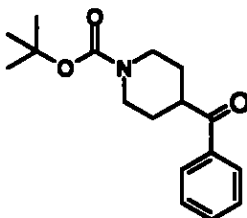
Método I

Preparación de 3-fenil-3-(1-ter-butilcarboniloxipiperidin-4-il)propionaldehído



15

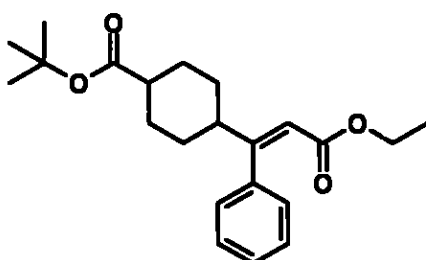
Etapla 1: Preparación de 1-ter-butilcarboniloxi-4-benzoilpiperidina



A una solución de 4-benzoilpiperidina (6g, 26.5mmol) en hidróxido de sodio acuoso 2M (26.5mL) se le agregó bicarbonato de di-ter-butilo (5.79g, 26.5mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 18h. El producto sólido fue aislado mediante filtración y secado al vacío a 40°C produciendo el compuesto del subtítulo (7g); NMR: 1.3-1.4 (m, 11H) 1.7 (m, 2H) 2.9 (m, 2H) 3.6 (m, 1H) 3.95 (m, 2H) 7.5-7.6 (m, 3H) 7.95 (d, 2H).

25

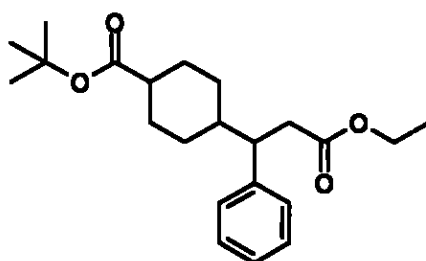
Etapla 2: Preparación de etil 3-fenil-3-(1-ter-butilcarboniloxipiperidin-4-il)acrilato



A una solución de trietilfosonoacetato (6.2g, 27mmol) en THF (100mL) a 0°C se le agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (32.5mL, 1M, 32.5mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C por 20min. Se agregó 1-ter-butylcarboniloxi-4-benzoilpiperidina (7g, 25mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 48h. La mezcla fue evaporada y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200mL). La solución se lavó con ácido clorhídrico 2M (2 x 100mL), se secó y evaporó dando el compuesto del subtítulo.

10

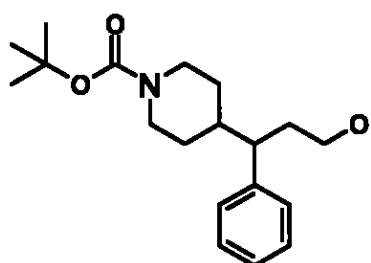
Etapas 3: Preparación de etil 3-fenil-3-(1-ter-butylcarboniloxipiperidin-4-il)propionato



Se disolvió etil 3-fenil-3-(1-ter-butylcarboniloxipiperidin-4-il)acrilato (~25mmol) en etanol (200mL) y la solución fue purgada con argón. Se adicionó hidróxido de paladio al 20% (2g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) por 72h. La mezcla fue purgada con argón, filtrada y el filtrado fue evaporado. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: isohexano, luego 35% de acetato de etilo en isohexano) para dar el compuesto del subtítulo (5.3g).

20

Etapas 4: Preparación de 3-fenil-3-(1-ter-butylcarboniloxipiperidin-4-il)propan-1-ol



A una solución de etil 3-fenil-3-(1-*ter*-butilcarboniloxipiperidin-4-il)propionato (5.3g, 14.6mmol) en THF (100mL) se el agregó hidruro de aluminio
 5 litio (14.6mL, 1M, 14.6mmol) por gotas durante 20min. La mezcla resultante se agitó a 0°C por 1h. Se agregó hidróxido de sodio acuoso 2M (20mL) por gotas. La mezcla fue filtrada a través de Celite®, lavando con acetato de etilo (3 x 25mL). El filtrado y los lavados fueron combinados y evaporados. El residuo se
 10 disolvió en acetato de etilo (100mL) y la solución resultante se lavó con agua (3 x 50mL), se secó y evaporó para dar el compuesto del subtítulo (4.6g); RMN: 0.9-1 (m, 2H) 1.25 (m, 1H) 1.35 (s, 9H) 1.5-2 (m, 5H) 2.6 (m, 2H) 3.1 (m, 2H) 3.8-4 (m, 2H) 4.2 (t, 1H).

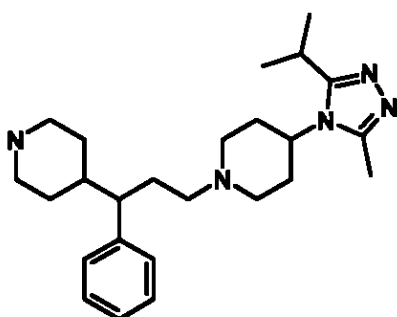
Etapa 5: Preparación del compuesto del título

15

A una solución de 3-fenil-3-(1-*ter*-butilcarboniloxipiperidin-4-il)propan-1-ol (4.6g, 14.4mmol) en DCM (100mL) se el agregó peryodinano de Dess-Martin (6.1g, 14.6mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por
 20 2h. La mezcla fue lavada con hidróxido de sodio acuoso 2M (3 x 50mL), secada y evaporada para dar el compuesto del título.

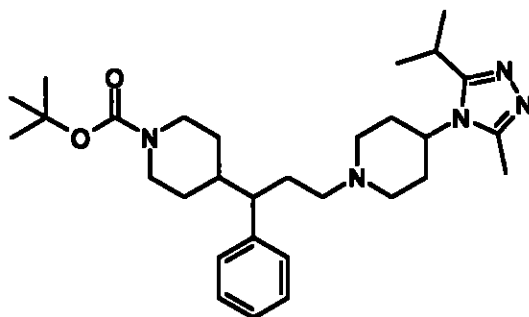
Método J

Preparación de 4-(3-isopropil-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-1-(3-fenil-3-piperidin-4-ilpropil)piperidina



25

Etapla 1: Preparación de *ter*-butil 4-[3-[4-(3-isopropil-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)]piperidin-1-il]-1-fenilpropil]piperidin-1-carboxilato



5 Se agregó Triacetoxiborohidruro de sodio (874 mg) a una solución de 4-(3-isopropil-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)piperidina (572 mg) y 3-fenil-3-(1-*ter*-butilcarboniloxipiperidin-4-il)propionaldehído (800 mg, preparado mediante el Método I, Etapa 5) en diclorometano (15 ml) a 0°C seguida por 5 gotas de ácido acético. La mezcla se dejó tibia hasta temperatura ambiente y se agitó por 2
10 horas, luego se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con NaOH 2M (2 x 100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), y se secó. El residuo obtenido a la remoción del solvente se pasó a través de una columna Biotage de sílice de aluyendo con una mezcla de 2% de amoníaco metanólico y diclorometano, rendimiento 790 mg, RMN (CDCl₃): 0.97 (1H, m), 1.14 (1H, m), 1.30 (1H, m),
15 1.33 (6H, d), 1.40 (9H, s), 1.56 (1H, m), 1.67-2.10 (10H, m), 2.33 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.50 (1H, t), 2.67 (1H, t), 2.96 (3H, m), 3.80 (1H, m), 3.93 (1H, m), 4.09 (1H, m), 7.08 (2H, d), 7.19 (1H, t), 7.27 (2H, m). MS 510 (M+H).

Etapla 2: Preparación del compuesto del título

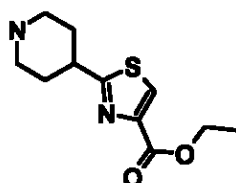
20

El producto de la Etapa 1 se disolvió en diclorometano (1.5 ml) y se agregó ácido trifluoroacético (15 ml) y la mezcla se dejó permanecer por 1 hora. La mezcla de reacción fue evaporada hasta sequedad y el residuo se disolvió en NaOH 2M (50 ml) y esta solución se extrajo con diclorometano (2x50 ml).
25 Los orgánicos fueron evaporados hasta sequedad para dar el compuesto del título como un aceite amarillo, rendimiento 578 mg, RMN (CDCl₃): 1.11 (1H, m), 1.29 (1H, m), 1.31 (6H, d), 1.55 (1H, m), 1.66-2.20 (10H, m), 2.33 (1H, m), 2.48 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.62 (1H, t), 2.98 (4H, m), 3.18 (1H, m), 3.60 (2H, m), 3.80 (2H, m), 7.08 (2H, d), 7.19 (1H, t), 7.28 (2H, m).

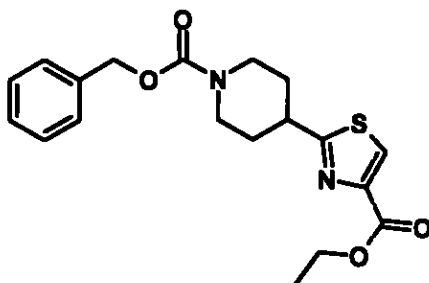
30

Método K

Preparación de etil 2-piperidin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxilato



Etapa 1: Preparación de bencil 4-[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato



Se adicionó bromopiruvato de etilo (1.61 ml) a una suspensión de bencil 4-(aminocarbonotioilo)piperidin-1-carboxilato [número CAS 167757-46-2] (2.32 g) en etanol (25 ml) y la mezcla se agitó por 6 horas. El residuo obtenido a la remoción del solvente se usó directamente en la Etapa 2.

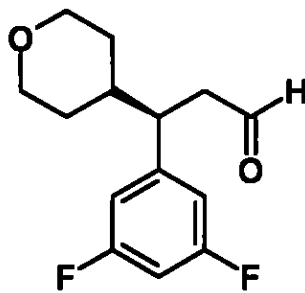
Etapa 2: Preparación del compuesto del título

El producto de la etapa 1 fue agregado a HBr al 33% en ácido acético (35 ml) y la mezcla se agitó por 1 hora. Se adicionó una alícuota adicional de HBr en ácido acético y la agitación continuó por 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con dietil éter (100 ml) y los sólidos fueron filtrados. El sólido se disolvió en diclorometano (100 ml) y se agregaron trietilamina (2 ml) y MP-carbonato (10g), y la mezcla se agitó por 16 horas, se filtró y la resina filtrada se lavó con una mezcla de metanol/diclorometano (1:9) (2 x 50 ml). El residuo obtenido a la remoción del solvente fue sometido al proceso de limpieza dos veces más. La remoción del solvente produjo el compuesto del título como un aceite amarillo, rendimiento 1.8g.

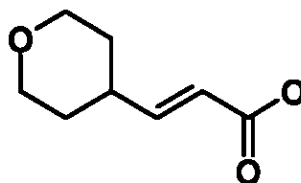
NMR (CDCl₃): 1.41 (3H, t), 1.84 (2H, m), 2.11 (2H, d), 2.82 (2H, t), 3.30 (3H, m), 4.42 (2H, quart), 8.05 (1H, s). MS 241 (M+H).

Método L

Preparación de (3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)propanal



Etapa 1: Preparación de ácido (2E)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acrílico

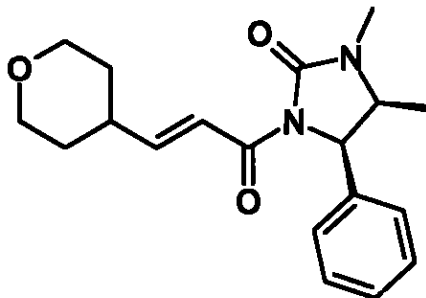


5

Una mezcla de tetrahidro-2H-piran-4-carboxaldehído (2.47g), malonic ácido malónico (2.26g) y piperidina (0.2ml) en piridina (15ml) se calentó hasta 100°C por 4 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y dividida entre acetato de etilo (100ml) y HCl 1N. La capa orgánica fue secada y evaporada para dar el compuesto del título, rendimiento 2.77g. RMN CDCl₃ 1.4-1.8 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 5.8 (d, 1H), 7.0 (dd, 1H).

10

Etapa 2: Preparación de (4R,5S)-1,5-dimetil-4-fenil-3-[(2E)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)prop-2-enil]imidazolin-2-ona



15

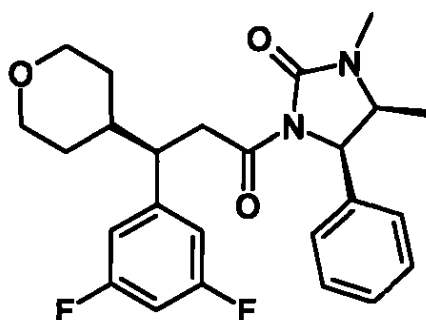
Etapa A: A una solución de ácido (2E)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acrílico (2.76g) en THF anhidro (25ml) se le agregó 1-cloro-N,N-2-trimetil-1-propenilamina (2.31ml) y la mezcla resultante se agitó por 3 horas.

20

Etapa B: A una suspensión de (4R,5S)-1,5-dimetil-4-fenil-2-imidazidinona (3.32g) en THF (25ml), enfriada hasta 5°C, se le agregó por gotas bis(trimetilsilil)amida de litio (19.2ml de una solución 1M en THF) bajo argón. La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos antes de la adición de la solución

del cloruro ácido de la Etapa A. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La reacción fue neutralizada con 50% de salmuera (100ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100ml), y los extractos de acetato de etilo fueron secados y evaporados. El residuo fue recrystalizado de etanol para dar el compuesto del título, rendimiento 3.46g. RMN CDCl_3 0.8 (d, 3H), 1.4-1.7 (m, 4H), 2.35 (m, 1H), 2.8 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.9 (m, 3H), 5.3 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.4 (d, 1H).

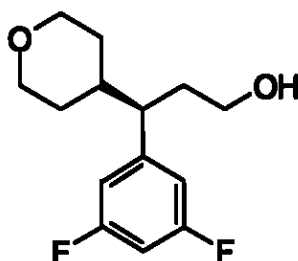
Etapa 3: Preparación de (4*S*,5*R*)-1-[(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)propanoil]-3,4-dimetil-5-fenilimidazolidin-2-ona



A una suspensión de yoduro de cobre (931mg) en THF anhidro (60ml) bajo argón se le agregó TMEDA (0.81ml) y la mezcla resultante se agitó por 20 minutos. La mezcla de reacción fue enfriada hasta -70°C y se agregó bromuro de 3,5-difluorofenil magnesio (9.8ml de solución 0.5M en THF) por gotas y la mezcla se agitó por un 1 hora adicional. Una solución previamente formada de (4*R*,5*S*)-1,5-dimetil-4-fenil-3-[(2*E*)-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)prop-2-enil]imidazolin-2-ona (800mg) y triflato de dibutilboro (2.93ml de solución 1M en diclorometano) en diclorometano (2ml) se agregó por gotas a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó por 1 hora a -70°C y se dejó tibia hasta temperatura ambiente, luego se adicionó cloruro de amonio saturado (100ml) y acetato de etilo (200ml). Se sopló aire a través de la mezcla por 1 hora. El acetato de etilo fue recolectado y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100ml). Las capas de acetato de etilo combinadas fueron lavadas con agua, EDTA saturado, secadas y evaporadas hasta sequedad. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de solvente de isohexano hasta 75% de acetato de etilo / isohexano para dar el compuesto del título como un sólido. Rendimiento 887 mg. $\text{M}+\text{H}$ 443. RMN CDCl_3 0.8 (d, 3H), 1.2-1.5 (m, 3H), 1.7 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.0 (m, 1H), 3.15-

3.4 (m, 3H), 3.8-4.0 (m, 4H), 5.2 (d, 1H), 6.6-6.7 (m, 3H), 6.85 (m, 2H), 7.2 (m, 3H).

5 Etapa 4: Preparación de (3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)propan-1-ol



Se agregó borohidruro de litio (1.5ml de solución 2M en THF) a una solución de (4*S*,5*R*)-1-[(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)propanoil]-3,4-dimetil-5-fenilimidazolidin-2-ona (882mg) en THF anhidro (20ml) y la mezcla was heated to 60°C for 2 horas. La mezcla de reacción was cooled and quenched with saturated ammonium chloride and acetato de etilo and stirred for 20 minutos. The organic layer was dried and evaporated hasta sequedad. The residue was purified by cromatografía on sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo e isohexano (10:90 hasta 50:50) para dar el compuesto del título como un aceite. Rendimiento 345mg. RMN CDCl₃ 1.2-1.4 (m, 2H), 1.6-1.85 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 3.25-3.6 (m, 4H), 3.9 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 6.7 (m, 3H).

20 Etapa 5: Preparación del compuesto del título

Se agregó peryodinano de Dess-Martin (628mg) a una solución de (3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)propan-1-ol (345mg) en diclorometano (10ml) y la mezcla se agitó por 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con NaOH 1N (10ml) y se secó. La solución del compuesto del título en diclorometano se usó en reacciones posteriores.

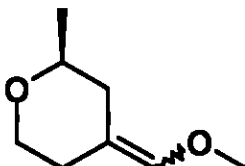
De una manera similar, pero usando bromuro de 3,5-diclorofenil magnesio en la Etapa 3, se preparó (3*R*)-3-(3,5-diclorofenil)-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)propanal.

Método M

145

Preparación de ácido (2E)-3-[(2S)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il]acrílico

Etapas 1: Preparación de (2S, 4E/Z)-4-(metilmetilen)-2-metiltetrahidro-2H-pirano

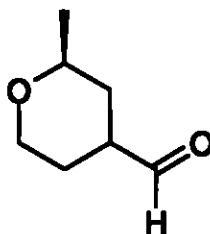


5

A una suspensión de cloruro de (metoximetil)trifenil fosfina (32g) en THF anhidro (160ml), enfriada hasta -10°C , se le agregó por gotas bis(trimetilsilil)amida de sodio (46.7ml de solución 2M en THF). La mezcla de reacción se agitó por 1 hora y luego se adicionó una solución de (2S)-2-metiltetrahidro-4H-piran-4-ona (7.1g) en THF anhidro (20ml) durante 5 minutos. La mezcla resultante se dejó tibia hasta temperatura ambiente y se agitó por 3 horas. La reacción fue neutralizada con agua (50ml) y se extrajo con dietil éter (3 x 100ml). Los orgánicos fueron secados y evaporados hasta sequedad. La goma resultante se trató con dietil éter y se filtró. Los orgánicos fueron evaporados hasta sequedad y el residuo resultante fue purificado mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo/isohexano (1:9) para dar el compuesto del título (~1:1 *E/Z* mezcla de isómeros) como un aceite. Rendimiento 6.22g. RMN CDCl_3 1.1 (dd, 3H), 1.45-2.1 (m, 3H), 2.4-2.55 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.85 (m, 1H) 5.7 (m, 1H).

20

25 Etapas 2: Preparación de (2S)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxaldehído



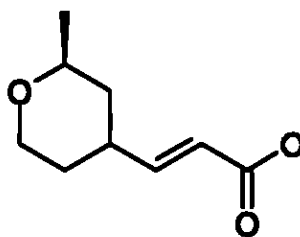
Una mezcla de (2S, 4E/Z)-4-(metilmetilen)-2-metiltetrahidro-2H-pirano (6.22g) y ácido fórmico (40 ml, 88%) en agua (20ml) se calentó, bajo argón, hasta 90°C por 6 horas. La mezcla de reacción fue enfriada, neutralizada con

30

hidróxido de sodio 6N y se extrajo con dietil éter (3 x 150ml). Los orgánicos fueron secados y evaporados hasta sequedad. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo/isohexano (3:7) para dar el compuesto del título (mezcla 4:1 de isómeros cis/trans) como un aceite. Rendimiento 4.065 g.

NMR CDCl₃ 1.25-1.4 (m, 4H), 1.5-2.2 (m, 3H), 2.45-2.7 (m, 1H), 3.4 3.5 (m, 2H), 3.85-4.1 (m, 1H), 9.65 (s, CHO cis), 9.8 (s, CHO trans).

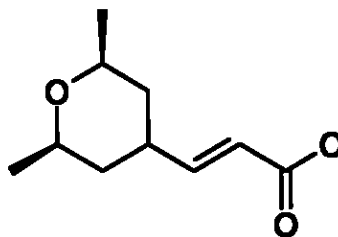
Etapas 3: Preparación del compuesto del título



10

Una mezcla de (2S)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxaldehído (4.0), ácido malónico (6.495 g) y piperidina (0.1ml) en piridina (10ml) se calentó hasta 100 °C por 4 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y dividida entre acetato de etilo (100ml) y HCl 1N. La capa orgánica fue secada, evaporada y recristalizada desde tolueno para dar el compuesto del título. Rendimiento 2.48g. RMN CDCl₃ 1.2 (m, 4H), 1.5 (m, 1H), 1.7 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 5.8 (d, 1H), 7.0 (dd, 1H).

De una manera similar, pero partiendo de 2,6-dimetiltetrahidro-4H-piran-2-ona, se preparó el ácido (2E)-3-(2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)acrílico. RMN CDCl₃ 1.05 (m, 2H), 1.2 (m, 6H), 1.7 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 5.8 (d, 1H), 7.0 (dd, 1H)

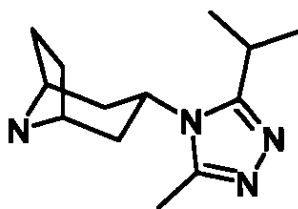


25

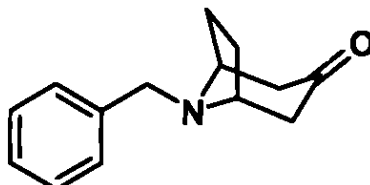
Método N

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





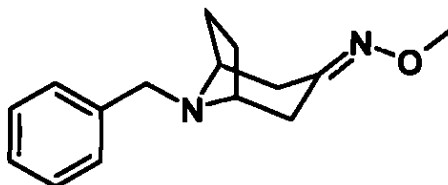
Etapla 1: Preparación de 8-bencilbiciclo[3.2.1.]octan-3-ona



5

Una solución de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (22.2 ml) en HCl 0.1M se sometió a reflujo por 1 hora y luego se enfrió hasta 0 °C. Se agregaron ácido 1,3-acetondicarboxílico (25g), bencilamina (15.6ml) y 10% de acetato de sodio (95ml) en una porción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, seguida por calentamiento hasta 50 °C por 5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada, basificada con hidróxido de sodio 2M y se lavó con agua. Los orgánicos se disolvieron en ácido clorhídrico 1M y se lavó con diclorometano. La capa acuosa fue rebasificada con hidróxido de sodio 2M y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100ml). Los extractos orgánicos fueron secados y evaporados hasta sequedad para dar el compuesto del título como un aceite café que se usó sin purificación adicional. Rendimiento 13.66g, M+H 216.

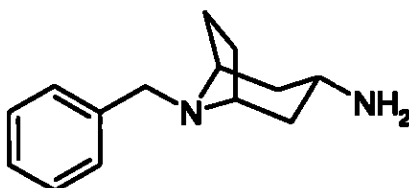
20 Etapla 2: Preparación de 8-bencilbiciclo[3.2.1.]octan-3-ona-O-metiloxima



A una solución de 8-bencilbiciilo[3.2.1.]octan-3-ona (13.66g) en etanol (250ml) se le agregó piridina (5.69ml) seguida por clorhidrato de hidroxiloamina (4.85g) y la mezcla resultante se sometió a reflujo por 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se dividió entre agua y diclorometano. La capa orgánica fue secada y evaporada para dar el

compuesto del título como un sólido café que se usó sin purificación adicional.
Rendimiento 10.79g. M+H 231.

Etapla 3: Preparación de 8-bencil-8-azobiciclo[3.2.1]octan-3-*exo*-amina



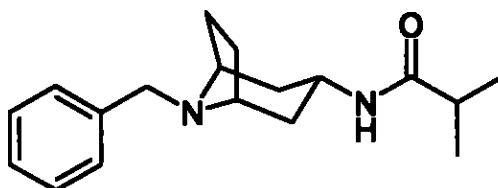
5

Una solución de 8-bencilbiciclo[3.2.1.]octan-3-ona-O-metiloxima (27.78g) en pentanol (500ml) se calentó hasta 165°C. Se agregó Sodio (10g) por porciones durante 6 horas. La reacción se calentó por un adicional de 4 horas y luego se enfrió hasta 5 °C. La reacción fue acidificada con ácido clorhídrico 6M y las fases se separaron. Los extractos acuosos fueron basificados con hidróxido de sodio y se extrajeron con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados y evaporados hasta sequedad para dar el compuesto del título como un aceite café pálido. Rendimiento 20.21g. M+H 217.

15

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

20

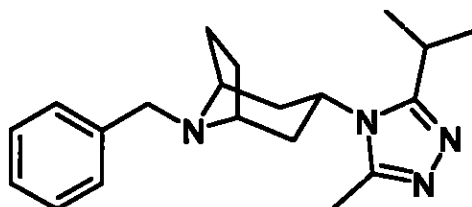


A una solución de 8-bencil-8-azobiciclo[3.2.1]octan-3-*exo*-amina (10g) en DMF (20ml) se le agregó trietilamina (9.7ml) y ácido isobutírico (6.43ml) seguido por hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1il)-N,N,N',N'-tetrametilouronio (HATU, 26.36g) y la mezcla resultante se dejó agitar por 18 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los orgánicos se extrajeron con ácido clorhídrico 6M. Los extractos ácidos fueron basificados con hidróxido de sodio y luego se extrajeron con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos fueron secados y evaporados hasta sequedad

30

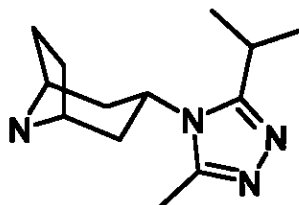
para dar el compuesto del título como un sólido café pálido. Rendimiento 5.99g. M+H 287; RMN CDCl₃ 1.1 (d, 6H), 1.5 (m, 2H), 1.6-2.05 (m, 6H), 2.3 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H).

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



Se agregó oxiclورو de fósforo (13ml) lentamente a una solución de N-
 10 (8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-exo)-2-metilpropanamida (13.27g) en
 piridina (25ml) y cloroformo (50ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó tibia
 hasta temperatura ambiente y se agitó por 18 horas. La mezcla fue evaporada
 y azeotropada con tolueno. El residuo se disolvió en cloroformo (50ml) y
 diisopropiletilamina (24ml) y anhídrido acético (5.15g), y la mezcla resultante se
 15 sometió a reflujo por 18 horas. Se agregó carbonato de sodio acuoso saturado
 (250ml) y el producto se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos
 fueron secados y evaporados. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico 6M y
 se sometió a reflujo por 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta
 temperatura ambiente, se basificó con hidróxido de sodio 6M, se extrajo con
 20 diclorometano (3 x 50 ml), se secó y evaporó hasta sequedad. El residuo fue
 purificado mediante cromatografía de columna sobre sílice eluyendo con un
 gradiente de diclorometano hasta 5% (NH₃ 7M en metanol) en diclorometano
 para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco. Rendimiento
 2.31g. M+H 325. RMN CDCl₃ 1.4 (d, 6H), 1.7 (m, 4H), 2.1-2.4 (m, 4H), 2.6 (s,
 25 3H), 3.05 (m, 1H), 3.4 (bs, 2H), 3.6 (s, 2H), 4.3 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H).

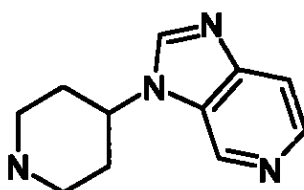
Etapa 6: Preparación de 3-(3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]octano



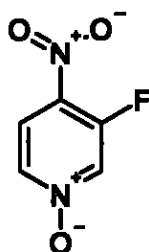
- A una solución de 8-bencil-3-(3-isopropil-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-*exo*-8-azabicyclo[3.2.1]octan (2.3g) en etanol (70ml) se le agregó hidróxido de paladio al 20% (230mg) y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno por 18 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y evaporada para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 1.88g. RMN CDCl_3 1.4(d, 6H), 1.7-1.8 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 2.1-2.3 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 4.35 (m, 1H).

Método O

- 10 Preparación de 3-piperidin-4-il-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina



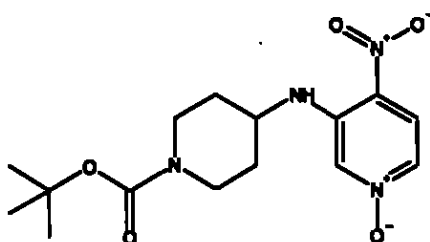
- 15 Etapa 1: Preparación de 3-fluoro-4-nitropiridina-*N*-óxido



- A 3-fluoropiridina-*N*-óxido (5.0g) se le agregó cuidadosamente ácido sulfúrico concentrado (8ml), manteniendo la temperatura por debajo de 5°C y luego se agregó una mezcla de ácido nítrico fumeante (5.5ml) en ácido sulfúrico concentrado (8ml) por gotas durante 15 minutos. La mezcla resultante se calentó hasta 90°C por 90 minutos. La mezcla fue enfriada, vertida en 200g de hielo y extraída con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados fueron secados y evaporados para dar el compuesto del título como un sólido amarillo, rendimiento 3.64g, que se usó sin purificación adicional. RMN (d_6 DMSO) 8.2 (m, 2H), 8.9 (m, 1H).

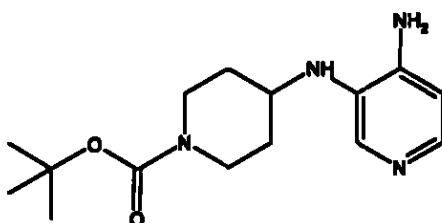
Etapa 2: Preparación de *ter*-butil 4-[(4-nitro-1-oxidopiridin-3-il)amino]piperidin-1-carboxilato.

108



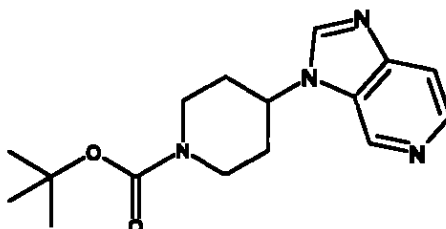
A una mezcla de 3-fluoro-4-nitropiridin-*N*-óxido (3.46g) y *ter*-butil 4-aminopiperidin-1-carboxilato (2.745g) en acetonitrilo (150ml) se le agregó carbonato de potasio anhidro (2.74g) y la mezcla resultante se sometió a reflujo por 8 horas. La mezcla fue filtrada y lavada bien con diclorometano. Los orgánicos fueron concentrados hasta sequedad y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y diclorometano (1:1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. Rendimiento 3.25g. RMN (d6 DMSO) 1.4 (s, 9H), 1.5 (M, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.9 (m, 3H), 7.5 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.05 (d, 1H) 8.4 (d, 1H).

Etapa 3: Preparación de *ter*-butil 4-[(4-aminopiridin-3-yl)amino]piperidin-1-carboxilato



A una solución de *ter*-butil 4-[(4-nitro-1-oxidopiridin-3-yl)amino]piperidin-1-carboxilato (4g) en metanol (100ml) se le agregó paladio sobre carbono al 10% (50 mg) y la mezcla fue colocada bajo una atmósfera de hidrógeno (60 psi - 4.13×10^3 Pa) por 48 horas. La mezcla fue filtrada a través de Celite y evaporada hasta sequedad para dar el compuesto del título como un sólido, que se usó sin purificación adicional. Rendimiento 3.21g. MS 293 (M+H).

Etapa 4: Preparación de *tert*-butilo 4-(3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-3-ilo)piperidina-1-carboxilato



A *ter*-butil 4-[(4-nitro-1-oxidopiridin-3-il)amino]piperidin-1-carboxilato (1.6g) en tolueno (3ml) se le agregó ortoformiato de trimetilo (3.6ml) seguido por ácido p-toluensulfónico (105mg) y la mezcla resultante se calentó hasta 105°C por 4 horas. La mezcla fue enfriada y dividida entre acetato de etilo (75ml) y agua (75ml). La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada y evaporada hasta sequedad para dar el compuesto del título como un sólido. Rendimiento 1.18g. RMN (CDCl₃) 1.5 (s, 9H), 2.1 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 4.4 (m, 3H), 7.7 (dd, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.9 (s, 1H).

10

De una manera similar, pero usando ortoacetato de trimetilo, se preparó *ter*-butil 4-(2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato. RMN (CDCl₃) 1.55 (s, 9H), 1.95 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 4.4 (m, 3H), 7.6 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.85 (s, 1H).

15

Etapas 5: Preparación de 3-piperidin-4-il-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina

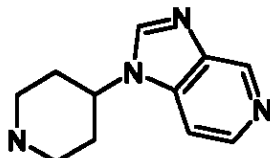
A una solución de *ter*-butil 4-(3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3-ilo)piperidin-1-carboxilato (1.12g) en 1,4 dioxano (10ml) se le agregó ácido corhídrico 4M en dioxina (10ml) y la mezcla resultante se agitó por 3 horas. Se adicionó dietil éter (30ml) y la mezcla fue filtrada y lavada con dietil éter (50ml) para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. Rendimiento 1.1g. RMN (d₆ DMSO) 2.35 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.3 (bd, 2H), 9.9 (s, 1H).

25

De una manera similar pero partiendo de *ter*-butil 4-(2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato, se preparó la 2-metil-3-piperidin-4-il-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina. RMN (d₆ DMSO) 2.15 (m, 2H), 2.75-2.8 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 9.4 (bd, 1H), 9.85 (bd, 1H), 10.0 (s, 1H).

30

Preparación de 1-piperidin-4-il-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina

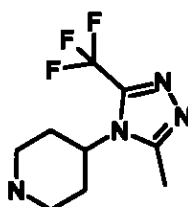


De una manera similar a las Etapas 2-5, pero usando clorhidrato de 4-metoxi-3-nitropiridina, se preparó el compuesto del título. RMN (CDCl₃) 2.1 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 3.3 (M, 2H), 4.3 (m, 1H), 7.4 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.1 (s, 1H).

5

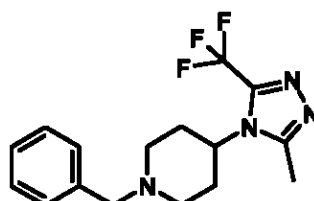
Método P

Preparación de 4-[3-metil-5-(trifluorometil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]piperidina



10

Etapla 1: Preparación de 1-bencil-4-[3-metil-5-(trifluorometil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]piperidina



- 15 Se agregó oxidloruro de fósforo (13.0 ml) por gotas a una mezcla de *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)acetamida (10.75g) en cloroformo (30 ml) que contiene piridina (22.5 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó tibia hasta temperatura ambiente y la agitación continuó por 12 horas. La mezcla de reacción fue evaporada hasta sequedad al vacío y el residuo fue
- 20 azeotropado con tolueno (100 ml). El residuo obtenido se disolvió en cloroformo (30 ml), se agregó hidrazida de ácido trifluoroacético (8.89g) y la mezcla se calentó bajo reflujo por 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se adicionó bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml) y los extractos combinados fueron secados. El
- 25 residuo obtenido a la remoción del solvente se agitó con HCl 2M (65 ml) por 2 horas. La mezcla de reacción fue evaporada hasta sequedad y el residuo fue dividido entre carbonato de potasio acuoso (100 ml) y diclorometano (100 ml). La porción acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron y evaporaron hasta sequedad para dar un

sólido café, rendimiento 2.97g, RMN (CDCl₃); 1.90 (2H, d), 2.08 (4H, m), 2.64 (3H, s), 3.04 (2H, d), 3.58 (2H, s), 4.16 (1H, m), 7.30 (5H, m).

Etapas 2: Preparación del compuesto del título

5

Una solución de 1-bencil-4-[3-metil-5-(trifluorometil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]piperidina (2.97g) en etanol (45 ml) se hidrogenó en un balón lleno de hidrógeno usando hidróxido de paladio al 20% sobre carbón como catalizador. La mezcla fue filtrada a través de celite y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título, rendimiento 2.14g, LC-MS M+H 235, RMN (CDCl₃); 1.90 (2H, d), 2.16 (2H, m), 2.42 (1H, br N-H), 2.66 (3H, s), 2.78 (2H, t), 3.32 (1H, d), 4.26 (1H, m).

De una forma análoga, usando *N*-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-(exo)-ilacetamida como material de partida, se obtiene 3-(exo)-[3-metil-5-(trifluorometil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-8-azabicyclo[3.2.1]octano.

NMR (CDCl₃): 1.4-1.8 (m, 9H), 2.0 (m, 4H), 2.2-2.3 (m, 4H), 2.6 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.8 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 6.7-6.8 (m, 3H).

20 MS (ES) 576 (M+H)⁺

De una forma análoga, pero usando 2,2-difluoroacetohidrazida (Método X) en lugar de hidrazida de ácido trifluoroacético y *N*-(8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-(exo)-il)acetamida en la etapa 1, se preparó 3-(exo)-[3-metil-5-(difluorometil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-8-azabicyclo[3.2.1]octano.

25 NMR DMSO: 2.0 (m, 6H), 2.4 (t, 2H), 2.58 (s, 3H), 4.18 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 7.78 (t, 1H).

M+H 243.

30 De una forma análoga, pero usando acetohidrazida en lugar de hidrazida de ácido trifluoroacético y *N*-(8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-(exo)-il)acetamida en la etapa 1, se preparó 3-(exo)-[3,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-8-azabicyclo[3.2.1]octano.

35 NMR (DMSO) 1.70 (m, 6H), 1.95 (td, 2H), 2.90 (s, 6H), 3.50 (s, 2H), 4.20 (m, 1H). M+H 207.

De una manera similar pero partiendo de *N*-(8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-(exo)-il)propanamida y usando acethidrazida en lugar de hidrazida de ácido trifluoroacético en la etapa 1, se preparó 3-(exo)-(3-etil-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano. MS 221 (M+H)

5

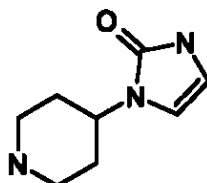
De una manera similar pero partiendo de *N*-(8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-(exo)-il)ciclopropanocarboxamida y usando acethidrazida en lugar de hidrazida de ácido trifluoroacético en la etapa 1, se preparó 3-(exo)-(3-ciclopropil-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano.

10 NMR (DMSO) 1.1-1.3 (m, 4H), 1.8-2.1 (m, 6H), 2.3-2.5 (m, 4H), 2.6 (s, 3H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.6 (m, 1H).

M+H 233

Método Q

15 Preparación de 1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2*H*-imidazol-2-ona



Se agregó aminoacetaldehído dimetilacetal (1.2g) a una solución de bencil 4-isocianatopiperidin-1-carboxilato (3g) en THF (100 ml) y la mezcla se agitó por 3 horas. Se agregó paladio sobre carbón al 20% (500mg) y la mezcla se hidrogenó bajo un balón lleno de hidrógeno. El catalizador fue filtrado a través de Celite y el residuo fue evaporado hasta sequedad luego se disolvió en etanol y se sometió para repetir la hidrogenación con catalizador de paladio sobre carbón fresco (500 mg). El catalizador fue filtrado a través de Celite y el residuo fue evaporado hasta sequedad, luego se disolvió en HCl 2M (50 ml) y se dejó permanecer por 4 horas. La mezcla de reacción fue basificada con NaOH 2M (50 ml) y se evaporó hasta sequedad usando tolueno (100 ml) para azeotropar las trazas finales de solvente. El residuo fue triturado con metanol (100ml) y filtrado. El filtrado fue evaporado hasta sequedad para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco, rendimiento 2.2g, RMN DMSO D6 (espectro parcial algunos picos oscurecidos por DMSO): 1.3-1.8 (m, 5H) 3 (m, 2H) 3.9 (m, 1H) 6.3 (d, 1H) 6.4 (d, 1H) 9.9 (s ancho, 1H).

20

25

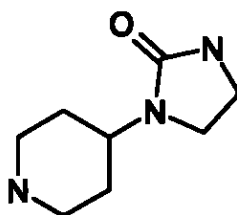
30

De una forma análoga, usando (2,2-dimetoxi-1-metiletil)amina como material de partida, se obtiene 4-metil-1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona, RMN DMSO D6 (espectro parcial de DMSO D6 oscurece algunos picos) 1.3-1.8 (m, 5H) 3 (m, 2H) 3.9 (m, 1H) 6.3 (d, 1H) 6.4 (d, 1H) 9.9 (s ancho, 1H).

5

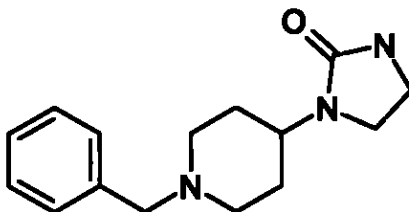
Método R

Preparación de 1-piperidin-4-ilimidazolidin-2-ona



10

Etapla 1: Preparación de bencil 4-(2-oxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-carboxilato



15 Se agregó 2-cloroetilisocianato (2.23g) a una solución de bencil 4-aminopiperidin-1-carboxilato (5g) (CAS 120278-07-1) en THF (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se adicionó bis(trimetilsilil)amida de litio (21 ml de solución 1M en THF) y la agitación continuó por 16 horas. La solución clara fue evaporada hasta sequedad y el
20 residuo se disolvió en diclorometano (50 ml) y la solución fue lavada con HCl 2M (2 x 50 ml) y se secó. El residuo obtenido a la evaporación del solvente fue purificado mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de solvente de 30% de acetato de etilo/isohexano – acetato de etilo, rendimiento 3.2g.

25

Etapla 2: Preparación del compuesto del título

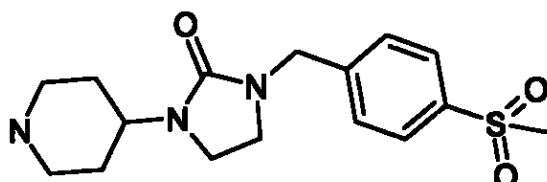
Una solución de bencil 4-(2-oxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-carboxilato (3.2g) en etanol (200 ml) fue hidrogenada bajo un balón lleno de hidrógeno con paladio sobre carbón al 20% como catalizador. El catalizador fue filtrado y el
30

filtrado se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título como un sólido blanco, rendimiento 1.6g.

5

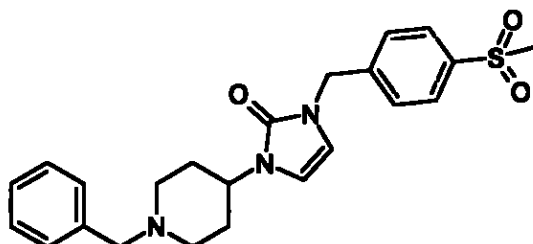
Método S

Preparación de 1-[4-(metilsulfonil)bencil]-3-piperidin-4-ilimidazolidin-2-ona



10

Etapas 1: Preparación de 1-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-[4-(metilsulfonil)bencil]-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona



15

Se agregó cloruro de trimetilsililo a una suspensión de yoduro de potasio (2.47g) en acetonitrilo (40 ml) y la mezcla se agitó por 1 hora. Se adicionó una solución de bencil 4-{3-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il}piperidin-1-carboxilato (1.4g) en acetonitrilo (10 ml) y la agitación continuó por 8 horas. El solvente fue evaporado y el residuo se suspendió en NaOH 2M y se extrajo con diclorometano (4 x 50 ml). Los extractos de diclorometano combinados fueron secados y el solvente fue evaporado. El residuo se redisolvió en diclorometano (20 ml) y se vertió en un cartucho de SCX2 de 20 g y se eluyó con metanol (5 x 20 ml) y amoníaco en metanol 1M (5 x 20 ml). Los lavados de amoníaco metanólico combinado fueron evaporados, rendimiento 1.2g, RMN CDCl₃ 1.6-2.2 (m, 7H) 2.9 (m, 3H) 3.1 (s, 3H) 4.9 (s, 2H) 6.1 (d, 1H) 6.3 (d, 1H) 7.3 (m, 5H) 7.4 (d, 2H) 7.9 (d, 2H).

20

25

30

El bencil 4-{3-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il}piperidin-1-carboxilato usando como material de partida se obtuvo mediante alquilación de bencil 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato

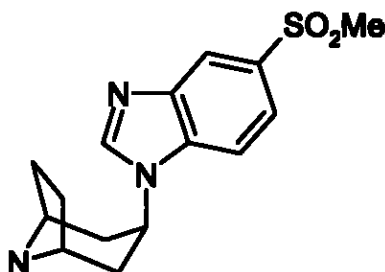
(obtenido mediante la reacción de bencil 4-isocianatopiperidin-1-carboxilato con dimetil acetal aminoacetaldehído como se describe en el Método Q) siguiendo el método indicado en el Ejemplo 10.

5 Etapa 2: Preparación del compuesto del título

Una solución de 1-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-[4-(metilsulfonil)bencil]-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona (1.2g) en etanol fue hidrogenado bajo un balón lleno de hidrógeno usando catalizador de paladio sobre carbón al 20%. El catalizador fue filtrado y el filtrado fue evaporado hasta sequedad para dar el compuesto del título, rendimiento 0.6g, RMN CDCl_3 1.6-2 (m, 5H) 2.8 (m, 1H) 3.05 (s, 3H) 3.2-4.5 (m, 7H) 4.45 (s, 2H) 7.5 (d, 2H) 7.9 (d, 2H).

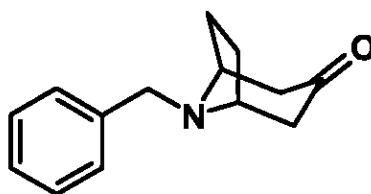
Método T

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



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

20

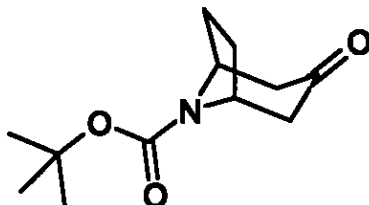


Una solución de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (22.2ml) en HCl 0.1M se sometió a reflujo por 1 hora y luego se enfrió hasta 0°C. Se agregó ácido 1,3-acetonadicarboxílico (25g), bencilamina (15.6ml) y acetato de sodio al 10% (95ml) se agregó en una porción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y luego se calentó hasta 50°C por 5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada, basificada con hidróxido de sodio 2M, extraída con diclorometano y lavada con agua. Los orgánicos fueron extraídos con ácido

clorhídrico 1M y se lavó con diclorometano. La capa acuosa fue basificada con hidróxido de sodio 2M y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100ml). Los extractos orgánicos fueron secados y evaporados hasta sequedad para dar el compuesto del título como un aceite café que se usó sin purificación adicional.

5 Rendimiento 13.66g. MS 216 MH⁺.

Etapas 2: Preparación de *ter*-butil 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato

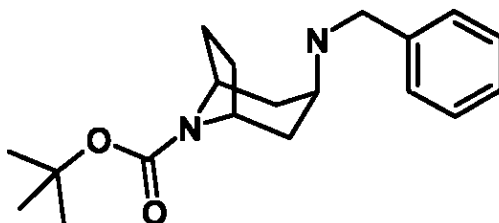


10 A una solución de 8-bencilobicyclo[3.2.1]octan-3-ona (8.48g) en etanol (100ml) se le agregó paladio sobre carbono al 30 % (850mg) seguido por formiato de amonio (8.5g) y la mezcla resultante se sometió a reflujo por 4 horas. La mezcla fue enfriada, filtrada y evaporada hasta sequedad. El residuo se disolvió en THF (50ml) and agua (50ml) y se agregó *d-ter*-butil dicarbonato

15 (8.61g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y luego dividida entre diclorometano y ácido cítrico 1M. Los extractos orgánicos fueron lavados con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, secados y evaporados hasta sequedad. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de

20 etilo/isohexano (20:80) para dar el compuesto del título como un aceite que se solidificó al permanecer. Rendimiento 4.43g. RMN CDCl₃: 1.5 (s, 9H), 1.7 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 4.5 9m, 2H).

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

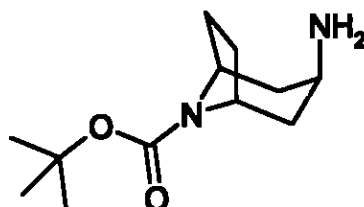


A una solución de *ter*-butil 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato (4.43g) en diclorometano (90ml) y ácido acético (10ml) se le agregó

bencilamina (2.37ml) seguida por triacetoxiborohidruro de sodio (6.3g) y la mezcla resultante se agitó por 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada, redissuelta en acetato de etilo y lavada con bicarbonato de sodio saturado. Las capas orgánicas fueron secadas y evaporadas hasta sequedad.

- 5 El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/isohexano para dar el compuesto del título como un sólido. Rendimiento 2.84g. RMN CDCl_3 : 1.5 (s, 9H), 1.6 (m, 2H), 1.9-2.2 (m, 5H), 3.0 (m, 1H), 3.75 9s, 2H), 4.1 (m, 2H), 7.3 (m, 5H).

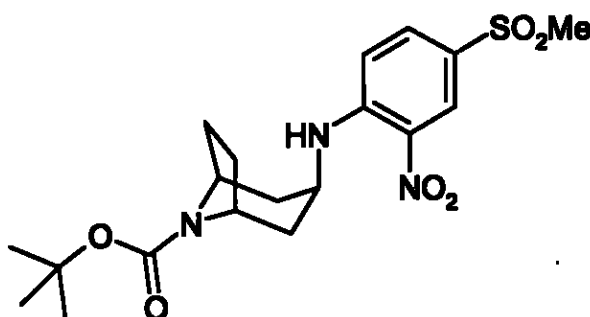
- 10 Etapa 4: Preparación de *ter*-butil 3-*endo*-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato



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

20

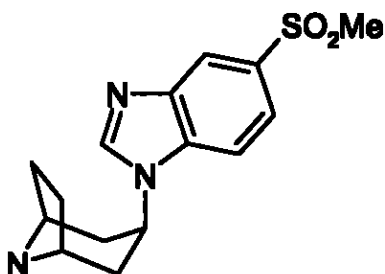
Etapa 5: Preparación de *ter*-butil 3-[[4-(metilsulfonil)-2-nitrofenil]amino]-8-*endo*-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato.



- 25 Preparado de una manera similar al Método A, Etapa 1 pero usando *ter*-butil 3-*endo*-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato (2.12g) para dar el compuesto del título como una espuma. Rendimiento 3.24g. RMN CDCl_3 : 1.5

(s, 9H), 1.8 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 6H), 3.1 (3, 3H), 4.0 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.9 (dd, 1H), 8.8 9d, 1H), 9.1 (d, 1H).

Etapa 6: Preparación de 1-*endo*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-(metilsufonil)-1*H*-benzamidazol

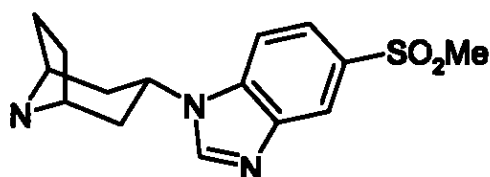


Etapa A: A una solución de *ter*-butil 3-[[4-(metilsulfonil)-2-nitrofenil]amino]-8-*endo*-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato (3.25g) y ortoformato trimetilo (4.2ml) en etanol (100ml) se le agregó ácido acético (1ml) y paladio sobre carbón al 10% (100mg). La mezcla se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno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

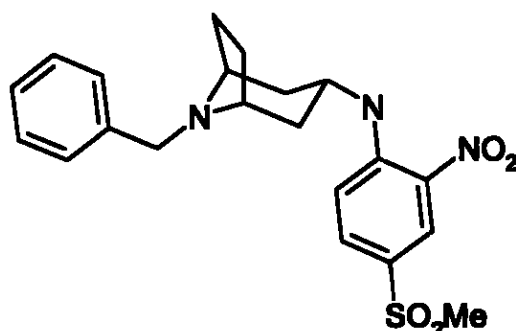
Etapa B: El producto de la Etapa A se disolvió en dioxano (20ml) y se agregó HCl 4M (20ml). La mezcla resultante se agitó por 1 hora. Se adicionó dietil éter (50ml) y la mezcla se filtró y lavó con dietil éter para dar el compuesto del título. MS 306 MH⁺.

20 Método U

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



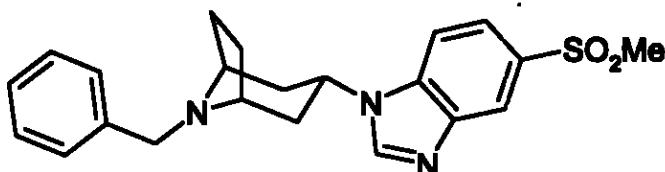
Etapa 1: Preparación de 8-bencil-*N*-[4-(metilsulfonil)-2-nitrofenil]-8-*exo*-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina



De una manera similar al Método A Etapa 1, pero usando 8-bencil-8-azobicyclo[3.2.1]octan-3-*exo*-amina (CAS Reg No. 76272-36-1), se preparó 8-bencil-*N*-[4-(metilsulfonyl)-2-nitrofenil]-8-*exo*-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina.

5 RMN CDCl₃: 1.8 (m, 4H), 2.1 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.7 (s, 2H), 4.0 (m, 1H), 7.1 9d, 1H), 7.4 (m, 4H), 7.95 (dd, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.85 (d, 1H).

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



15 De una manera similar al Método T Etapa 6, Etapa A, se preparó 1-(8-bencil-8-*exo*-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-(metilsulfonyl)-1*H*-benzamidazol como aceite, que se solidificó al permanecer. RMN CDCl₃ : 1.9 (m, 4H), 2.3 (m, 4H), 3.1 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.65 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.4 (s, 1H).

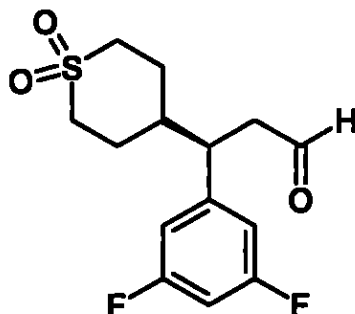
20 Etapa 3: Preparación de 1-*exo*-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-(metilsulfonyl)-1*H*-benzamidazol

25 A una solución de 1-(8-bencil-8-*exo*-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-(metilsulfonyl)-1*H*-benzamidazol (1.1g) en etanol (50ml) se le agregó paladio sobre carbono al 30% (110mg) seguido por formiato de amonio (1.1g) y la mezcla resultante se calentó hasta 90°C por 5 horas. Se adicionó una porción adicional de formiato de amonio (1.1g) y paladio sobre carbono al 30% (110mgs) y la mezcla se calentó pue un adicional de 8 horas. La mezcla fue enfriada, filtrada y evaporada para dar una goma, que se fue purificada en una

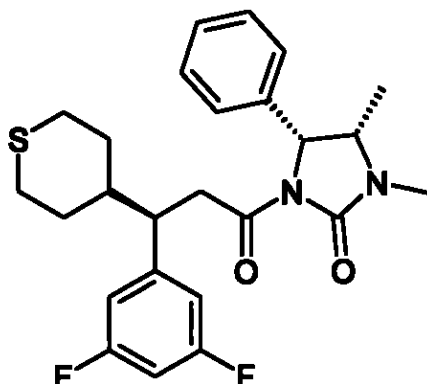
columna SCX para dar el compuesto del título como un sólido. Rendimiento 750mg. RMN CDCl_3 : 1.8-2.3 (m, 8H), 3.1 (s, 3H), 3.8 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.6 9d, 1H), 7.9 9dd, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.4 9s, 1H). MS 306 MH^+ .

5 Método V

Preparación de (3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)propanal



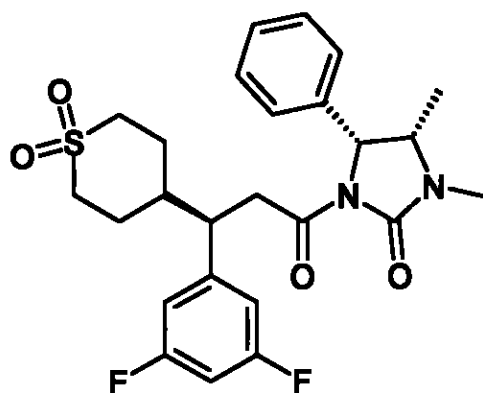
10 Etapa 1: Preparación de (4*S*,5*R*)-1-[(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-(tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)propanoil]-3,4-dimetil-5-fenilimidazolidin-2-ona.



15 Se preparó de una manera similar al Método L Etapa 1-3, pero partiendo de tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbaldehído (CAS Reg No. 50675-19-9) en lugar de tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxaldehído. RMN CDCl_3 0.75 (d, 3H), 1.2-1.5 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2.5-2.6 (m, 5H), 2.85 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 2H), 5.2 (d, 1H), 6.55-6.7 (m, 3H), 6.85 (m, 2H), 7.2 (m, 3H). MS 459 (M+H).

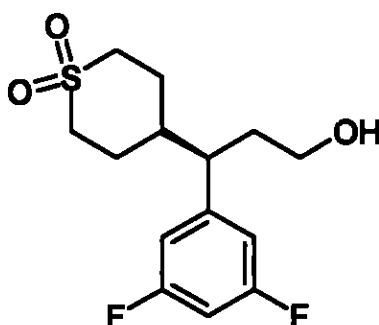
20

Etapa 2: Preparación de (4*S*,5*R*)-1-[(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)propanoil]-3,4-dimetil-5-fenilimidazolidin-2-ona.



A una solución de (4*S*,5*R*)-1-[(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-(tetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)propanoil]-3,4-dimetil-5-fenilimidazolidin-2-ona (712mg) en diclorometano (60ml) se le agregó en una porción ácido metacloroperoxibenzóico (1.53g, 70% de concentración). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla fue dividida entre NaOH 2N y diclorometano. Los extractos orgánicos fueron secados (MgSO₄) y evaporados hasta una goma que fue purificada mediante cromatografía de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH/diclorometano (0-2%), para dar el compuesto del título como un sólido (622mg). RMN CDCl₃ 0.8 (d, 3H), 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.8-3.2 (m, 6H), 3.75 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 5.2 (d, 1H), 6.6 (m, 3H), 6.9 (m, 2H), 7.2 (m, 3H). MS 491 (M+H).

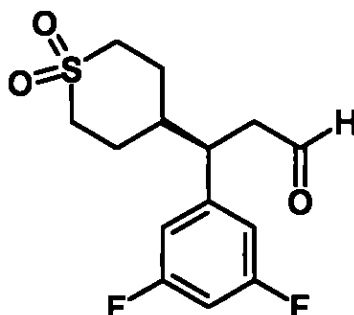
Etapa 3: Preparación de (3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)propan-1-ol



A una solución de (4*S*,5*R*)-1-[(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)propanoil]-3,4-dimetil-5-fenilimidazolidin-2-ona (618mg) en THF anhidro (15ml) se le agregó borohidruro de litio (1.3ml de solución 2M en THF). La mezcla resultante se calentó hasta 60°C por 2 horas. La mezcla fue enfriada y neutralizada con solución de cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50ml). Los extractos

orgánicos fueron secados (MgSO_4) y evaporados hasta un sólido para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de (3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)propanal

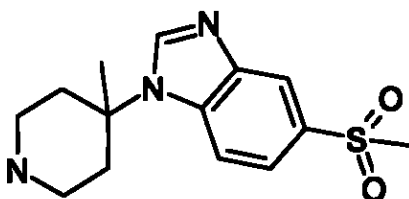


A una solución de (3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)propan-1-ol (1.26g) en diclorometano (10ml) se le agregó peryodinano de Dess-Martin (588mg) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla fue dividida entre solución de NaOH 1N solution y diclorometano. Los orgánicos fueron secados y evaporados para dar el compuesto del título como un aceite, que se usó posteriormente sin purificación adicional.

15

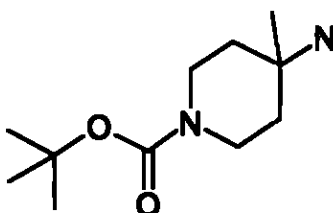
Método W

Preparación de 1-(4-metilpiperidin-4-il)-5-(metilsulfonil)-1*H*-bencimidazol



20

Etapa 1: Preparación de *ter*-butil 4 amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato



A una solución de ácido 1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-metilpiperidin-4-carboxílico (3.5g) en tolueno anhidro (50ml) se le agregó difenilfosforilazida (3.72ml) seguida por trietilamina (2.4ml) y la mezcla resultante se calentó hasta 100°C por 90 minutos. La mezcla fue enfriada, neutralizada con bicarbonato de sodio saturado (20ml). La capa orgánica fue separada, secada y evaporada hasta sequedad. El producto crudo se disolvió en tetrahidrofurano (50ml) al cual se le agregó trimetilsilanolato de potasio (4.1g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 48 horas. La mezcla de reacción fue filtrada, evaporada hasta 10ml y vertida directamente en una bond elut de SCX-Sílica. El producto se eluyó con solución de amoníaco 0.7M en metanol para dar el compuesto del título como un aceite (2.83g);

M+H 159 (- *ter*-butilo); RMN (CDCl₃) 1.2(s, 3H), 1.4(m, 4H) 1.5 (s, 9H), 3.4(m, 4H).

Etapa 2: Using *ter*-butil 4 amino -4-metilpiperidin-1-carboxilato como material de partida y siguiendo el procedimiento indicado en el Método C, Etapa 1, se obtiene *ter*-butil 4-metil-4-[[4-(metilsulfonil)-2-nitrofenil] amino]piperidin-1-carboxilato, M-H 412.

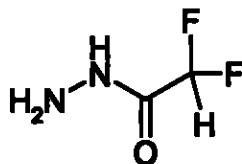
Usando *ter*-butil 4-metil-4-[[4-(metilsulfonil)-2-nitrofenil] amino]piperidin-1-carboxilato como material de partida y siguiendo el procedimiento indicado en el Método C, Etapa 2, pero reemplazando el ortoacetato de trimetilo con ortoformiato de trimetilo, se obtiene *ter*-butil 4-metil-4-[5-(metilsulfonil)-1H-bencimidazol-1-il]piperidina-1-carboxilato.

25

Usando *ter*-butil 4-metil-4-[5-(metilsulfonil)-1H-bencimidazol-1-il]piperidin-1-carboxilato como material de partida y siguiendo el procedimiento indicado en el Método C, Etapa 3, se obtiene el compuesto del título, M+H 294.

30 Método X

Preparación de 2,2-difluoroacetohidrazida



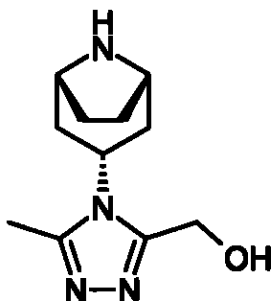
A una solución de hidrato de hidrazina (5ml) en etanol (10ml) se le agregó difluoroacetato de etilo (2.62g) por gotas y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla fue entonces calentada a 80°C por 1 hora y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida para dar 2,2-difluoroacetohidrazida (1.6g) como un aceite incoloro.

NMR DMSO 5.9 (dt, 1H), 6.0-6.5 (m, 3H).

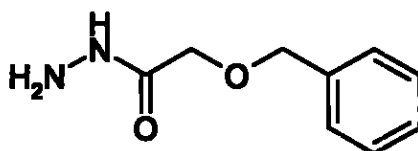
M+ 110.

10 Método Y

Preparación de {4-[(3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-yl}metanol



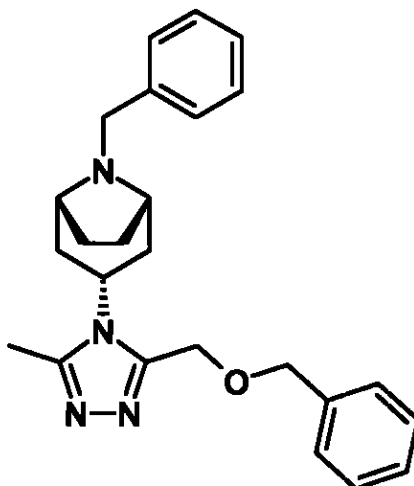
15 Etapa 1: Preparación de 2-(benciloxi)acetohidrazida



A una solución de hidrato de hidrazina (10ml) en etanol (100ml) a 0°C se le agregó una solución de cloruro de (benciloxo)acetilo (6.4ml) en THF (40ml) mediante bomba de jeringa durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó tibia hasta temperatura ambiente y se agitó por 18 horas. El etanol fue removido bajo presión reducida y la mezcla acuosa restante se extrajo con diclorometano (3 x 100ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con K₂CO₃ acuoso (100ml) luego salmuera (100ml) y se secó (MgSO₄). La concentración bajo presión reducida produjo 2-(benciloxi)acetohidrazida como un aceite incoloro que se cristalizó al permanecer (5.5g).

NMR CDCl₃ 3.73 (d, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 7.35 (m, 5H), 7.65 (s, 1H). M+Na 203.

Etapa 2: Preparación de (3-*exo*)-8-bencil-3-{3-[(benciloxi)metil]-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il}-8-azabicyclo[3.2.1]octano.



5 A una solución de *N*-[(3-*exo*)-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (1.0g) en cloroformo (30ml) a 0°C bajo una atmósfera de argón se le agregó piridina anhidra (2ml) luego POCl₃ (1.2ml) por gotas. La mezcla se dejó tibia hasta temperatura ambiente y se agitó por tres horas. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida y azeotropada con tolueno (x3). El aceite

10 resultante se disolvió en cloroformo (50ml) y se agregó 2-(benciloxi)acetohidrazida (1.0g). Esta mezcla se sometió a reflujo por 18 horas y la mezcla de reacción enfriada se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, luego se secó (MgSO₄). La concentración bajo presión reducida produjo un

15 aceite que luego se agitó en una mezcla de THF/HCl 2M (1:1 vol, 30ml) por 18 horas. Esta mezcla fue concentrada bajo presión reducida, luego se agregó una solución saturada de carbonato de potasio (50ml). La mezcla acuosa

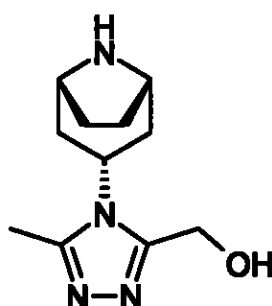
20 resultante se extrajo con diclorometano y los extractos orgánicos combinados fueron secados (MgSO₄) y concentrados bajo presión reducida hasta un aceite oscuro. La cromatografía instantánea eluyendo con diclorometano, luego 20% de metanol en diclorometano produjo (3-*exo*)-8-bencil-3-{3-[(benciloxi)metil]-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il}-8-azabicyclo[3.2.1]octano como un aceite (200mg).

NMR CDCl₃: 1.65 (m, 4H), 2.12 (m, 2H), 2.30 (t, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.6 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 7.35 (m, 10H).

M+H 403.

25

Etapa 3: Preparación de {4-[(3-*exo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}metanol



Una suspensión de (3-*exo*)-8-bencil-3-{3-[(benciloxi)metil]-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il}-8-azabicyclo[3.2.1]octano (80mg), formiato de amonio (120mg) e hidróxido de paladio sobre carbón al 20% (30mg) en etanol (20ml) se sometió a reflujo por 5 horas. La mezcla de reacción enfriada fue filtrada a través de un tapón de Celite® y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar 4-[(3-*exo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metanol (33mg) como un sólido blanco.

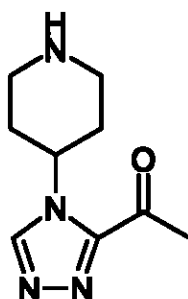
NMR CD₃OD: 1.9 (m, 6H), 2.25 (td, 2H), 2.55 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.77 (m, 1H).

M+H 223.05

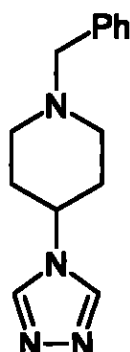
15

20 Método Z

Preparación de 1-(4-piperidin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etanona



Etapas 1: Preparación de 1-bencil-4-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)piperidina



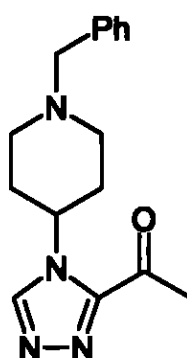
A una solución de 1-bencilpiperidin-4-amina (1g) en dimetilformamida (100ml) se le agregó diclorhidrato de *N*-[(1*E*)-(dimetilamino)metilen]-*N,N*-dimetilhidrazonoformamida (1.24g) y la mezcla se sometió a reflujo por 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y el residuo fue dividido entre acetato de etilo y carbonato de potasio acuoso. Los extractos combinados fueron lavados con salmuera luego se secaron (MgSO₄). La concentración bajo presión reducida produjo el producto crudo como un aceite. La cromatografía instantánea eluyendo con diclorometano luego con metanol al 10% en diclorometano produjo 1-bencil-4-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)piperidina (260mg) como un aceite.

NMR CDCl₃: 2.1 (m, 8H), 3.05 (d, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 7.30 (m, 5H), 8.25 (s, 2H).

M+Na 265.

20

Etapas 2: Preparación de 1-[4-(1-bencilpiperidin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]etanona



25

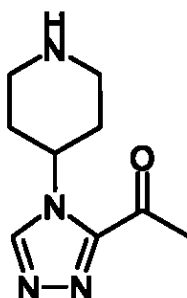
Una solución de 1-bencil-4-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)piperidina (200mg) en anhídrido acético (20ml) se sometió a reflujo por 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida hasta un aceite espeso. La cromatografía instantánea eluyendo con diclorometano, luego 5% de metanol en diclorometano produjo 1-[4-(1-bencilpiperidin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]etanona como un aceite incoloro (60mg).

NMR (CDCl₃): 1.90 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 7.30 (m, 5H), 8.40 (s, 1H).

M-H 283.

10

Etapas 3: Preparación de 1-(4-piperidin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etanona



Una suspensión de triazol (60mg), formiato de amonio (120mg) e hidróxido de paladio sobre carbón al 20% (20mg) en etanol (20ml) se sometió a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción fue filtrada a través de un tapón de Celite® y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar 1-(4-piperidin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etanona como un aceite claro (30mg).

NMR CDCl₃ 1.80 (qd, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.30 (d, 2H), 5.0 (m, 1H), 8.42 (s, 1H).

M+H 195.

EJEMPLO 29

Se evaluó la habilidad de los compuestos para inhibir el enlace de MIP-1α mediante un ensayo de enlace de radioligando *in vitro*. Las membranas se prepararon a partir de células de ovario de hámster Chino que expresaban el receptor CCR% humano recombinante. Esas membranas fueron incubadas con perlas de proximidad de cintilación de MIP-1α yodadas 0.1 nM, y varias concentraciones de los compuestos de la invención en placas de 96 agujeros. La cantidad de MIP-1α yodado enlazado al receptor se determinó mediante

conteo de cintilación. Se obtuvieron curvas de competición para los compuestos y se calculó la concentración de compuesto que desplazó el 50% de MIP-1 α yodado enlazado (IC₅₀). Ciertos compuestos de formula (I) tienen un IC₅₀ de menos 50 μ M.

5

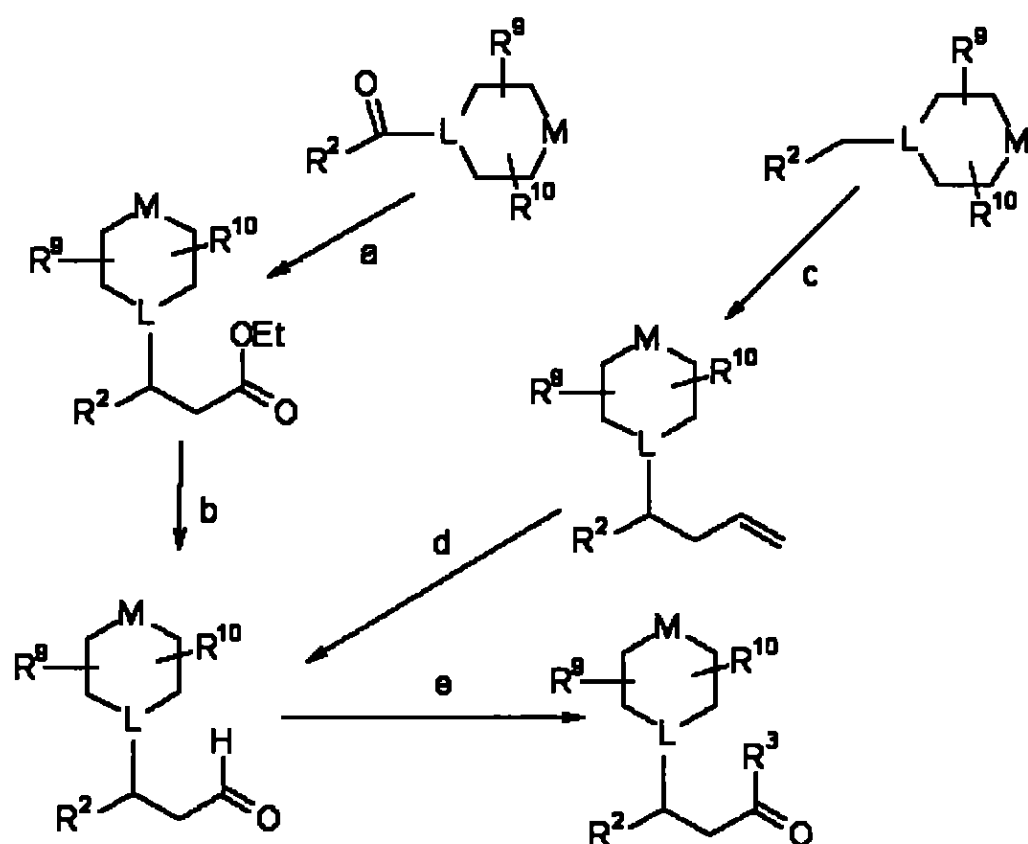
Los resultados de esta prueba para ciertos compuestos de la invención se presentan en la Tabla XII. En la Tabla XII se presentan los resultados como valores Pic50. Un valor Pic50 es el logaritmo negativo (en base 10) del resultado de IC₅₀, de forma que un IC₅₀ de 1 μ M (que es 1 x 10⁶ M) produce un Pic50 de 6. Si un compuesto fue probado más de una vez, entonces los datos siguientes son un promedio de los resultados de prueba experimentales.

10

Tabla XII

Tabla No.	Compuesto No.	pIC ₅₀
I	1	6.6
I	8	7.4
I	11	8.8
II	1	7.5
II	5	9.3
II	18	7.3
III	1	7.2
IV	1	8.1

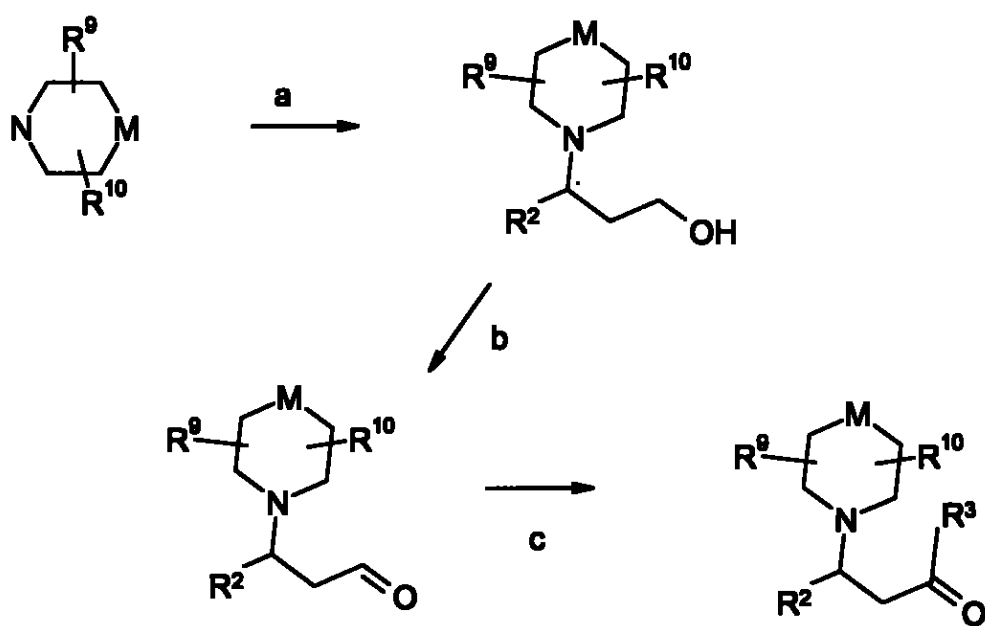
ESQUEMA 1



Condiciones:

- a) (i) $(EtO)_2P(=O)CH_2CO_2Et$, base; (ii) hidrogenación (e.g. $Pd(OH)_2, H_2$)
- b) (i) Reducción (e.g. $LiAlH_4$); (ii) Oxidación (e.g. peróxido de Dess-Martin)
- c) bromuro de alilo, base (e.g. LDA)
- d) O_3 luego Me_2S
- e) (i) R^3MgBr (ii) Oxidación

ESQUEMA 2



5

Condiciones:

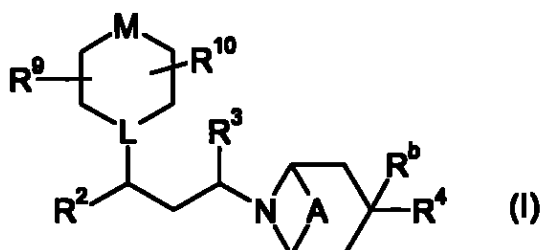
a) $R^2CH(Cl)CH_2CH_2OH$, base

b) Oxidación (e.g., peryodinano de Dess-Martin)

c) (i) R^3MgBr (ii) Oxidación

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I):



5

en donde:

A está ausente o es $(CH_2)_2$:

10 L es CH o N;

M es NR^1 , O, S, $S(O)$ o $S(O)_2$:

15 R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} [opcionalmente sustituido por fenilo { a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , (alquilo $C_{1-4})C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquiltio C_{1-4} , $S(O)(alquilo C_{1-4})$ o $S(O)_2(alquilo C_{1-4})$ } or heteroarilo { a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , (alquilo $C_{1-4})C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquiltio C_{1-4} , $S(O)(alquilo C_{1-4})$ o $S(O)_2(alquilo C_{1-4})$ }, fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , (alquilo $C_{1-4})C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquiltio C_{1-4} , $S(O)(alquilo C_{1-4})$ o $S(O)_2(alquilo C_{1-4})$ }, heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , (alquilo $C_{1-4})C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquiltio C_{1-4} , $S(O)(alquilo C_{1-4})$ o $S(O)_2(alquilo C_{1-4})$ }, $S(O)_2R^5$, $S(O)_2NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)_2(alquilo C_{1-6})$ (tal como ter-butoxicarbonilo), $C(O)_2(fenilo(alquilo C_{1-2}))$ (tal como benciloxicarbonilo) o $C(O)NHR^{11}$;

20

25

R^2 es fenilo (opcionalmente sustituido por halo, CN o haloalquilo C_{1-4}), tienilo o halotienilo;

30

R^3 es hidrógeno o metilo;

R^b es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

R^4 es un heterociclo de cinco o seis miembros que contiene al menos un átomo de carbono, uno a cuatro átomos de nitrógeno y, opcionalmente, un átomo de oxígeno o azufre,

- un carbono de anillo de dicho heterociclo R^4 que está opcionalmente sustituido por oxo, alquilo C_{1-6} [que está opcionalmente sustituido por halógeno, CN, OH, alcoxi C_{1-4} , S(alquilo C_{1-4}), S(O)(alquilo C_{1-4}), S(O)₂(alquilo C_{1-4}) o heterociclilo {a su vez opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} [que está opcionalmente sustituido por oxo, halógeno, OH, alcoxi C_{1-4} , OCF₃, C(O)(alcoxi C_{1-4}), CN, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C_{1-4}), C(O)N(alquilo C_{1-4})₂, NH₂, NH(alquilo C_{1-4}) o N(alquilo C_{1-4})₂], C(O)(alquilo C_{1-4}) [en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por alcoxi C_{1-4} o fluoro], bencilo [que está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C_{1-4}), S(O)(alquilo C_{1-4}) o S(O)₂(alquilo C_{1-4})], C(O)(alcoxi C_{1-4}), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C_{1-4}), C(O)N(alquilo C_{1-4})₂ o S(O)₂(alquilo C_{1-4}) [en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por fluoro]]], alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , CN, C(O)NH₂, C(O)NH(fenilalquilo C_{1-2}), fenilo [que está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C_{1-4}), S(O)(alquilo C_{1-4}) o S(O)₂(alquilo C_{1-4})] o bencilo [que está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C_{1-4}), S(O)(alquilo C_{1-4}) o S(O)₂(alquilo C_{1-4})];
- en donde sea posible, un nitrógeno de anillo de dicho heterociclo R^4 que está opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} [opcionalmente sustituido por oxo, halógeno, OH, alcoxi C_{1-4} , OCF₃, NH₂, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})₂, S(alquilo C_{1-4}), S(O)(alquilo C_{1-4}), S(O)₂(alquilo C_{1-4}), C(O)(alcoxi C_{1-4}), CONH₂, CONH(alquilo C_{1-4}), CON(alquilo C_{1-4})₂, ciano, arilo {opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C_{1-4}), S(O)(alquilo C_{1-4}) o S(O)₂(alquilo C_{1-4})}, heteroarilo {opcionalmente sustituido por oxo, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C_{1-4}), S(O)(alquilo C_{1-4}) o S(O)₂(alquilo C_{1-4})}, heterociclilo {opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-4} , arilo [opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C_{1-4}),

S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄), SO₂NH(alquilo C₁₋₄), SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂, CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, CO(alquilo C₁₋₄), CO(arilo) [opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], SO₂(arilo) [opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], cicloalquilo C₃₋₈, CO(alquilo C₁₋₄) [opcionalmente sustituido por halógeno], CO(arilo) [opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], SO₂(arilo) [opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], SO₂(alquilo C₁₋₄) [opcionalmente sustituido por flúor], COO(alquilo C₁₋₈), arilo [opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], heteroarilo [opcionalmente sustituido por oxo, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], CONH(alquilo C₁₋₄), CONH(arilo) [opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], SO₂NH(alquilo C₁₋₄) o SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂;

- siempre y cuando que cuando un nitrógeno de anillo de dicho heterociclo R⁴ está sustituido por un grupo alquilo, dicho alquilo no porta un sustituyente oxo, halógeno, OH, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄) en el carbono unido al nitrógeno del anillo de dicho heterociclo R⁴;

el heterociclo R⁴ de cinco o seis miembros está opcionalmente fusionado a un anillo ciclohexano, piperidina, benceno, piridina, piridazina, pirimidina o pirazina; los átomos de carbono de dicho anillo ciclohexano, piperidina, benceno, piridina, piridazina, pirimidina o piriazina está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄); y el nitrógeno de dicho anillo piperidina fusionado está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₄ [que está opcionalmente sustituido por oxo, halógeno, OH, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, C(O)(alcoxi C₁₋₄), CN, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, NH₂, NH(alquilo

C₁₋₄) o N(alquilo C₁₋₄)₂], C(O)(alquilo C₁₋₄) [en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por alcoxi C₁₋₄ o halógeno], bencilo [que está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, ciano, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)], C(O)(alcoxi C₁₋₄), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂ o S(O)₂(alquilo C₁₋₄) [en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por fluoro];

R⁵ es alquilo C₁₋₈ [opcionalmente sustituido por halo (tal como fluoro), alcoxi C₁₋₄, fenilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquiloC₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)} o heteroarilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)}], cicloalquilo C₃₋₇ (opcionalmente sustituido por halo o alquilo C₁₋₈), piranilo, fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquiloC₁₋₄)}, heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltioC₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)} o un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros {opcionalmente sustituido por S(O)₂(alquilo C₁₋₄) o C(O)(alquilo C₁₋₄)};

R⁸ y R¹¹ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ [opcionalmente sustituido por halo (tal como fluoro), alcoxi C₁₋₄, fenilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquiloC₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)} o heteroarilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}], cicloalquilo C₃₋₇ (opcionalmente sustituido por halo o alquilo C₁₋₈), piranilo, fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}, heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)} o un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros {opcionalmente sustituido por S(O)₂(alquilo C₁₋₄) o C(O)(alquilo C₁₋₄)};

R^6 y R^7 son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o juntos R^6 y R^7 se unen para formar un anillo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-4} o fenilo (en donde el anillo fenilo está opcionalmente sustituido por halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi

5 C_{1-4} , $S(O)_m$ alquilo C_{1-4} , $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH$ (alquilo C_{1-4}), $S(O)_2N$ (alquilo $C_{1-4})_2$, $NHS(O)_2$ (alquilo C_{1-4}), NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}), N (alquilo $C_{1-4})_2$, $NHC(O)NH_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4}), CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-4}), $C(O)$ (alquilo C_{1-4}), CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 o OCF_3);

10 R^9 y R^{10} son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1,
15 en donde L es CH.

3. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1 o 2, en donde M es NR^1 .

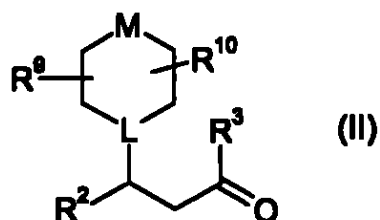
20 4. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindicó en la reivindicación 3, en donde R^1 es alquilo C_{1-6} , fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , (alquilo $C_{1-4})C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquiltio C_{1-4} , $S(O)$ (alquilo C_{1-4}) o $S(O)_2$ (alquilo $C_{1-4})$ }, $S(O)_2R^5$ o $C(O)R^8$; en donde R^5 y R^8 son alquilo C_{1-6} , CF_3 , cicloalquilo C_{3-7} (opcionalmente sustituido por halo o
25 alquilo C_{1-6}), fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , (alquilo $C_{1-4})C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquiltio C_{1-4} , $S(O)$ (alquilo C_{1-4}) o $S(O)_2$ (alquilo $C_{1-4})$ } o un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros {opcionalmente sustituido por $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}) o $C(O)$ (alquilo $C_{1-4})$ }.

30

5. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^2 es fenilo opcionalmente sustituido por fluoro, cloro o CF_3 .

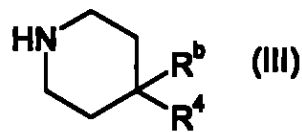
35 6. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^3 es hidrógeno.

7. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^9 es hidrógeno.
8. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en una cualquiera de las
5 reivindicaciones anteriores, en donde R^{10} es hidrógeno.
9. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^b es hidrógeno.
10. Un compuesto de formula (I) como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^4 es 1,2,4-triazolilo, tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, piperidinilo, bencimidazolilo, 1,3-dihidro-2H-bencimidazolilo, benzotriazolilo o un imidazopiridinilo (tal como imidazo[4,5-c]piridinilo, 1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridinilo o 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-
15 c]piridinilo), cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido por uno o dos alquilo C_{1-6} iguales o diferentes (por ejemplo alquilo C_{1-4} ; tal como metilo), cicloalquilo C_{3-6} , CF_3 , CHF_2 , OH (que se puede tautomerizar a la forma ceto), oxo (que se puede tautomerizar a la forma hidroxil), alquilo C_{1-4} sustituido por heterociclilo (a su vez está opcionalmente sustituido por $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4})),
20 $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}), (alquilo C_{1-4})C(O), (haloalquilo C_{1-4})C(O), (alcoxi C_{1-4})C(O), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C_{1-4}), C(O)NH(fenil(alquilo C_{1-2})) o fenil(alquilo C_{1-2}); en donde el fenilo de los grupos fenil(alquilo C_{1-2}) anteriores, está opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}).
25
11. Un proceso para preparar un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, el proceso comprende la aminación reductora de un compuesto de formula (II):



30

con un compuesto de formula (III):



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

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

**TRADUCCION OFICIAL No. 2006-10-09-694
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES**

TRASPASO

Legalización de un Traspaso de la invención llamada " Derivados de piperidina como moduladores del receptor de quimioquina CCR5", documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial (Individuo), documento también escrito en inglés y español.

(firmas: ilegibles)

Sello Notarial

**Presentado ante mí en 35 Windsor Road,
Slough Berkshire
Este día 14 de septiembre de 2006
(firma: ilegible)
George Andrew Lewis
Notario Público**

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 George Andrew Lewis
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario

12 OCT 11 2006
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE
SECRETARÍA DE ESTADO
ASUNTOS EXTERIORES Y DEL COMMONWEALTH

Certificado

5. en Londres
6. el día 15 de septiembre de 2006
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth

8. No. H141000

9. Sello/Estampilla
Sello de la Oficina de Asuntos
Exteriores y del Commonwealth

10. Firma: (ilegible)
O. Williams
Por el Secretario de Estado

12 OCT 11 2006
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE
SECRETARÍA DE ESTADO
ASUNTOS EXTERIORES Y DEL COMMONWEALTH

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

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 9 de octubre 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

504734

Anity Escobar
C/ YA FIRMADA POR EL
TACOMENTO DE EMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 OCT 17 A.D-51

Los
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

ASSIGNMENT

The undersigned,

FAULL, Alan and TUCKER, Howard

domiciled in

AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, United Kingdom

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

PIPERIDINE DERIVATIVES AS MODULATORS OF CHEMOKINE RECEPTOR CCR5

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.



FAULL, Alan



TUCKER, Howard

TRASPASO

abajo firmado

FAULL, Alan y TUCKER, Howard

domiciliado en

AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG,
Reino Unido

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor

de. Derivados de piperidina como moduladores
del Receptor de quimocina
CCR5

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

AstraZeneca AB

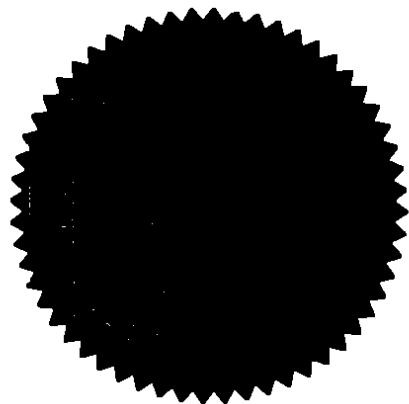
organizada y existente de conformidad con la leyes de
Suecia

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.

Presented before me at
35 Windsor Road, Slough
Berkshire
This 14th day of Sept 2006
George Andrew Lewis
Notary Public



279685

483

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 George Andrew Lewis
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 15 September 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 **H141000**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: O Williams



O Williams

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.

184286

**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] 43
- ◆ 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 **[]**

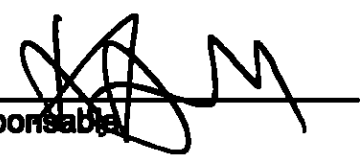
INCOMPLETA **[]**

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 _____
Conmutador _____
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-105172- -00000-0000
Fec: 2008-10-18 17:40:01 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
Cve: 378 FASCNACIONALI
Act 411 PRESENTACION

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Folios: 185

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

185

Folio 187

2020
Bogotá D.C.,

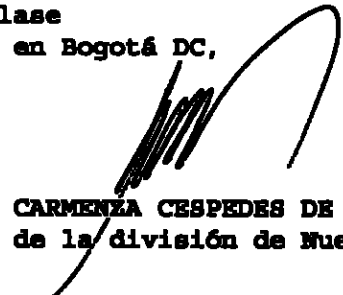
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	6 105172
	Solicitud internacional	PCT/SE2005/000574
	Fecha inicio fase nacional	23/11/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	2100
	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,

05 DIC. 2006


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

aalvarado