



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SA
Scanear

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

06-128783

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "DERIVADOS DE PIPERIDINA NOVEDOSOS COMO MODULADORES DEL RECEPTOR DE

QUINOLINA CCR5"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 211/58

/ AGI K 3' / 4122

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

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

22. BOGOTÁ, D.C. 22 DIC 2006

53

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-128783-00000-0000
Fec. 2006-12-22 15:50:43 Dep 2020 NUECREACIONES
Itm. 11 PATENTE CIVIL
Evo: 3/8 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 1/3

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**
Dirección: SE-151 85 Sodertälje, Suecia
Nacionalidad o Domicilio: Sodertälje, Suecia.
Lugar de Constitución: Suecia
Teléfono 3264270 Fax: 6069701
E-mail jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia
Teléfono. 3264270 Fax: 6069701
E-mail jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39 690 713 TP 53 215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **TUCKER, Howard**
Dirección: 32 Millers Meadow, Rainow, Macclesfield, Cheshire SK10 5UE.
Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2005/000952

Fecha: 20/06/05

Publicación Internacional No. WO 2006/001751 A1

Fecha: 05/01/06

⑥

Título (54)

"DERIVADOS DE PIPERIDINA NOVEDOSOS COMO MODULADORES DEL RECEPTOR DE QUIMIOQUINA CCR5"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 211/58

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

24/06/04

(31) Número de Solicitud

0401657-2

⑨

Comprobante de Pago No. 06-91.893

Fecha: 30 de Noviembre de 2006

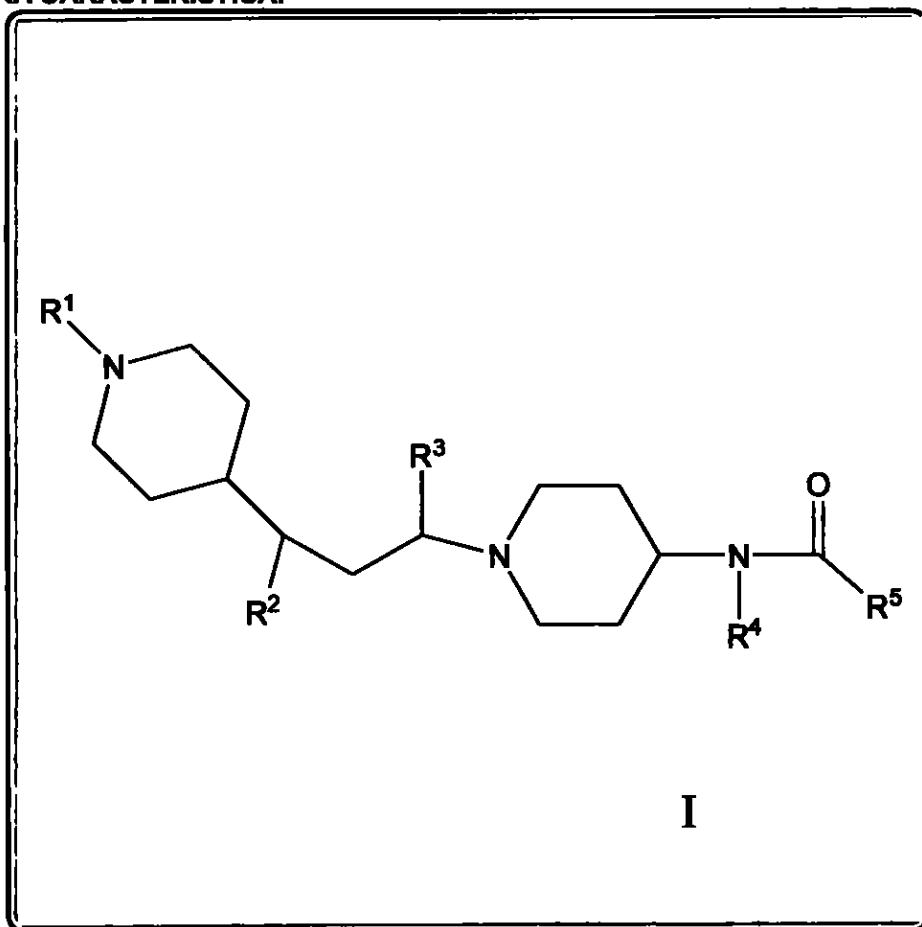
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

Alicia Lloreda Ricaurte

© C. 39 690.713 Usaquéñ T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-128783- -00000-0000
Fec: 2006-12-22 15:50:43 Dep. 2020 NUEVEACUONES
178 11 PATENTEITII
Evo: 3/8 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Fotos: 83

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 91,893
FECHA : NOVIEMBRE 30 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	59137762	30/11/2006	7,670,000.00

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

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

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

13

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 está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

3

23

4

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

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

Firmado por.

SIMON RICHARD REEVES

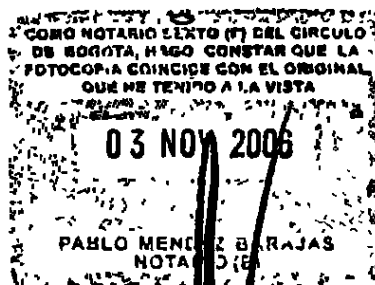
Certificación Notarial

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

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra



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

A

APOSTILLA

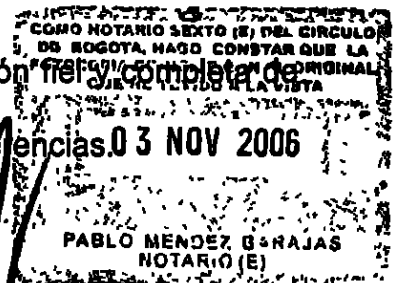
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjan**
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
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
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
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

Mutinus flamingus

COPIA NOTARIO SERTO (E) DEL CIRCULO
DE BUCOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

03 NOV 2006

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

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

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

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

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

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

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

COGO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

03 NOV 2006

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA
y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to appear for
protocolization of this document and to 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

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

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

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia

domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

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

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

Notary Public (Notario Publico)

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

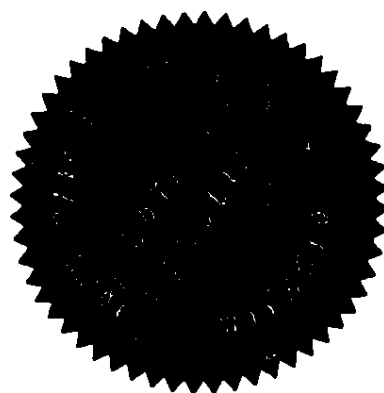
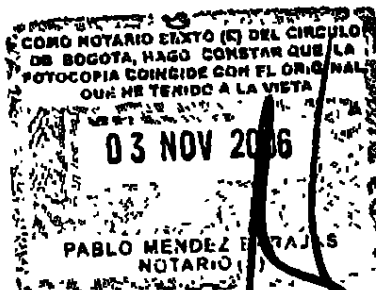
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

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. Hsueh
Notary Public
Wilkesbarre
Pennsylvania
England



Expediente No		No de Follo	
Item		06728783	
		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

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 Ekserdjian
a été signé par

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

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

- 5 at London/à Londres

Certified/Attesté
6 the/le 02 August 2004

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

- 8 Number/sous No **G479981**

- 9 Stamp
timbre

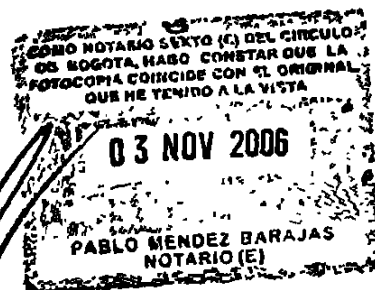
- 10 Signature E. M. Fitzgerald



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

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

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

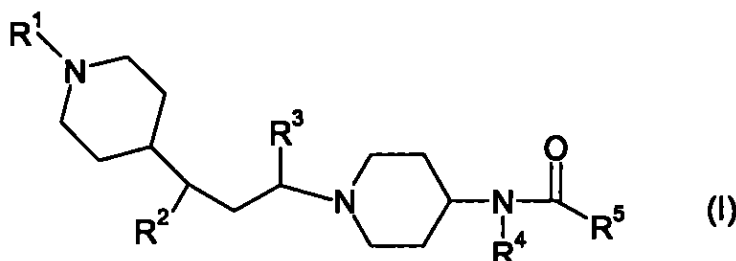


(21) N° de solicitud				(51) Int Cl' C07D 211/58	
(22) Fecha de solicitud 22-12-06				(71) Solicitante(s). ASTRAZENECA AB	
(30) Pnondad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es) TUCKER, Howard.	
	0401657-2	24-06-04	SE	(74) Apoderado ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional. 24-01-07				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha. 05-01-06	
Fecha de presentación de la solicitud 20-06-05				N° publicación WO 2006/001751 A1	
No de solicitud PCT/SE2005/000952					
(54) Titulo DERIVADOS DE PIPERIDINA NOVEDOSOS COMO MODULADORES DEL RECEPTOR DE QUIMIOQUINA CCR5					

Resumen - Reivindicación(es).

Reivindicación número 1

Un compuesto de formula (I).



en donde

R¹ es S(O)₂R⁶, S(O)₂NR¹⁰R¹¹, C(O)R⁷ o C(O)NHR⁷,

R² es 3,5-difluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo o 3-fluoro-5-clorofenilo;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

R⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, alilo o ciclopropilo,

R⁵ es fenilalquilo(C₁₋₂) o fenil(alquilo C₁₋₂)NH, en donde los anillos fenilo están opcionalmente sustituidos por halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, S(O)_k(alquilo C₁₋₄), S(O)₂NR⁸R⁹, 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), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, NHC(O)(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), C(O)(alquilo C₁₋₄), CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ o OCF₃;

k es 0, 1 o 2,

R⁶ es alquilo C₁₋₆ [opcionalmente sustituido por alcoxi C₁₋₄, 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, alquilC₁₋₄to, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)} o 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, alquilC₁₋₄to, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}, cicloalquilo C₃₋₇, tetrahidropirano, fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquilC₁₋₄to, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)} o heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquilC₁₋₄to, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)},

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ [opcionalmente sustituido por halo (tal como fluoro), alcoxi C₁₋₄, 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, alquilC₁₋₄to, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)} o 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, alquilC₁₋₄to, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}, cicloalquilo C₃₋₇, tetrahidropirano, fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquilC₁₋₄to, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)} o heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquilC₁₋₄to, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)};



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud (22) Fecha de solicitud. 22-12-06

(51) Clasificación Internacional. C07D 211/58

(71) Solicitante(s). ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es) TUCKER, Howard

(74) Apoderado ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0401657-2	24-06-04	SE

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 24-01-07 (87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha 05-01-06

Fecha de presentación de la solicitud 20-06-05 N° publicación WO 2006/001751 A1

No de solicitud: PCT/SE2005/000952

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

10



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud (22) Fecha de solicitud: 22-12-06

(51) Clasificación Internacional: C07D 211/58

(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es): TUCKER, Howard

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País
0401657-2 24-06-04 SE

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 24-01-07

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc: PCT

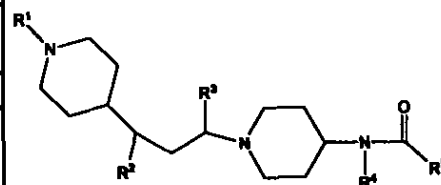
Fecha de presentación de la solicitud: 20-06-05

No. de solicitud: PCT/SE2005/000952

(87) Publicación internacional

Fecha: 05-01-05

No. Publicación: WO 2006/001751 A1

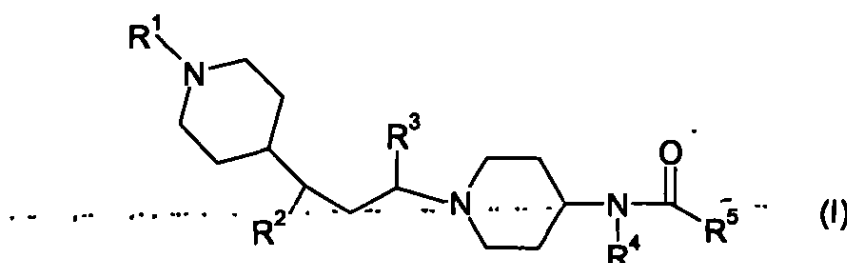


(54) Título: DERIVADOS DE PIPERIDINA NOVEDOSOS COMO MODULADORES DEL RECEPTOR DE QUIMIOQUINA CCR5

(57) Resumen

Reivindicación número 1

Un compuesto de fórmula (I)



en donde

R¹ es S(O)₂R⁶, S(O)₂NR¹⁰R¹¹, C(O)R⁷ o C(O)NHR⁷;

R² es 3,5-difluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo o 3-fluoro-5-clorofenilo,

R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

R⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, alilo o ciclopropilo,

R⁵ es fenilalquilo(C₁₋₂) o fenil(alquilo C₁₋₄)NH, en donde los anillos fenilo están opcionalmente sustituidos por halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, S(O)₂(alquilo C₁₋₄), S(O)₂NR⁸R⁹, 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), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, NHC(O)(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), C(O)(alquilo C₁₋₄), CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ o OCF₃;

k es 0, 1 o 2;

R⁶ es alquilo C₁₋₆ [opcionalmente sustituido por alcoxi C₁₋₄, 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, alquilC₁₋₄ilo, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)} o 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, alquilC₁₋₄ilo, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}], cicloalquilo C₃₋₇, tetrahidropiranilo, fenilo [opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquilC₁₋₄ilo, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)} o heteroarilo [opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquilC₁₋₄ilo, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)],

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ [opcionalmente sustituido por halo (tal como fluoro), alcoxi C₁₋₄, 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, alquilC₁₋₄ilo, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)} o 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, alquilC₁₋₄ilo, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}], cicloalquilo C₃₋₇, tetrahidropiranilo, fenilo [opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquilC₁₋₄ilo, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)} o heteroarilo [opcionalmente sustituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquilC₁₋₄ilo, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)],

R⁸ y R⁹ son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o junto con un átomo de nitrógeno u oxígeno, puede unirse para formar un anillo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, C(O)H o C(O)(alquilo C₁₋₄);

R¹⁰ y R¹¹ son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o puede unirse para formar un anillo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o fenilo (en donde el anillo fenilo está opcionalmente sustituido por halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, S(O)₂(alquilo 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),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2005/000952

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

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

- 1 ☒ Reivindicaciones Nos.: 15

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber La reivindicación 15 se refiere a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia, así como métodos de diagnóstico/Regla 39.1(iv) Sin embargo, una búsqueda ha sido ejecutada por esta reivindicación. La búsqueda ha sido basada en los efectos alegados de los compuestos.

2. ☐ Reivindicaciones Nos. porque se relacionan con partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

- 3 ☐ Reivindicaciones Nos : porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6 4(a)

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

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

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

- Comentario sobre Protesta ☐ Las tarifas adicionales de búsqueda estaban acompañadas de la protesta del solicitante y, donde aplique, del pago de una tarifa de protesta
- ☐ Las tarifas adicionales de búsqueda estaban acompañadas de la protesta del solicitante, pero la tarifa de protesta aplicable no fue pagada dentro del tiempo límite especificado en la invitación.
- ☐ Ninguna protesta acompañaba el pago de tarifas adicionales de búsqueda

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2005/000952

44
13

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC7. C07D 211/58, C07D 401/06, C07D 409/06, C07D 413/06, C07D 417/06,
A61K 31/4523, A61P 11/00, A61P 17/00, 19/00, 29/00, 37/00
Segun la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o segun la clasificación nacional y la IPC

B CAMPOS BUSCADOS

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

IPC7 C07D, A61K, A61P

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

SE, DK, FI, NO clases como arriba

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

STN-CAPLUS, EPO-INTERNACIONAL, PAJ, WPI

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
P	WO 2004054974 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION), 1 de Julio de 2004 (01.07.2004), reivindicaciones 1-61 --	1-15
P	WO 2004056773 A1 (ASTRAZENECA AB), 8 de Julio de 2004 (08.07.2004), compuesto I --	1-15
X	WO 0114333 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED), 1 de Marzo de 2001 (01.03.2001), fórmula I --	1-15
X	WO 9925686 A1 (TEIJIN LIMITED), 27 de Mayo de 1999 (27.05.1999), reivindicaciones 1-54 --	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 '&' documento miembro de la misma familia de patentes
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 19 de Septiembre de 2005	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 21-09-2005
Nombre y dirección de correo de la ISA/ Oficina de Patentes Sueca 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

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Abril 2005)

A3

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/SE 2005/000952

42
14

C (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
X	EP 1013276 A1 (PFIZER INC.) 28 de Junio de 2000 (28.06.2000), las reivindicaciones	1-15
	--	
X	WO 03042177 A1 (ASTRAZENECA AB), 22 de Mayo de 2003 (22.05.2003), fórmula I	1-15
	--	
X	WO 03042205 A1 (ASTRAZENECA AB), 22 de Mayo de 2003 (22.05.2003), fórmula I	1-15
	--	
A	WO 0187839 A1 (ASTRAZENECA AB), 22 de Noviembre de 2001 (22.11.2001), compuesto 34, 35	1-15
	--	
A	WO 9937619 A1 (LEUKOSITE INC.), 29 de Julio de 1999 (29.07.1999), fórmula I	1-15
	--	

AA

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

31/08/2005

Solicitud Internacional No

PCT/SE 2005/000952

A3
15

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
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 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

A3

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

31/08/2005

Solicitud Internacional No

PCT/SE 2005/000952

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 1013276 A1	28/06/2000	ZA 200104254 A GB 9922702 D	01/11/2002 00/00/0000
WO 03042177 A1	22/05/2003	BR 0214141 A CA 2464861 A CN 1589261 A EP 1448524 A HU 0402567 A IL 161594 D JP 2005513017 T SE 0103819 D US 20050014788 A	19/10/2004 22/05/2003 02/03/2005 25/08/2004 29/03/2005 00/00/0000 12/05/2005 00/00/0000 20/01/2005
WO 03042205 A1	22/05/2003	BR 0214140 A CA 2464347 A CN 1585763 A EP 1448548 A HU 0402261 A IL 161699 D JP 2005510522 T SE 0103818 D US 20040267016 A	19/10/2004 22/05/2003 23/02/2005 25/08/2004 28/02/2005 00/00/0000 21/04/2005 00/00/0000 30/12/2004
WO 0187839 A1	22/11/2001	AU 5898101 A BR 0110767 A CA 2407258 A CN 1441781 A,T CZ 20023777 A EE 200200647 A EP 1289957 A GB 0011838 D HU 0302153 A IL 152418 D JP 2003533510 T MX PA02011304 A NO 20025430 A PL 365118 A SK 16152002 A US 20040006081 A ZA 200208894 A	26/11/2001 11/02/2003 22/11/2001 10/09/2003 14/05/2003 16/08/2004 12/03/2003 00/00/0000 28/10/2003 00/00/0000 11/11/2003 25/04/2003 18/12/2002 27/12/2004 02/05/2003 08/01/2004 02/02/2004
WO 9937619 A1	29/07/1999	AU 2335699 A CA 2318088 A EP 1047675 A JP 2002501052 T US 6433165 B	09/08/1999 29/07/1999 02/11/2000 15/01/2002 13/08/2002

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No
PCT/SE 2005/000952

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2004054974 A2	01/07/2004	AU 2003300902 A	00/00/0000
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
		BR 0314688 A	02/08/2005
		CA 2497280 A	08/04/2004
		EP 1546130 A	29/06/2005
		SE 0301425 D	00/00/0000
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
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
		EP 1553085 A	13/07/2005
		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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2005/000952

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 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.
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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2005/000952

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 211/58, C07D 401/06, C07D 409/06, C07D 413/06, C07D 417/06,
A61K 31/4523, A61P 11/00, A61P 17/00, 19/00, 29/00, 37/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D, A61K, A61P

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

STN-CAPLUS, EPO-INTERNAL, PAJ, WPI

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P	WO 2004054974 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION), 1 July 2004 (01.07.2004), claims 1-61 --	1-15
P	WO 2004056773 A1 (ASTRAZENECA AB), 8 July 2004 (08.07.2004), compound I --	1-15
X	WO 0114333 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED), 1 March 2001 (01.03.2001), formula I --	1-15
X	WO 9925686 A1 (TEIJIN LIMITED), 27 May 1999 (27.05.1999), claims 1-54 --	1-15

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 Sept 2005

Date of mailing of the international search report

21-09-2005

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2005/000952

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1013276 A1 (PFIZER INC.), 28 June 2000 (28.06.2000), the claims --	1-15
X	WO 03042177 A1 (ASTRAZENECA AB), 22 May 2003 (22.05.2003), formula I --	1-15
X	WO 03042205 A1 (ASTRAZENECA AB), 22 May 2003 (22.05.2003), formula I --	1-15
A	WO 0187839 A1 (ASTRAZENECA AB), 22 November 2001 (22.11.2001), compound 34,35 --	1-15
A	WO 9937619 A1 (LEUKOSITE INC.), 29 July 1999 (29.07.1999), formula I -- -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

31/08/2005

International application No.

PCT/SE 2005/000952

79
21

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	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

31/08/2005

International application No.

PCT/SE 2005/000952

EP	1013276	A1	28/06/2000	ZA	200104254 A	01/11/2002
				GB	9922702 D	00/00/0000
WO	03042177	A1	22/05/2003	BR	0214141 A	19/10/2004
				CA	2464861 A	22/05/2003
				CN	1589261 A	02/03/2005
				EP	1448524 A	25/08/2004
				HU	0402567 A	29/03/2005
				IL	161594 D	00/00/0000
				JP	2005513017 T	12/05/2005
				SE	0103819 D	00/00/0000
				US	20050014788 A	20/01/2005
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	0187839	A1	22/11/2001	AU	5898101 A	26/11/2001
				BR	0110767 A	11/02/2003
				CA	2407258 A	22/11/2001
				CN	1441781 A,T	10/09/2003
				CZ	20023777 A	14/05/2003
				EE	200200647 A	16/08/2004
				EP	1289957 A	12/03/2003
				GB	0011838 D	00/00/0000
				HU	0302153 A	28/10/2003
				IL	152418 D	00/00/0000
				JP	2003533510 T	11/11/2003
				MX	PA02011304 A	25/04/2003
				NO	20025430 A	18/12/2002
				PL	365118 A	27/12/2004
				SK	16152002 A	02/05/2003
				US	20040006081 A	08/01/2004
				ZA	200208894 A	02/02/2004
WO	9937619	A1	29/07/1999	AU	2335699 A	09/08/1999
				CA	2318088 A	29/07/1999
				EP	1047675 A	02/11/2000
				JP	2002501052 T	15/01/2002
				US	6433165 B	13/08/2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2005/000952

WO	2004054974	A2	01/07/2004	AU	2003300902	A	00/00/0000
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
				BR	0314688	A	02/08/2005
				CA	2497280	A	08/04/2004
				EP	1546130	A	29/06/2005
				SE	0301425	D	00/00/0000
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
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
				EP	1553085	A	13/07/2005
				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 Internacional
5 de Enero de 2006 (05.01.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/001751 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 211/58, 401/06, 409/06, 413/06, 417/06, A61K 31/4523, A61P 11/00, 17/00, 19/00, 29/00, 37/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2005/000952

(22) Fecha de Registro Internacional:
20 de Junio de 2005 (20 06 2005)

(25) Idioma de Registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0401657-2 24 de Junio de 2004 (24 06 2004) SE

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América) ASTRAZENECA AB [SE/SE], S-151 85 Sodertälje (SE)

(72) Inventor; e

(73) Inventor/Solicitante (para Estados Unidos de América solamente): TUCKER, Howard [GB/GB], 32 Millers Meadow, Rainow, Macclesfield, Cheshire SK10 5UE (GB)

(74) Agente: ASTRAZENECA, Global Intellectual Property, S-151 85 Sodertälje (SE)

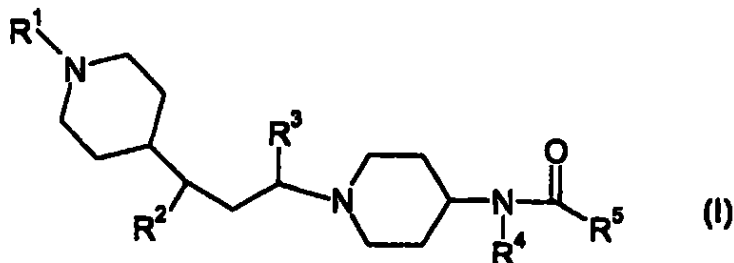
(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, 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 sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible) ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, 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)

Publicada:
— con reporte de búsqueda internacional

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

(54) Título: COMPUESTOS QUÍMICOS I



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 January 2006 (05.01.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/001751 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 211/58,
401/06, 409/06, 413/06, 417/06, A61K 31/4523, A61P
11/00, 17/00, 19/00, 29/00, 37/00

(21) International Application Number:
PCT/SE2005/000952

(22) International Filing Date: 20 June 2005 (20 06 2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0401657-2 24 June 2004 (24 06 2004) SE

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

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): TUCKER, Howard
[GB/GB], 32 Millers Meadow, Rainow, Macclesfield,
Cheshire SK10 5UE (GB)

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

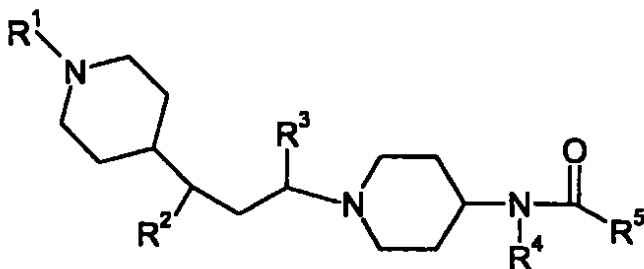
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,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

Published:
— with international search report

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

(54) Title: CHEMICAL COMPOUNDS I



(57) Abstract: 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 2006/001751 A1

25

24
C.B.

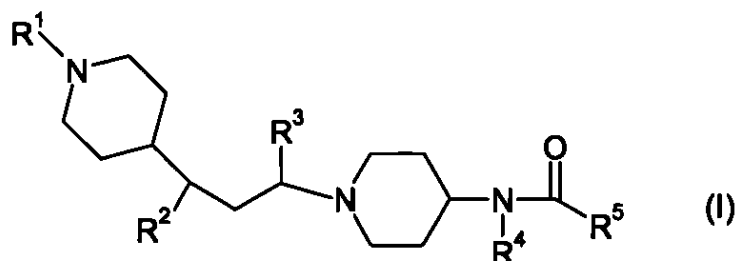
**CAPÍTULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCIÓN**

26

48 25-
27

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I):



en donde

R^1 es $S(O)_2R^6$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $C(O)R^7$ o $C(O)NHR^7$;

R^2 es 3,5-difluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo o 3-fluoro-5-clorofenilo;

R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^4 es hidrógeno, metilo, etilo, alilo o ciclopropilo;

R^5 es fenilalquilo(C_{1-2}) o fenil(alquilo C_{1-2})NH; en donde los anillos fenilo están opcionalmente sustituidos por halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $S(O)_k$ (alquilo C_{1-4}), $S(O)_2NR^8R^9$, $NHS(O)_2$ (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}), $C(O)N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $NHC(O)$ (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 ;

k es 0, 1 o 2;

R^6 es alquilo C_{1-8} [opcionalmente sustituido por alcoxi C_{1-4} , 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}) $C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquil C_{1-4} tio, $S(O)$ (alquilo C_{1-4}) o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4})} o heteroarilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , (alquilo C_{1-4}) $C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquil C_{1-4} tio, $S(O)$ (alquilo C_{1-4}) o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4})}], cicloalquilo C_{3-7} , tetrahidropirano, fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , (alquilo C_{1-4}) $C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquil C_{1-4} tio, $S(O)$ (alquilo C_{1-4}) o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4})} o heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , (alquilo

27

$C_{1-4})C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquil C_{1-4} tio, $S(O)(alquilo\ C_{1-4})$ o $S(O)_2(alquilo\ C_{1-4})$ };

R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} [opcionalmente sustituido por halo (tal como fluoro), alcoxi C_{1-4} , fenilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , (alquilo $C_{1-4})C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquil C_{1-4} tio, $S(O)(alquilo\ C_{1-4})$ o $S(O)_2(alquilo\ C_{1-4})$ } o heteroarilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , (alquilo $C_{1-4})C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquil C_{1-4} tio, $S(O)(alquilo\ C_{1-4})$ o $S(O)_2(alquilo\ C_{1-4})$ }], cicloalquilo C_{3-7} , tetrahidropirano, fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , (alquilo $C_{1-4})C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquil C_{1-4} tio, $S(O)(alquilo\ C_{1-4})$ o $S(O)_2(alquilo\ C_{1-4})$ } o heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , (alquilo $C_{1-4})C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquil C_{1-4} tio, $S(O)(alquilo\ C_{1-4})$ o $S(O)_2(alquilo\ C_{1-4})$ };

R^8 y R^9 son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o junto con un átomo de nitrógeno u oxígeno, puede unirse para formar un anillo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , $C(O)H$ o $C(O)(alquilo\ C_{1-4})$;

R^{10} y R^{11} son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o puede unirse para formar un anillo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} o fenilo (en donde el anillo fenilo está opcionalmente sustituido por halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi 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);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde R^1 es $S(O)_2R^6$.

51 27 29

3. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1 o 2, en donde R^6 es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} .
4. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, 2 o 3, en donde R^2 es 3,5-difluorofenilo.
5. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, 2, 3 o 4 en donde R^3 es hidrógeno.
6. Un compuesto como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^4 es etilo o ciclopropilo.
7. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^5 es fenilalquilo(C_{1-2}) o fenil(alquilo C_{1-2})NH; en donde los anillos fenilo están sustituidos por $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}).
8. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).
9. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene la configuración absoluta R en el carbono α identificado anteriormente, en donde:

R^1 es $S(O)_2R^6$ [en donde R^6 es alquilo C_{1-4}];

R^2 es 3,5-difluorofenilo;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es etilo o ciclopropilo;

R^5 es fenilalquilo(C_{1-2}) o fenil(alquilo C_{1-2})NH en donde los anillos fenilo están sustituidos por $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4});

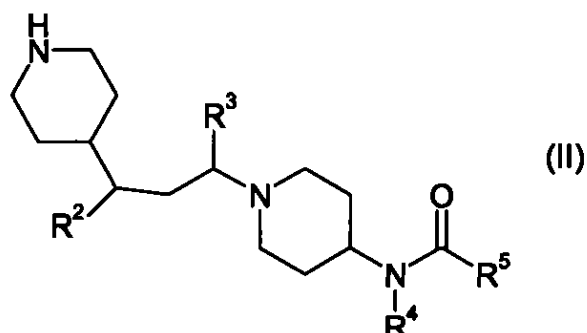
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que es una sal de fumarato o succinato de un compuesto de fórmula (I).

29

11. Un proceso para preparar un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, el proceso comprende:

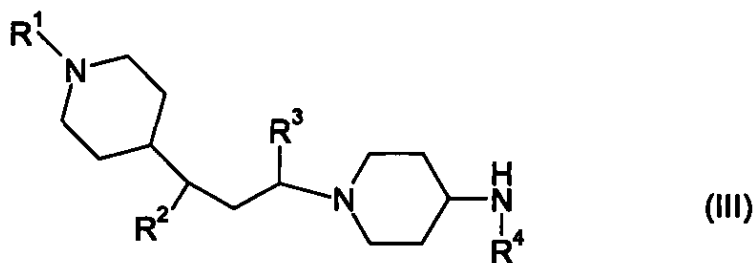
a. la reacción de un compuesto de formula (II):



en donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente, con, dependiendo del compuesto de formula (I) de la invención que se desea hacer:

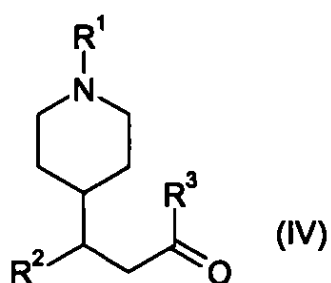
- i) un ácido de formula R^1CO_2H en la presencia de un agente de acoplamiento adecuado en la presencia de una base adecuada en un solvente adecuado a temperatura ambiente; o
- ii) un cloruro ácido de formula $R^1C(O)Cl$ o cloruro de sulfonilo de formula $R^1S(O)_2Cl$, en la presencia de una base adecuada en un solvente adecuado a temperatura ambiente

b. el acoplamiento de un compuesto de formula (III):

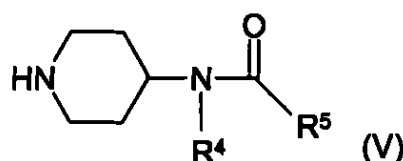


en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente, con:

- i) un ácido de formula R^5CO_2H en la presencia de un agente de acoplamiento adecuado en la presencia de una base adecuada en un solvente adecuado a temperatura ambiente; o,
 - ii) un cloruro ácido de formula $R^5C(O)Cl$, en la presencia de una base adecuada en un solvente adecuado a temperatura ambiente.
- c. la aminación reductiva de un compuesto de formula (IV):

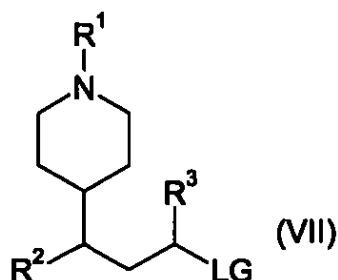


con un compuesto de formula (V):



en la presencia de $NaBH(OAc)_3$ (en donde Ac es $C(O)CH_3$) y ácido acético, en un solvente adecuado a temperatura ambiente; o

- d. la alquilación de un compuesto de formula (V) con un compuesto de formula (VII):

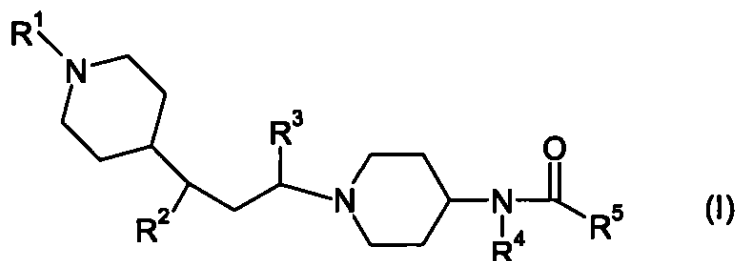


en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente, y LG es un grupo saliente; en la presencia de una base adecuada en un solvente adecuado a temperatura ambiente.

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.
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. Un método para tratar 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, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

CLAIMS

1. A compound of formula (I):



5 **wherein**

R^1 is $S(O)_2R^6$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $C(O)R^7$ or $C(O)NHR^7$;

R² is 3,5-difluorophenyl, 3-trifluoromethylphenyl or 3-fluoro-5-chlorophenyl;

R³ is hydrogen or C₁₋₄ alkyl;

R⁴ is hydrogen, methyl, ethyl, allyl or cyclopropyl;

10 R⁵ is phenyl(C₁₋₂)alkyl or phenyl(C₁₋₂ alkyl)NH; wherein the phenyl rings are optionally substituted by halo, cyano, nitro, hydroxy, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, S(O)_k(C₁₋₄ alkyl), S(O)₂NR⁸R⁹, NHS(O)₂(C₁₋₄ alkyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, NHC(O)NH₂, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ alkyl), C(O)N(C₁₋₄ alkyl)₂, NHC(O)(C₁₋₄ alkyl), CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkyl), C(O)(C₁₋₄ alkyl), CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ or OCF₃;

15 **k is 0, 1 or 2;**

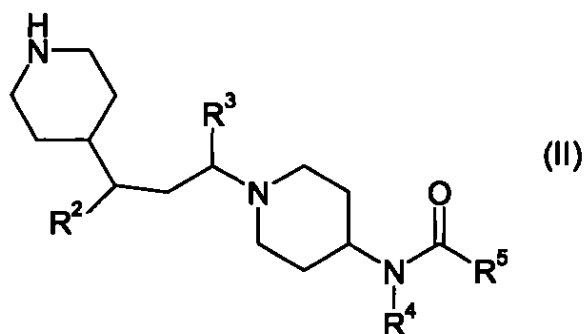
R⁶ is C₁₋₆ alkyl [optionally substituted by C₁₋₄ alkoxy, phenyl {which itself optionally substituted by halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, cyano, nitro, CF₃, OCF₃, (C₁₋₄ alkyl)C(O)NH, S(O)₂NH₂, C₁₋₄ alkylthio, S(O)(C₁₋₄ alkyl) or S(O)₂(C₁₋₄ alkyl)} or heteroaryl {which itself optionally substituted by halo, 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, tetrahydropyranyl, 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 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)},

R' is hydrogen, 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,

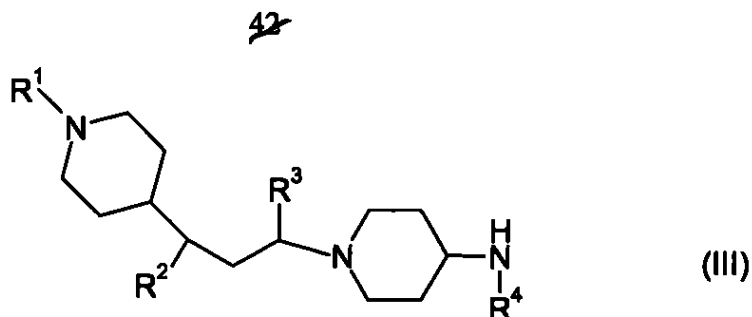
- C_{1-4} alkoxy, cyano, nitro, CF_3 , $(C_{1-4} \text{ alkyl})C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, C_{1-4} alkylthio, $S(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$ or $S(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$], C_{3-7} cycloalkyl, tetrahydropyranyl, phenyl {optionally substituted by halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, cyano, nitro, CF_3 , 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 $S(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$ } or 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 $S(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$ }; R^8 and R^9 are, independently, hydrogen or C_{1-4} alkyl, or together with a nitrogen or oxygen atom, may join to form a 5- or 6-membered ring which is optionally substituted with C_{1-4} alkyl, $C(O)H$ or $C(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$;
- R^{10} and R^{11} are, independently, hydrogen or C_{1-4} alkyl, or may 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); or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
2. A compound as claimed in claim 1 wherein R^1 is $S(O)_2R^6$.
 3. A compound as claimed in claim 1 or 2 wherein R^6 is C_{1-6} alkyl or C_{3-7} cycloalkyl.
 4. A compound as claimed in claim 1, 2 or 3 wherein R^2 is 3,5-difluorophenyl.
 5. A compound as claimed in claim 1, 2, 3 or 4 wherein R^3 is hydrogen.
 6. A compound as claimed in any one of the preceding claims wherein R^4 is ethyl or cyclopropyl.
 7. A compound as claimed in any one of the preceding claims wherein R^5 is phenyl(C_{1-2} alkyl or phenyl(C_{1-2} alkyl)NH, wherein the phenyl rings are substituted by $S(O)_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$.

41

- 8 A compound as claimed in any one of the preceding claims which is a pharmaceutically acceptable salt of a compound of formula (I).
9. A compound as claimed in any one of the preceding claims having the R absolute configuration at the carbon ^ identified above, wherein:
- 5 R^1 is $S(O)_2R^6$ [wherein R^6 is C_{1-4} alkyl];
 R^2 is 3,5-difluorophenyl;
 R^3 is hydrogen;
 R^4 is ethyl or cyclopropyl;
- 10 R^5 is phenyl(C_{1-2})alkyl or phenyl(C_{1-2} alkyl)NH wherein the phenyl rings are substituted by $S(O)_2(C_{1-4}$ alkyl);
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
10. A compound as claimed in any one of the preceding claims which is a fumarate or succinate salt of a compound of formula (I).
- 15
11. A process for preparing of a compound as claimed in claim 1, the process comprising:
- a. reacting a compound of formula (II):



- 20 wherein R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are as defined above, with, depending on the compound of formula (I) the invention it is desired to make:
- i) an acid of formula R^1CO_2H in the presence of a suitable coupling agent in the presence of a suitable base in a suitable solvent at room temperature; or,
- ii) an acid chloride of formula $R^1C(O)Cl$ or sulphonyl chloride of formula $R^1S(O)_2Cl$, in the presence of a suitable base in a suitable solvent at room temperature;
- 25
- b. coupling a compound of formula (III):

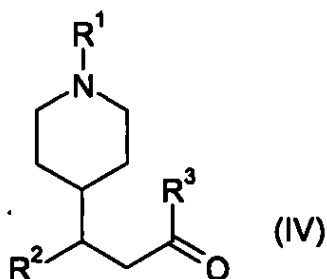
36
34

wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as defined above, with:

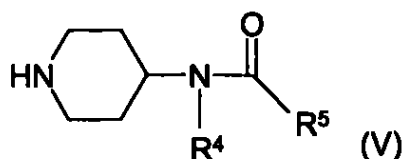
- i) an acid of formula R^5CO_2H in the presence of a suitable coupling agent in the presence of a suitable base in a suitable solvent at room temperature; or,
- ii) an acid chloride of formula $R^5C(O)Cl$, in the presence of a suitable base in a suitable solvent at room temperature.

5

- c. reductive amination of a compound of formula (IV):



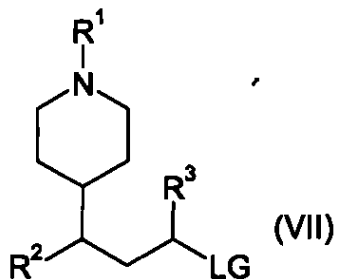
with a compound of formula (V):



10

in the presence of $NaBH(OAc)_3$ (wherein Ac is $C(O)CH_3$) and acetic acid, in a suitable solvent at room temperature; or,

- d. alkylation of a compound of formula (V) with a compound of formula (VII):



15

wherein R^1 , R^2 and R^3 are as defined above, and LG is a leaving group; in the presence of a suitable base in a suitable solvent at room temperature

36

35
37

15

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.

5 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.

10

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, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

37

26
38

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.

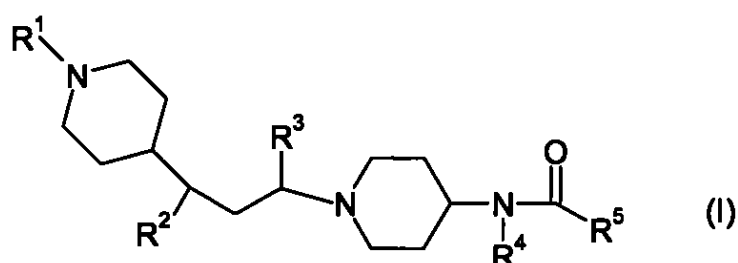
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

38

DERIVADOS DE PIPERIDINA NOVEDOSOS COMO MODULADORES DEL
RECEPTOR DE QUIMIOQUINA CCR5

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuestos de formula (I):



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

38
40

DERIVADOS DE PIPERIDINA NOVEDOSOS COMO MODULADORES DEL RECEPTOR DE QUIMIOQUINA CCR5

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.

Los derivados de piperidina farmacéuticamente activos están revelados en WO 03/042205. Los farmacéuticos necesitan estar biodisponibles y los compuestos de la presente invención muestran mejores niveles de biodisponibilidad, y mayor selectividad (por ejemplo actividad muscarínica reducida) que los compuestos de WO 03/042205.

Las quimioquinas son citocinas quimiotácticas que son liberadas por una amplia variedad de células para atraer macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos a sitios de inflamación y también juegan un papel en la maduración de las células del sistema inmune. Las quimioquinas juegan un papel importante en las respuestas inmune e inflamatoria de 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 familia creciente de proteínas de 8-14 kDa caracterizada por un motivo de cuatro cisternas 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). Estos se distinguen sobre la base de una inserción de amino ácido simple entre el par NH-próximo de residuos de cisteína y la similitud de secuencia.

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

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

40

2 38 42

(Reguladas a la Activación, T normales Expresadas y Secretadas), eotaxina y las proteínas 1α y 1β inflamatorias de macrófago (MIP- 1α y MIP- 1β).

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

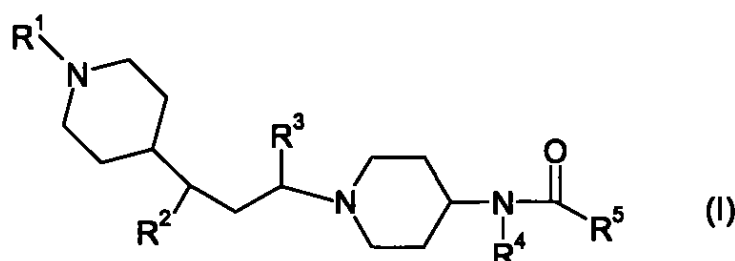
El receptor CCR5 está expresado en los linfocitos T, monocitos, macrófagos, células dendríticas, microglia y otros tipos de células. Estos detectan y responden a varias quimioquinas, principalmente "células T normales reguladas a la activación, expresadas y secretadas" (RANTES), proteínas inflamatorias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

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

CCR5 también es un co-receptor para el HIV-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 la internalización del receptor con un antagonista de CCR5 protege las células de la infección viral.

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

AA



en donde

R^1 es $S(O)_2R^6$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $C(O)R^7$ o $C(O)NHR^7$;

R^2 es 3,5-difluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo o 3-fluoro-5-clorofenilo;

R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^4 es hidrógeno, metilo, etilo, alilo o ciclopropilo;

R^5 es fenilalquilo(C_{1-2}) o fenil(alquilo C_{1-2})NH; en donde los anillos fenilo están opcionalmente sustituidos por halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $S(O)_k$ (alquilo C_{1-4}), $S(O)_2NR^8R^9$, $NHS(O)_2$ (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}), $C(O)N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $NHC(O)$ (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 ;

k es 0, 1 o 2,

R^6 es alquilo C_{1-6} [opcionalmente sustituido por alcoxi C_{1-4} , fenilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , (alquilo C_{1-4}) $C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquil C_{1-4} tio, $S(O)$ (alquilo C_{1-4}) o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4})} o heteroarilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , (alquilo C_{1-4}) $C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquil C_{1-4} tio, $S(O)$ (alquilo C_{1-4}) o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4})} o heteroarilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , (alquilo C_{1-4}) $C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquil C_{1-4} tio, $S(O)$ (alquilo C_{1-4}) o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4})} o heteroarilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , (alquilo C_{1-4}) $C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquil C_{1-4} tio, $S(O)$ (alquilo C_{1-4}) o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4})}]; cicloalquilo C_{3-7} , tetrahidropirranilo, fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , (alquilo C_{1-4}) $C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquil C_{1-4} tio, $S(O)$ (alquilo C_{1-4}) o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4})} o heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , (alquilo C_{1-4}) $C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquil C_{1-4} tio, $S(O)$ (alquilo C_{1-4}) o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4})}];

47/43

R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} [opcionalmente sustituido por halo (tal como fluoro), alcoxi C_{1-4} , 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}) $C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquil C_{1-4} tio, $S(O)$ (alquilo C_{1-4}) o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4})} o heteroarilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , (alquilo C_{1-4}) $C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquil C_{1-4} tio, $S(O)$ (alquilo C_{1-4}) o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4})}], cicloalquilo C_{3-7} , tetrahidropirano, fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , (alquilo C_{1-4}) $C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquil C_{1-4} tio, $S(O)$ (alquilo C_{1-4}) o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4})} o heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , (alquilo C_{1-4}) $C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquil C_{1-4} tio, $S(O)$ (alquilo C_{1-4}) o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4})}];

R^8 y R^9 son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o junto con un átomo de nitrógeno u oxígeno, puede unirse para formar un anillo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , $C(O)H$ o $C(O)$ (alquilo C_{1-4});

R^{10} y R^{11} son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o puede unirse para formar un anillo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} o fenilo (en donde el anillo fenilo está opcionalmente sustituido por halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi 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);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

Sales adecuadas incluyen sales de adición de ácido tales como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, succinato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluensulfonato.

43

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

Grupos y mitades alquilo son de cadena lineal o ramificada y son, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo o ter-butilo. Metilo es algunas veces abreviado a Me de aquí en adelante.

Fluoroalquilo incluye, por ejemplo, uno a seis, tal como uno a tres, átomos de fluor, y comprende, por ejemplo, un grupo CF₃. Fluoroalquilo es, por ejemplo, CHF₂, CH₂F, CF₃ o CH₂CF₃.

Cicloalquilo es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Fenil(alquil C₁₋₂)alquilo es, por ejemplo, bencilo, 1-(fenil)et-1-ilo o 1-(fenil)et-2-ilo.

Fenil(alquilo C₁₋₂)NH es, por ejemplo, bencilamino.

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

Cuando R^8 y R^9 junto con un átomo de nitrógeno u oxígeno, se unen para formar un anillo de 5 o 6 miembros, dicho anillo es, por ejemplo, un anillo piperazinilo o morfolinilo.

Cuando R^{10} y R^{11} se unen para formar un anillo de 5 o 6 miembros, el anillo formado es, por ejemplo, un anillo piperinilo.

En un aspecto particular, la presente invención provee un compuesto de la invención en donde R^6 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo alquilo C_{1-4} , tal como metilo) o cicloalquilo C_{3-7} (tal como ciclohexilo).

En un aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto de la invención en donde R^1 es $S(O)_2R^6$, en donde R^6 es como se definió anteriormente (por ejemplo R^6 es alquilo C_{1-4}). Por ejemplo R^1 es $S(O)_2CH_3$.

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la invención en donde R^2 es 3,5-difluorofenilo.

En aún otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la invención en donde R^3 es hidrógeno.

En un aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto de la invención en donde R^4 es etilo o ciclopropilo. En aún un aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto de formula (I) en donde R^4 es etilo.

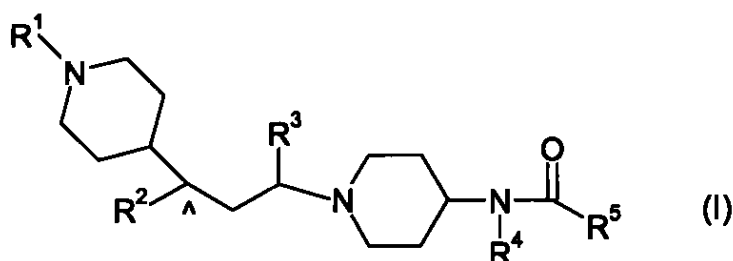
En aún un aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto de la invención en donde R^5 es fenilalquilo(C_{1-2}) (por ejemplo bencilo) o fenil(alquilo C_{1-2})NH (por ejemplo bencilamino); en donde los anillos fenilo están sustituidos (por ejemplo en la posición para) por $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}) (por ejemplo $S(O)_2CH_3$).

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la invención en donde R^5 es bencilo en donde el anillo fenilo está sustituido en la posición para por $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}) (por ejemplo $S(O)_2CH_3$).

246

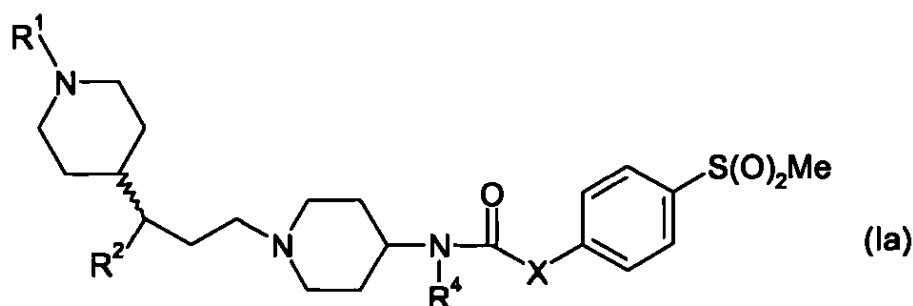
En aún otro aspecto, la presente invención provee una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención, por ejemplo una sal de clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, succinato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluensulfonato de un compuesto de la invención (tal como una sal de fumarato o succinato).

El carbono marcado $\wedge$ en la representación de la formula (I) mostrada a continuación:



es siempre quiral y tiene, por ejemplo, la configuración absoluta R. Así, en otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la invención que tiene la configuración absoluta R en el carbono $\wedge$ identificado anteriormente. En aún otro aspecto, la presente invención provee una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención que tiene la configuración absoluta R en el carbono $\wedge$ identificado anteriormente.

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



en donde R^1 , R^2 y R^4 son como se definieron anteriormente, y X es CH_2 o $NHCH_2$. En un aspecto adicional, la presente invención provee una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de formula (Ia) en donde R^1 , R^2 y R^4 son como se definieron anteriormente, y X es CH_2 o $NHCH_2$.

45

2-45
47

En un aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto de formula (I) que tiene la configuración absoluta R en el carbono [^] identificado anteriormente, en donde:

R¹ es S(O)₂R⁶ [en donde R⁶ es como se definió anteriormente (por ejemplo R⁶ es alquilo C₁₋₄, tal como metilo)];

R² es 3,5-difluorofenilo;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es etilo o ciclopropilo [por ejemplo R⁴ es etilo];

R⁵ es fenilalquilo(C₁₋₂) o fenil(alquilo C₁₋₂)NH en donde los anillos fenilo están sustituidos (por ejemplo en la posición para) por S(O)₂(alquilo C₁₋₄) (por ejemplo S(O)₂CH₃) [por ejemplo R⁵ es bencilo en donde el anillo fenilo está sustituido en la posición para por S(O)₂(alquilo C₁₋₄) (por ejemplo S(O)₂CH₃)];

o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de formula (I) [por ejemplo una sal de clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, succinato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluensulfonato (tal como sal de fumarato o succinato)].

En aún un aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto de formula (Ia) que tiene la configuración absoluta R en el carbono [^] identificado anteriormente, en donde:

R¹ es S(O)₂R⁶ [en donde R⁶ es como se definió anteriormente (por ejemplo R⁶ es alquilo C₁₋₄, tal como metilo)];

R² es 3,5-difluorofenilo;

R⁴ es etilo o ciclopropilo [por ejemplo R⁴ es etilo];

X es CH₂ o NHCH₂ [por ejemplo X es CH₂];

47

46
48

o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de formula (Ia) [por ejemplo una sal de clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, succinato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluensulfonato (tal como una sal de fumarato o succinato)].

En otro aspecto, la presente invención provee el compuesto:

N-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-*N*-etil-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-acetamida;

La sal de succinato de *N*-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-*N*-etil-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acetamida;

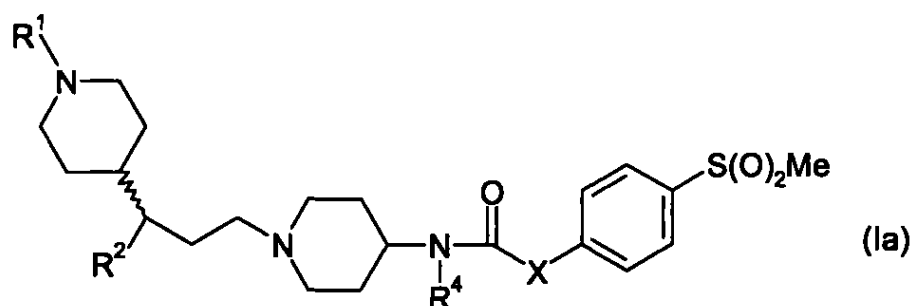
La sal de fumarato de *N*-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-*N*-etil-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acetamida; o,

N-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-*N*-etil-2-[3-(metilsulfonil)fenil]acetamida.

Los compuestos listados en la Tabla I ilustran la invención.

TABLA I

La Tabla I comprende compuestos de formula (Ia).



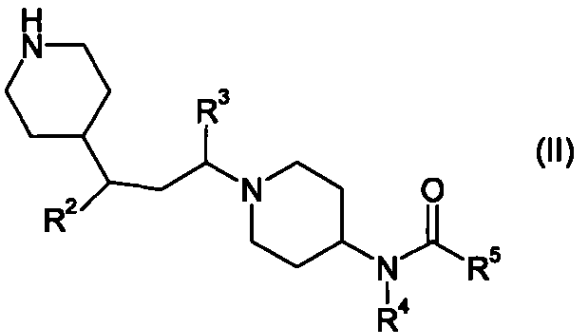
48

Compuesto No.	Estereo-química	R ¹	R ²	R ⁴	X
1	R	metanosulfonilo	3,5-difluorofenilo	etilo	CH ₂
2	R	metanosulfonilo	3,5-difluorofenilo	etilo	NHCH ₂
3	R	metanosulfonilo	3-CF ₃ -fenilo	etilo	CH ₂
4	R	metanosulfonilo	3,5-difluorofenilo	ciclopropilo	CH ₂
5	R	metanosulfonilo	3-fluoro-5-clorofenilo	etilo	CH ₂
6	R	metanosulfonilo	3-fluorofenilo	etilo	CH ₂

En un aspecto adicional, la invención provee cada compuesto individual listado en la Tabla I.

Los compuestos de la invención se pueden preparar usando o modificando las metodologías de preparación, Métodos, Esquemas o Ejemplos de WO 03/042205.

Así, un compuesto de la invención se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (II):



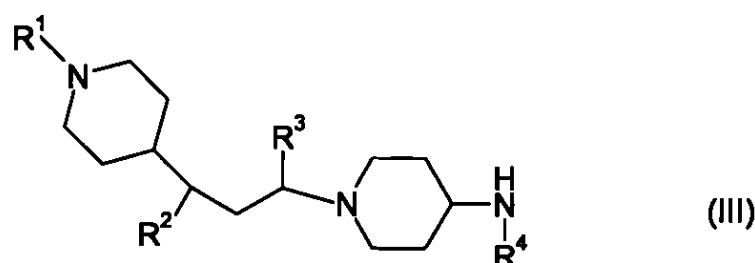
en donde R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definieron anteriormente, con, dependiendo del compuesto de la invención que se desea hacer:

- a. un ácido de formula R¹CO₂H en la presencia de un agente de acoplamiento adecuado (por ejemplo PyBrOP [hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidin-fosfonio] o HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio]) en la presencia de una base adecuada (tal como tri(alquil C₁₋₆)amina, por ejemplo diisopropiletilamina) en un solvente adecuado (por ejemplo N-

metilpirrolidinona o un solvente clorado, tal como diclorometano) a temperatura ambiente (por ejemplo 10-30°C); o,

- b. un cloruro ácido de formula $R^1C(O)Cl$ o cloruro de sulfonilo de formula $R^1S(O)_2Cl$, en la presencia de una base adecuada (tal como una tri(alquil C_{1-6})amina, por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina) en un solvente adecuado (por ejemplo un solvente clorado, tal como diclorometano) a temperatura ambiente (por ejemplo 10-30°C).

Alternativamente, un compuesto de la invención se puede preparar acoplando un compuesto de formula (III):

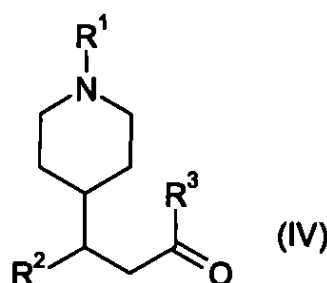


en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definió anteriormente, con:

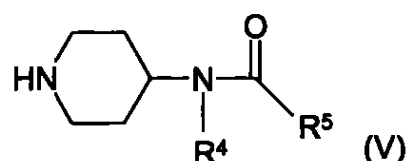
- a) un ácido de formula R^5CO_2H en la presencia de un agente de acoplamiento adecuado (por ejemplo PyBrOP o HATU) en la presencia de una base adecuada (tal como tri(alquil C_{1-6})amina, por ejemplo diisopropiletilamina) en un solvente adecuado (por ejemplo *N*-metilpirrolidinona o un solvente clorado, tal como diclorometano) a temperatura ambiente (por ejemplo 10-30°C); o,
- b) un cloruro ácido de formula $R^5C(O)Cl$, en la presencia de una base adecuada (tal como tri(alquil C_{1-6})amina, por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina) en un solvente adecuado (por ejemplo, un solvente clorado, tal como diclorometano) a temperatura ambiente (por ejemplo 10-30°C).

Un compuesto de la invención se puede preparar mediante aminación reductiva de un compuesto de formula (IV):

12 49
51

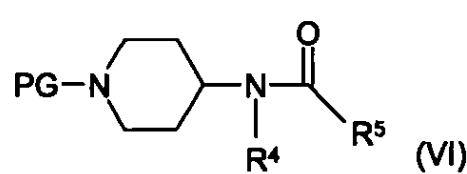


con un compuesto de formula (V):



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_{1-8} , por ejemplo etanol) a temperatura ambiente (por ejemplo $10-30^\circ\text{C}$).

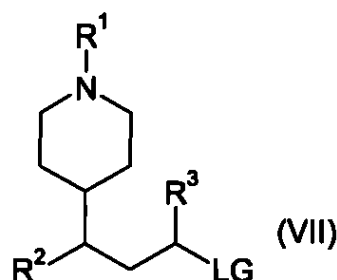
Un compuesto de formula (V) se puede preparar mediante la remoción del grupo protector (PG) de un compuesto de formula (VI). Por ejemplo, cuando PG es benciloxilocarbonilo o bencilo, la remoción se puede efectuar mediante hidrogenación (por ejemplo hidrógeno en la presencia de catalizador de paladio sobre carbono); cuando PG es *ter*-butiloxicarbonilo, la remoción se puede efectuar mediante el tratamiento con ácido (tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético).



Un compuesto de la invención también se puede preparar mediante la alquilación de un compuesto de formula (V) con un compuesto de formula (VII):

54

15 5b 52



en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definió anteriormente, y LG es un grupo saliente (tal como haluro, mesilato, tosilato o triflato); en la presencia de una base adecuada (tal como carbonato de potasio o una amina terciaria (por ejemplo base de Hünig o trietilamina)) en un solvente adecuado (tal como acetonitrilo o THF) a temperatura ambiente (por ejemplo 10-30°C). Los compuestos de formula (VII) se pueden preparar mediante métodos descritos, o por adaptación de rutina de los métodos descritos en la patente o la literatura científica.

En los procesos descritos, los grupos protectores adecuados y los detalles de los procesos para agregar o remover tales grupos, se pueden encontrar en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª Edición (1999) de Greene y Wuts.

Los materiales de partida para estos procesos están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante los métodos de la literatura, adaptando los métodos de la literatura o siguiendo o la revelación de WO 03/042205

En aún un aspecto adicional, la invención provee procesos para preparar los compuestos de formula (I) o (Ia). Muchos de los intermediarios en los procesos son novedosos y estos se proveen como características adicionales de la invención.

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar en el tratamiento de:

1. tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías aéreas incluyendo: asma, incluyendo asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por ejercicio, inducida por fármaco (incluyendo inducida

52

por aspirina y NSAID) y asma inducida por el polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las severidades, y otras causas de hiperrespuesta de las vías aéreas; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasis; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis hipersensible; fibrosis de pulmón, incluyendo alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica la terapia anti-neoplásica e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones por hongos; complicaciones de trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva incluyendo el tratamiento de tos crónica asociada con condiciones inflamatorias y secretoras de las vías aéreas, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica incluyendo rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluyendo el resfriado común, e infección debida al virus sincitial respiratorio, influenza, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus;

2. hueso y articulaciones: artritis asociadas con o que incluyen osteoartritis/osteoartrosis, tanto primaria y secundaria a, por ejemplo, displasia de cadera congénita; espondilitis cervical y lumbar, y dolor de espalda baja y cuello; artritis reumatoide y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas incluyendo espondilitis anquilosante, artritis soriática, artritis reactiva y espondiloartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infección y trastornos de los huesos tales como tuberculosis, incluyendo enfermedad de Potts y síndrome de Poncet; sinovitis cristal inducida aguda y crónica incluyendo gota urato, enfermedad de deposición de pirofosfato de calcio, y tendón relacionado con apatita de calcio, inflamación bursal y sinovial; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y escleroderma limitado; lupus eritematoso sistémico, enfermedad de tejido conectivo mezclado, y enfermedad de tejido conectivo no diferenciado; miopatías inflamatorias incluyendo dermatomiositis y polimiositis; polimialgia reumática, artritis juvenil incluyendo artritis inflamatorias idiopáticas de cualquier distribución de articulación y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis incluyendo arteritis

de célula gigante, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nudosa, poliarteritis microscópica, y vasculitidas asociadas con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor de espalda bajo; fiebre Mediterranea Familiar, síndrome de Muckle-Wells, y fiebre mediterránea Familiar, enfermedad de Kikuchi; artalgias inducidas por fármaco, tendinitidas, y miopatías;

3. dolor y remodelamiento de tejido conectivo de trastornos musculoesqueléticos debido a lesión [por ejemplo lesión deportiva] o enfermedad: artitidas (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía cristal), otras enfermedades de articulaciones (tal como degeneración de disco intervertebral o degeneración de articulación temporomandibular), enfermedad de remodelamiento del hueso (tal como osteoporosis, enfermedad de Paget u osteonecrosis), policondritis, escleroderma, trastorno de tejido conectivo mezclado, espondiloartropatías o enfermedad periodontal (tal como periodontitis);

4. piel: soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad del tipo retardado; fito- y fotodermatitis; dermatitis seborréica, dermatitis herpetiforme, planus de lichen, lichen esclerosa y atrófica, pioderma gangrenosa, sarcoide de piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermólisis ampollar, urticaria, angioderma, vasculitidas, eritemas tóxicos, eosinofilias cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino; síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme, celulitis tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos; cáncer de piel diferente a melanoma y otras lesiones displásticas; desordenes inducidos por fármacos incluyendo erupciones fijadas por fármaco;

5. ojos: blefaritis; conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis alérgica perenne y vernal; iritis, uveitis anterior y posterior; coroiditis; desordenes autoinmunes, degenerativos o inflamatorios que afectan la retina, oftalmatitis incluyendo oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones incluyendo virales, de hongos y bacterianas;

6. tracto gastrointestinal: glositis, gingivitis, periodontitis, esofagitis, incluyendo reflujo; gastroenteritis eosinofílica; mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis incluyendo colitis ulcerativa, proctitis, pruritos ani; enfermedad de Coeliac, síndrome de intestino irritable; y alergias relacionadas con los alimentos que pueden tener efectos remotos desde el intestino (por ejemplo, migraña, rinitis o eccema);
7. abdominal: hepatitis, incluyendo autoinmune, alcohólica y viral; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis aguda y crónica;
8. genitourinario: nefritis incluyendo intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluyendo cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvo-vaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto masculina como femenina);
9. rechazo de aloinjerto: agudo o crónico, seguido por ejemplo, de trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea, o seguido de transfusión de sangre; o injerto crónico versus enfermedad de hospedero;
10. SNC: enfermedad de Alzheimer y otros trastornos de demencia incluyendo CJD y nvCJD; amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes de desmielinación; arterosclerosis cerebral y vasculitis; arteritis temporal, miastenia grave; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, ya sea de origen central o periférico) incluyendo dolor visceral, dolor de cabeza, migraña, neuralgia trigeminal, dolor facial atípico, dolor de articulación y hueso, dolor que aparece por cáncer e invasión de tumor, síndromes de dolor neuropático, incluyendo diabético, post-herpético, y neuropatías asociadas con el VIH, neurosarcooidosis, complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunes;
11. Otros trastornos autoinmunes y alérgicos incluyendo tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopenia idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome de antifosfolípido;

17 54 56

12. Otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico, incluyendo síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sezary, y síndromes paraneoplásicos;

13. Cardiovascular: arterosclerosis que afecta la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis; cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunes incluyendo sarcoide del miocardio; lesiones por reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis y aortitis incluyendo infecciosa (e.g., sífilítica); vasculitis; trastornos de las venas próximas y periféricas incluyendo flebitis y trombosis, incluyendo trombosis de vena profunda y complicaciones de venas varicosas;

14. oncología: tratamiento de cánceres comunes incluyendo de próstata, seno, ovario, pancreático, intestino y colon, estómago, piel y tumores cerebrales, y malignidades que afectan la médula espinal (incluyendo las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma de Hodgking o diferente de Hodgkin; incluyendo la prevención y tratamiento de enfermedad metastásica y recurrencias de tumor; y síndromes paraneoplásicos; o

15. tracto gastrointestinal: enfermedad de Coeliac, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, colitis microscópica, colitis indeterminada, trastorno de intestino irritable; síndrome de intestino irritable, diarrea no inflamatoria, alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos remotos desde el intestino, e.g., migraña, rinitis y eccema;

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

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 mediadas inmunológicamente (incluyendo rechazo de órganos o tejidos trasplantados y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)).

56

Los compuestos de la presente invención también son de valor para inhibir la entrada de virus (tal como el virus de inmunodeficiencia humana (HIV)) en células objetivo, por lo tanto, son de valor en la prevención de la infección por virus (tal como VIH), el tratamiento de la infección por virus (sal 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 un compuesto de la formula (I) o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de un animal de sangre caliente (tal como el hombre) mediante terapia (incluyendo profilaxis).

De acuerdo con una característica adicional de la presente invención, se provee un método para modular la actividad del receptor de quimioquina (por ejemplo la 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 formula (I) o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un medicamento, por ejemplo un medicamento para el tratamiento del rechazo de trasplante, enfermedad respiratoria, soriasis o artritis reumatoide (por ejemplo artritis reumatoide). [Enfermedad respiratoria es, por ejemplo, COPD, asma {tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o asma del polvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardía o hiper-respuesta de las vías aéreas)} o rinitis {rinitis aguda, alérgica, atrópica o rinitis crónica incluyendo rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca o rinitis medicamentosa; rinitis membranosa incluyendo cuprosa, fibrinosa o rinitis pseudomembranosa o rinitis escrufulosa; rinitis estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno) o rinitis vasomotora }; y es particularmente asma o rinitis].

En otro aspecto, la presente invención provee el uso de un compuesto de la formula (I) o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en a fabricación de un medicamento para uso en terapia (por ejemplo

modulando la actividad del receptor de quimioquina (por ejemplo la actividad del receptor CCR5 (tal como artritis reumatoide)) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre).

La invención también provee un compuesto de la formula (I) o (Ia), 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 formula (I) o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia (por ejemplo modulando la actividad del receptor de quimioquina (por ejemplo la actividad del receptor CCR5 (por ejemplo artritis reumatoide)) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre).

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

1. tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías aéreas incluyendo: asma, incluyendo asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por ejercicio, inducida por fármaco (incluyendo inducida por aspirina y NSAID) y asma inducida por el polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las severidades, y otras causas de hiperrespuesta de las vías aéreas; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasis; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis hipersensible; fibrosis de pulmón, incluyendo alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica la terapia anti-neoplásica e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones por hongos; complicaciones de trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva incluyendo el tratamiento de tos crónica asociada con condiciones inflamatorias y secretoras de las vías aéreas, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica incluyendo rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis

alérgica perenne y estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluyendo el resfriado común, e infección debida al virus sincitial respiratorio, influenza, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus;

2. hueso y articulaciones: artritis asociadas con o que incluyen osteoartritis/osteoartrosis, tanto primaria y secundaria a, por ejemplo, displasia de cadera congénita; espondilitis cervical y lumbar, y dolor de espalda baja y cuello; artritis reumatoide y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas incluyendo espondilitis anquilosante, artritis soriática, artritis reactiva y espondiloartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infección y trastornos de los huesos tales como tuberculosis, incluyendo enfermedad de Potts y síndrome de Poncet; sinovitis cristal inducida aguda y crónica incluyendo gota urato, enfermedad de deposición de pirofosfato de calcio, y tendón relacionado con apatita de calcio, inflamación bursal y sinovial; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y escleroderma limitado; lupus eritematoso sistémico, enfermedad de tejido conectivo mezclado, y enfermedad de tejido conectivo no diferenciado; miopatías inflamatorias incluyendo dermatomiositis y polimiositis; polimialgia reumática; artritis juvenil incluyendo artritis inflamatorias idiopáticas de cualquier distribución de articulación y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis incluyendo arteritis de célula gigante, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nudosa, poliarteritis microscópica, y vasculitis asociadas con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor de espalda bajo; fiebre Mediterranea Familiar, síndrome de Muckle-Wells, y fiebre mediterránea Familiar, enfermedad de Kikuchi; artalgias inducidas por fármaco, tendinitis, y miopatías;

3. dolor y remodelamiento de tejido conectivo de trastornos musculoesqueléticos debido a lesión [por ejemplo lesión deportiva] o enfermedad: artritis (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía cristal), otras enfermedades de articulaciones (tal como degeneración de disco intervertebral o degeneración de articulación temporomandibular), enfermedad de remodelamiento del hueso (tal como osteoporosis, enfermedad de Paget u osteonecrosis), policondritis,

escleroderma, trastorno de tejido conectivo mezclado, espondiloartropatías o enfermedad periodontal (tal como periodontitis);

4. piel: soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad del tipo retardado; fito- y fotodermatitis; dermatitis seborréica, dermatitis herpetiforme, planus de linchen, lichen esclerosa y atrófica, pioderma gangrenosa, sarcoide de piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermólisis ampollar, urticaria, angioderma, vasculitidas, eritemas tóxicos, eosinofilias cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino; síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme, celulitis tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos; cáncer de piel diferente a melanoma y otras lesiones displásticas; desordenes inducidos por fármacos incluyendo erupciones fijadas por fármaco;

5. ojos: blefaritis; conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis alérgica perenne y vernal; iritis, uveítis anterior y posterior; coroiditis; desordenes autoinmunes, degenerativos o inflamatorios que afectan la retina, oftalmitis incluyendo oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones incluyendo virales, de hongos y bacterianas;

6. tracto gastrointestinal: glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, incluyendo reflujo; gastroenteritis eosinofílica; mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis incluyendo colitis ulcerativa, proctitis, pruritos ani; enfermedad de Coeliac, síndrome de intestino irritable; y alergias relacionadas con los alimentos que pueden tener efectos remotos desde el intestino (por ejemplo, migraña, rinitis o eccema);

7. abdominal: hepatitis, including autoinmune, alcohólica y viral; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis aguda y crónica;

8. genitourinario: nefritis incluyendo intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluyendo cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvo-vaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto masculina como femenina);

9. rechazo de aloinjerto: agudo o crónico, seguido por ejemplo, de trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea, o seguido de transfusión de sangre; o injerto crónico versus enfermedad de hospedero;

10. SNC: enfermedad de Alzheimer y otros trastornos de demencia incluyendo CJD y nvCJD; amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes de desmielinación; arterosclerosis cerebral y vasculitis; arteritis temporal, miastenia grave; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, ya sea de origen central o periférico) incluyendo dolor visceral, dolor de cabeza, migraña, neuralgia trigeminal, dolor facial atípico, dolor de articulación y hueso, dolor que aparece por cáncer e invasión de tumor, síndromes de dolor neuropático, incluyendo diabético, post-herpético, y neuropatías asociadas con el VIH, neurosarcoidosis, complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunes;

11. Otros trastornos autoinmunes y alérgicos incluyendo tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopenia idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome de antifosfolípido;

12. Otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico, incluyendo síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sezary, y síndromes paraneoplásicos;

13. cardiovascular: arterosclerosis que afecta la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis; cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunes incluyendo sarcoide del miocardio; lesiones por reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis y aortitis incluyendo infecciosa (e.g., sífilítica); vasculitidas; trastornos de las venas próximas y periféricas incluyendo flebitis y trombosis, incluyendo trombosis de vena profunda y complicaciones de venas varicosas

14. oncología: tratamiento de cánceres comunes incluyendo de próstata, seno, ovario, pancreático, intestino y colon, estómago, piel y tumores cerebrales, y malignidades que afectan la médula espinal (incluyendo las

leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma de Hodgking o diferente de Hodgkin; incluyendo la prevención y tratamiento de enfermedad metastásica y recurrencias de tumor; y síndromes paraneoplásticos; o

15. tracto gastrointestinal: enfermedad de Coeliac, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, colitis microscópica, colitis indeterminada, trastorno de intestino irritable; síndrome de intestino irritable, diarrea no inflamatoria, alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos remotos desde el intestino, e.g., migraña, rinitis y eccema;

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

En otro aspecto, la invención provee además el uso de un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de:

- (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, o asma del polvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardía o hiper-respuesta de las vías aéreas)); bronquitis {tal como bronquitis eosinófila }; rinitis aguda, alérgica, atrópica o rinitis crónica incluyendo rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca o rinitis medicamentosa; rinitis membranosa incluyendo cuprosa, fibrinosa o rinitis pseudomembranosa o rinitis escrofulosa; rinitis estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno) o rinitis vasomotora; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; poliposis nasal; pulmón fibroide o neumonía intersticial idiopática;
- (2) (hueso y articulaciones) artridas incluyendo reumáticas, infecciosas, autoinmunes, espondiloartropatías seronegativas (tal como espondilitis anquilosante, artritis soriática o enfermedad Reiter), enfermedad de Behçet, síndrome de Sjogren o esclerosis sistémica;

24 6A
63

- (3) (piel y ojos) soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras permitidas eccematosas, dermatitis seborréica, Planus de Lichen, pénfigo, pénfigo ampollar, epidermólisis ampollar, urticaria, angiodermas, vasculitidas eritemas, eosinofilias cutáneas, uveítis, Alopecia areata o conjuntivitis vernal;
- (4) (tracto gastrointestinal) enfermedad de Coeliac, proctilis, gastro-enteritis eosinofilica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad de intestino irritable o alergias relacionadas con alimentos que tienen efectos remotos desde el intestino (por ejemplo migraña, rinitis o eccema);
- (5) (rechazo de aloinjerto) agudo o crónico, seguido por ejemplo, de transplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea; o injerto crónico versus enfermedad de hospedero; y/o
- (6) (otros tejidos y enfermedades) enfermedad de Alzheimer, esclerosis multiple, 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, eosinofilia fascitis, síndrome de hiper IgE, lepra (tal como lepra lepromatosa), enfermedad periodontal, síndrome de Sezary, púrpura trombocitopenia idiopática o trastornos del ciclo menstrual;

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

La presente invención provee además un método de tratamiento de un estado de enfermedad mediado por quimioquina (por ejemplo un estado de enfermedad mediado por CCR5) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de formula (I) o (Ia), 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 animal de sangre caliente, tal como el hombre, en particular modulando la

63

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.

Por lo tanto, en otro aspecto la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o (Ia), 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 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 basados en la composición total.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar de manera estándar para la condición de enfermedad que se desea tratar, por ejemplo mediante administración tópica (tal como al pulmón y/o las 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, (lípidos) emulsiones, polvos dispersables, supositorios, ungüentos, cremas, gotas y soluciones o suspensiones acuosas u oleosas inyectables estériles.

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

28 63 65

composición es administrada 1 a 4 veces por día. La dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular puede ser dada mediante una inyección de bolo. Alternativamente, la dosis intravenosa puede ser administrada mediante infusión continua durante un período de tiempo. Alternativamente, cada paciente recibirá una dosis oral diaria que es aproximadamente equivalente a la dosis parenteral diaria, la composición es administrada 1 a 4 veces por día.

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

(a)

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

(b)

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

(c)

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

65

27 64
66

Estearato de magnesio	1.0
-----------------------	-----

(d)

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

(e)

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

Se pueden usar amortiguadores, cosolventes farmacéuticamente aceptables tales como polietilen glicol, polipropilen glicol, glicerol o etanol o agentes complejantes tales como hidroxil-propil β -ciclodextrina para ayudar la formulación.

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

La invención se relaciona además con una terapia de combinación en donde un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica o formulación que comprende un compuesto de la invención, es administrado concurrentemente o secuencialmente o como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las condiciones listadas.

En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias tales como (pero sin restringirse a) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), soriasis, y

66

enfermedad inflamatoria del intestino, los compuestos de la invención pueden ser combinados con los agentes listados a continuación.

Agentes anti-inflamatorios no esteroideos (de aquí en adelante NSAIDs) incluyendo inhibidores de la ciclo-oxigenasa COX-1 / COX-2 no selectivos ya sea aplicados tópicamente o sistémicamente (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tal como aspirina); inhibidores de COX-2 selectivos (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); donadores de ciclo-oxigenasa que inhibe óxido nítrico (CINODs); glucocorticoesteroides (ya sea administrados mediante rutas tópica, oral, intramuscular, intravenosa, o intra-articular); metotrexato; leflunomida; hidroxiclороquina; d-penicilamina; auranofina u otras preparaciones parenterales o de oro oral; analgésicos, diacereina; terapias intra-articulares tales como derivados de ácido hialurónico; y suplementos nutricionales tales como glucosamina.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo, junto con una citocina o agonista o antagonista de la función de citocina, (incluyendo agentes que actúan sobre las rutas de señalización de citocina tales como moduladores del sistema SOCS) incluyendo alfa-, beta-, y gama-interferonas; factor de crecimiento del tipo insulina tipo I (IGF-1); interleucinas (IL) incluyendo IL1 a 17, y antagonistas o inhibidores de interleucina tales como anakinra; inhibidores del factor alfa de necrosis de tumor (TNF- α) tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo infliximab; adalimumab, y CDP-870) y antagonistas del receptor TNF incluyendo moléculas de inmunoglobulina (tales como etanercept) y agentes de bajo peso molecular tales como pentoxifilolína.

Adicionalmente, la invención se relaciona con una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un anticuerpo monoclonal que marca linfocitos B

(tal como CD20 (rituximab), MRA- α LI6R y Linfocitos T, CTLA4-Ig, HuMax II-15).

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un modulador de la función del receptor de quimioquina tal como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un inhibidor de la metaloproteasa de matriz (MMPs), i.e., las estromelisinas, las colagenasas, y las gelatinasas, así como agrecanasa; por ejemplo 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) y MMP-9 y MMP-12, incluyendo agentes tales como doxiciclina.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la síntesis de leucotrieno, inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína que activa 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como; zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; un N-(5-sustituido)-tiofeno-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-ter-butilfenolhidrazonas; metoxitetrahidropiranos tales como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto de piridinil-sustituido 2-cianonaftaleno tal como L-739,010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746,530; o un compuesto de indol o quinolina tal como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

La presente invención se relaciona además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista del receptor para leucotrienos (LT) B₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄, seleccionado del grupo que consiste de fenotiazin-3-1s tal como L-651,392; compuestos de amidino tal como CGS-25019c; benzoxalaminas tal

30 67
69

como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) tal como una metilxantina incluyendo teofilolina y aminofilolina; un inhibidote de la isoenzima PDE selectivo incluyendo un inhibidor de PDE4, un inhibidor de la isoforma PDE4D, o un inhibidor de PDE5.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista del receptor tipo 1 de histamina tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, o mizolastina; aplicadas oralmente, tópicamente o parenteralmente.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de bomba de protón (tal como omeprazol) o un antagonista del receptor tipo 2 de histamina gastroprotector.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista del receptor tipo 4 de histamina.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente simpatomimético vasoconstrictor del agonista del adenoreceptor alfa-1/alfa-2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazoline, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina o clorhidrato de etilnorepinefrina.

67

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y agentes anticolinérgicos incluyendo antagonistas del receptor muscarínico (M1, M2, y M3) tal como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipatropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agonista del adrenoceptor beta (incluyendo los subtipos 1-4 del receptor beta) tal como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, o pirbuterol, o un enantiómero quiral del mismo.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cromona, tal como cromoglicato de sodio o nedocromil sodio.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un glucocorticoide, tal como flunisolida, triamcinolona acetona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un agente que modula un receptor de hormona tal como PPARs.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una inmunoglobulina (Ig) o preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función Ig tal como anti-IgE (por ejemplo omalizumab).

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, y otro agente anti-inflamatorio aplicado sistémica o tópicamente, tal como talidomida o un derivado del mismo, un retinoide, dextran o calcipotriol.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina tales como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida, y olsalazina; y agentes inmunomoduladores tales como las tiopurinas, y corticoesteroides tales como budesonida

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente antibacteriano tal como un derivado de penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglicósido inhalado; un agente antiviral incluyendo aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirin, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de la proteasa tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir; un inhibidor de la transcriptasa reversa nucleósido tal como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido tal como nevirapina o efavirenz.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente cardiovascular tal como un bloqueador del canal de calcio, un bloqueador del adrenoreceptor beta, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de angiotensina-2; un agente reductor de lípido tal como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de células de sangre tal como pentoxifilolína; trombolítico, o un anticoagulante tal como un inhibidor de la agregación de plaqueta.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente del SNC tal como un antidepresivo (tal como sertralina), un fármaco anti-Parkinsoniano (tal como deprenilo, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor de MAOB tal como selegina y rasagilina, un

inhibidor de comP tal como tasmar, un inhibidor de A-2, un inhibidor de la recaptación de dopamina, un antagonista de NMDA, un agonista de nicotina, un agonista de dopamina o un inhibidor de la óxido nítrico sintasa neuronal), o un fármaco anti-Alzheimer tal como donepezil, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de COX-2, propentofilolína o metrifonato.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, tal como un analgésico que actúa centralmente o periféricamente (por ejemplo un opioide o derivado del mismo), carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio, amitriptilina u otros agentes anti-depresivos, paracetamol, o un agente anti-inflamatorio no esteroideal.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente anestésico local aplicado parenteralmente o típicamente (incluyendo inhalado) tal como lignocaina o un derivado de la misma.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede usar en combinación con un agente anti-osteoporosis incluyendo un agente hormonal tal como raloxifeno, o a bifosfonato, tal como alendronato.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un: (i) inhibidor de triptasa; (ii) antagonista del factor de activación de plaqueta (PAF); (iii) inhibidor de la enzima convertidora de interleucina (ICE); (iv) inhibidor de IMPDH; (v) inhibidores de molécula de adhesión que incluye antagonista de VLA-4; (vi) catepsina; (vii) inhibidor de quinasa tal como un inhibidor de la tirosina quinasa (tal como Btk, Itk, Jak o MAP, por ejemplo Gefitinib o mesilato de Imatinib), una serina/treonina quinasa (tal como un inhibidor de MAP quinasa tal como p38, JNK, proteína quinasa A, B o C, o IKK), o una quinasa involucrada en la regulación del ciclo celular (tal como quinasa dependiente de cilina); (viii) inhibidor de deshidrogenasa fosfato glucosa-6; (ix) antagonista del receptor quin-

B.sub1. y B.sub2.; (x) agente anti-gota, e.g., colcicina; (xi) inhibidor de oxidasa xantina, e.g., alopurinol; (xii) agente uricosúrico, por ejemplo, probenecida, sulfinpirazona o benzbromarona; (xiii) secretagogo de hormona de crecimiento; (xiv) factor de crecimiento de transformación (TGF β); (xv) factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGF); (xvi) factor de crecimiento de fibroblasto, por ejemplo, factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF); (xvii) factor de estimulación de colonia macrófaga de granulocito (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) antagonista del receptor de taquicinina NK.sub1. y NK.sub3., tal como NKP-608C; SB-233412 (talnetant); o D-4418; (xx) inhibidor de elastasa tal como UT-77 o ZD-0892; (xxi) inhibidor de enzima convertidora de TNF-alfa (TACE), (xxii) inhibidor inducido de sintasa de óxido nítrico (iNOS); (xxiii) molécula homóloga de receptor quimioattractor expresada en las células TH2 (tal como un antagonista de CRTH2); (xxiv) inhibidor de P38; (xxv) agente modulador de la función de los receptores tipo Toll (TLR); (xxvi) agente modulador de la actividad de los receptores purinérgicos tal como P2X7; o (xxvii) inhibidor de la activación del factor de transcripción tal como NF κ B, API, o STATS.

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se pueden usar en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento del cáncer, por ejemplo agentes adecuados incluyen:

- (i) un fármaco antiproliferativo/antineoplástico o una combinación de estos, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalan, clorambucil, busulfan o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo un antifolato tal como una fluoropirimidina como 5-fluorouracilo o tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumor (por ejemplo una antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); un agente antimitótico (por ejemplo un alcaloide vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, o un taxoide como taxol o taxotero); o un inhibidor de topoisomerasa (por ejemplo una

epipodofilolotoxina como etoposida, teniposida, amsacrina, topotecan o una camptotecina);

- (ii) un agente citoestático tal como un antiestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador descendente del receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista de LHRH o agonista de LHRH (por ejemplo goserelin, leuprorelin o buserelin), un progestógeno (por ejemplo acetato de megestrol), un inhibidor de aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de la 5 α -reductasa como finasterida;
- (iii) un agente que inhibe la invasión de célula de cáncer (por ejemplo un inhibidor de metaloproteínasa como marimastat o un inhibidor de la función del receptor activador de uroquinasa plasminógena);
- (iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab, o el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), un inhibidor de farnesil transferasa, un inhibidor de tirosina quinasa o un inhibidor de serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo un inhibidor de la familia EGFR de tirosina quinase tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinpropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinpropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de plaqueta o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento hepatocito;
- (v) un agente antiangiogénico tales como el que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial, (por ejemplo el anticuerpo bevacizumab del factor de crecimiento celular endotelial anti-vascular, un compuesto revelado en WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) o un compuesto que trabajan mediante

otro mecanismo (por ejemplo linomida, un inhibidor de la función integrina $\alpha v \beta 3$ o una angioestatina);

- (vi) un agente de daño vascular tal como Combretaestatina A4 o un compuesto revelado en WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO02/08213;
- (vii) un agente usado en terapia en antisentido, por ejemplo una dirigida a uno de los objetivos listados anteriormente, tal como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;
- (viii) un agente usado en un criterio de terapia del gen, por ejemplo, criterios para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, criterios GDEPT (terapia de profármaco de enzima dirigida al gen) tales como aquellos que usan citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima de nitroreductasa bacteriana, y criterios para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como terapia del gen de resistencia multi-fármaco;
- (ix) un agente usando en un criterio de inmunoterapia, por ejemplo criterios ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células de tumor del paciente, tales como transfección con citocinas como interleucina 2, interleucina 4 o factor de estimulación de colonia granulocito-macrófago, criterios para disminuir la anergia de célula T, criterios que usan células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocina, criterios que usan líneas de célula de tumor transfectadas con citocina y criterios que usan anticuerpos anti-idiotípicos; o
- (x) un compuesto útil en el tratamiento del SIDA y/o infección por VIH, por ejemplo: un agente que previene o inhibe la proteína gp120 viral de encajarse con la célula hospedera CD4 {tal como CD4 soluble (recombinante); un anticuerpo anti-CD4 (o anticuerpo modificado/recombinante) por ejemplo PRO542; un anticuerpo anti-grupo120 (o anticuerpo modificado/recombinante); u otro agente que interfiere con el

27

79
76

enlace del grupo 120 a CD4, por ejemplo BMS806}; un agente que previene el enlace a un receptor de quimioquina, diferente de CCR5, usado por el virus del VIH {tal como un agonista de CXCR4 o antagonista o un anticuerpo anti-CXCR4}; un compuesto que interfiere en la fusión entre la envoltura viral del VIH y una membrana celular {tal como un anticuerpo anti-grupo 41; enfuvirtida (T-20) o T-1249}; un inhibidor de DC-SIGN (también conocido como CD209) {tal como un anticuerpo anti-DC-SIGN o un inhibidor del enlace DC-SIGN}; un inhibidor de la transcriptasa reversa análogo nucleósido/nucleótido {por ejemplo zidovudina (AZT), nevirapina, didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), abacavir, adefovir o tenofovir (por ejemplo como base libre o como fumarato de disoproxil)}; un inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido {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 como sal de sulfato)}; un inhibidor de la reductasa de ribonucleótido {por ejemplo hidroxíúrea}; o un antiretroviral {por ejemplo emtricitabina}.

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

- (i) las temperaturas están dadas en grados Celsius (°C); las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, esto es, a una temperatura en el rango de 18-25°C;
- (ii) las soluciones orgánicas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro; la evaporación del solvente se realizó usando un evaporador rotatorio a presión reducida (600-400 Pascales; 4.5 -30 mm Hg) con una temperatura de baño de hasta 60°C;
- (iii) la cromatografía, a menos que se indique otra cosa, significa cromatografía instantánea sobre gel de sílice; la cromatografía de película delgada (TLC) se llevó a cabo sobre placas de gel de sílice; cuando se refiere a una columna "Bond Elut", esto significa una columna que contiene 10 g o 20 g de sílice de tamaño de partícula de 40 micrones, el sílice está contenido en una jeringa desechable de 60

76

ml y soportado por un disco poroso, obtenido de Varian, ciudad de Harbor, California, USA, con el nombre de "Mega Bond Elut SI".

Cuando se refiere a una "Columna Isolute™ SCX", esto significa una columna que contiene ácido bencensulfónico (no ocupado en los extremos) obtenido de International Sorbent Technology Ltd., 1st House, Duffryn Industrial State, Ystrad Mynach, Hengoed, Mid Glamorgan, UK. Cuando se refiere a una "Resina purificadora PS-*tris*-amina Argonaut™", esto significa una resina de poliestireno *tris*-(2-aminoetil)amina obtenida de Argonaut Technologies Inc., 887 Industrial Road, Suite, G, San Carlos, California, USA.

- (iv) en general, el curso de las reacciones se siguió mediante TLC y los tiempos de reacción están dados solamente para ilustración;
- (v) los rendimientos, cuando se dan, son solamente para ilustración y no son necesariamente aquellos que pueden ser obtenidos por desarrollos de procesos diligentes; las preparaciones se repitieron si se requirió más material;
- (vi) Cuando se reportaron, los datos de RMN ^1H 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 electrorociado (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 $-(M+H)^+$;

(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. Cuando 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 $-(M+H)^+$ y

(xi) Se usaron las siguientes abreviaturas

DMF *N,N*-dimetilformamida;

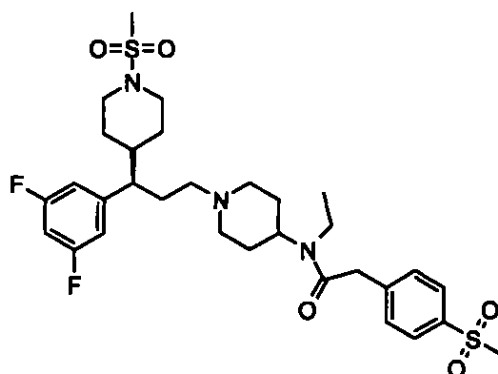
p.f. punto de fusión

TMEDA *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina;

THF tetrahidrofurano;

EJEMPLO 1

Este Ejemplo ilustra la preparación de *N*-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-*N*-etil-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-acetamida (Compuesto 1 de la Tabla I)



Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (2.5g) a una solución de (3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propanal (1.98g) y *N*-

etil-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-*N*-piperidin-4-ilacetamida (1.94g) en diclorometano (100 ml), y la mezcla se agitó por 2 horas, luego se lavó con NaOH 2M (2 x 100 ml) y se secó. Los orgánicos fueron vertidos en un cartucho SCX2 de 50 g y se eluyó con metanol (6 x 50 ml) y amoníaco metanólico 1M (7 x 50 ml). Los lavados de amoníaco metanólico combinados fueron evaporados hasta sequedad para dar el compuesto del título como una espuma blanca, rendimiento 2.6 g. NMR (CDCl₃): 1.2-2.1 (m, 19H), 2.3-2.7 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.8-2.9 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.3 (q, 2H), 3.7-3.9 (m, 4H), 6.65 (m, 3H), 7.4 (m, 2H), 7.9 (d, 2H).

EJEMPLO 2

Este Ejemplo ilustra la preparación de la sal se succinato de *N*-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-*N*-etil-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acetamida.

Una solución caliente de ácido succínico (59 mgs) en etanol (3 ml) se agregó a una solución caliente de *N*-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-*N*-etil-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acetamida (640 mgs) en etanol (16 ml) y la mezcla se dejó enfriar. Después de 24 horas, la mezcla fue triturada usando una espátula y se dejó permanecer por un adicional de 24 horas. El sólido fue filtrado y secado, p.f. 175-175.5 °C. Este sólido fue recristalizado desde etanol (14 ml) para dar el compuesto del título, p.f. 177-177.5°C.

EJEMPLO 3

Este Ejemplo ilustra la preparación de la sal de fumarato de *N*-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-*N*-etil-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acetamida.

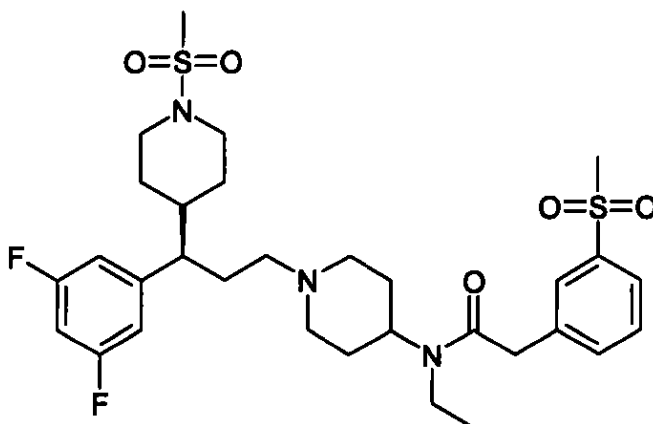
Una solución caliente de ácido fumárico (55 mgs) en metanol (3 ml) se agregó a una solución caliente de *N*-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-*N*-etil-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acetamida (300 mgs) en metanol (4 ml) y la mezcla se dejó enfriar. La mezcla fue entonces enfriada en un baño de hielo y

41 78 80

finalmente se dejó permanecer en un refrigerador por 14 horas. El sólido fue filtrado y secado a 60 °C al vacío por 2 horas, p.f., 164-166.5°C.

EJEMPLO 4

Este Ejemplo ilustra la preparación de *N*-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-*N*-etil-2-[3-(metilsulfonil)fenil]acetamida.



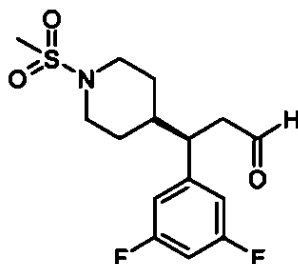
Se disolvió ácido 3-(metilsulfonil)fenilacético (96 mg) en diclorometano (5 ml) y se agregó carbonildiimidazol (73 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Se adicionó *N*-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-*N*-etilamina (200 mg) en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se dejó permanecer a temperatura ambiente por 72 horas. Se agregó resina de PS isocianato (1. mm/g) (0.5 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, luego se filtró y evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna eluyendo con acetato de etilo-20% de metanol/acetato de etilo para dar el compuesto del título como una espuma (105 mg).

NMR CDCl₃: 1.0-2.1 (m, 21H), 2.3-2.6 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.9 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.65 (d, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.75 (d, 1H), 6.6 (m, 3H), 7.5 (m, 2H), 7.75 (m, 2H).

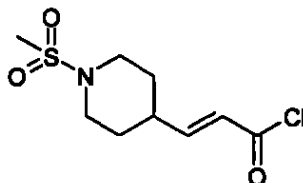
80

Método A

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

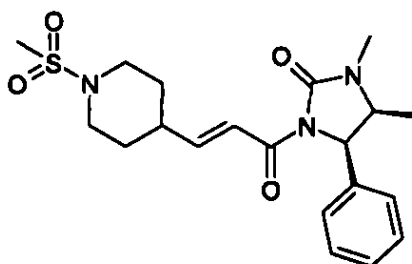


Paso 1 Preparación de Cloruro (2E)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]acrilato.



Se agregó cloruro de oxalilo (5.1 g) a una solución de ácido (2E)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]acrílico (9.4 g) 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 el siguiente paso.

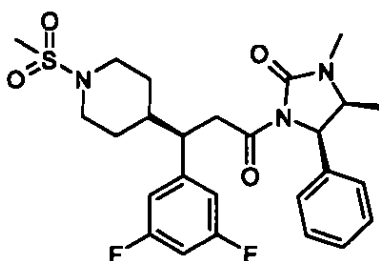
Paso 2 Preparación de (4R,5S)-1,5-dimetil-3-[(2E)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]prop-2-enil]-4-fenilimidazolidin-2-ona.



Se agregó por gotas bis(trimetilsilil)amida de litio (8 ml de una solución 1M en THF) a una suspensión de (4R,5S)-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 (2 g disueltos en 10 ml de diclorometano) preparada en el Paso 1 se agregó por gotas y la mezcla de reacción se dejó calentar 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 90 g eluyendo con un gradiente de solvente (50% de acetato de etilo /isohexano - 70% de acetato de etilo /isohexano). Rendimiento 1.89g. LC-MS MH^+ 406, NMR (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).

Paso 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.



Paso A

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

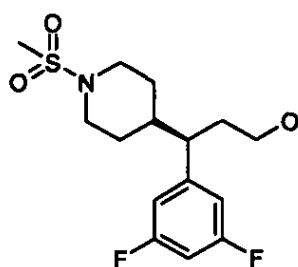
Paso B

Se agregó triflato de di-n-butilboro (100.7 ml de solución 1M en diclorometano) a una suspensión de (4*R*,5*S*)-1,5-dimetil-3-((2*E*)-3-[1-

84
83

(metilsulfonil)piperidin-4-il]prop-2-enoil)-4-fenilimidazolidin-2-ona (20.41g)
[Paso 2] en THF mantenido a -40°C y se continuo la agitación por 10 minutos, y la mezcla se enfrió hasta -70°C y se agregó mediante una cánula a la suspensión de cuprato preparada en el Paso A. La mezcla de reacción se agitó a -70°C por 1 hora y se dejó tibia hasta temperatura ambiente, luego se agregó solución de cloruro de amonio saturado (200 ml). El THF fue evaporado y se adicionó 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-isohehexano (1:1) hasta acetato de etilo puro para dar el compuesto del título como un sólido blanco, rendimiento 25 g, NMR (CDCl_3) 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).

Paso 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 fue acidificada hasta pH 4 mediante la adición de HCl 2M. El THF fue evaporado y el residuo se disolvió en diclorometano (100 ml) y esto se lavó con agua (100 ml) y se secó. El solvente fue removido y el producto fue purificado mediante

83

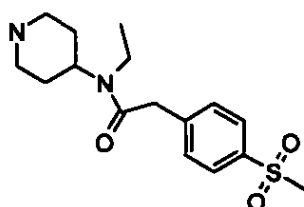
cromatografía sobre una columna Biotage 65 eluida con una mezcla 1:1 de acetato de etilo/isohexano. Rendimiento 13g, NMR (CDCl₃): 1.2-1.8 (m, 5H), 1.95-2.2 (m, 2H), 2.5-2.7 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.3-3.6 (m, 2H), 3.7 –3.9 (m, 2H), 6.65 (m, 3H).

Paso 5 Preparación del compuesto del título.

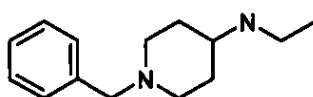
Se agregó peryodinano Dess-Martin (5.09g) a una solución de (R) 3-(N-metanosulfonilpiperidin-4-il)-3-(3,5-difluorofenil)propanol (4.0g) en diclorometano (100 ml) y la mezcla se agitó por 1.5 horas. La mezcla de reacción se lavó con NaOH 2M (2 x 100 ml) y se secó. La solución del compuesto del título en diclorometano se usó en las reacciones posteriores.

Método B

N-etil-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-*N*-piperidin-4-ilacetamida



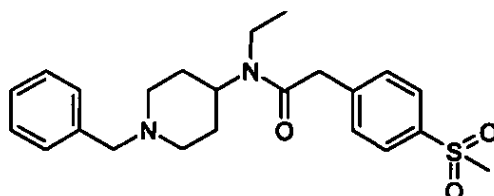
Paso 1: Preparación de diclorhidrato de 1-fenilmetil-4-etilaminopiperidina



A una solución de 1-fenilmetil-4-piperidona (25.0 g, 132mmol) en THF (250 mL) se le agregó clorhidrato de etilamina (12.0 g, 147 mol) y metanol (50mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 10 min. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (40 g, 189 mmol) por porciones y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1h. Se adicionó solución 2M de hidróxido de sodio (250 mL) y la mezcla resultante se extrajo con dietil éter. Los extractos combinados fueron secados (K₂CO₃) y evaporados para dar 1-fenilmetil-4-etilaminopiperidina como un aceite. Esto

se disolvió en etanol (500 mL) y se adicionó ácido clorhídrico concentrado (20mL). Los cristales resultantes fueron recolectados, lavados con dietil éter y secados, rendimiento (38 g); NMR: (CDCl₃): 1.10 (t, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.65 (q, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.75 (m, 1H), 7.2 - 7.4 (m, 5H); MS: 219 (MH⁺).

Paso 2: Preparación de *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-*N*-etil-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acetamida.



A una solución de diclorhidrato de 1-fenilmetil-4-etilaminopiperidina (32.0 g, 110 mmol) en DCM (500 mL) se le agregó *N,N*-diisopropiletilamina (60 mL) con agitación para asegurar la disolución completa. Se agregaron ácido 4-metanosulfonilfenilacético (25.0 g, 117 mmol), 4-dimetilaminopiridina (2.0 g) y dicitclohexilcarbodiimida (25.0 g, 121 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 20h. El precipitado fue removido mediante filtración y la solución resultante se lavó sucesivamente con HCl acuoso 2N, agua y NaOH acuoso 1N, se secó (MgSO₄) y evaporó. El residuo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: 10% de MeOH/acetato de etilo) para producir el compuesto del sub-título (35 g, 76%); NMR: 1.00 y 1.14 (t, 3H), 1.45 y 1.70 (m, 2H), 1.95 (br m, 2H), 2.80 (br m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.20 y 3.33 (q, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.80 y 3.87 (s, 2H), 3.70 y 4.10 (m, 1H), 7.2 - 7.3 (m, 5H), 7.48 (m, 2H), 7.82 (m, 2H); MS: 415 (MH⁺).

Paso 3: Preparación del compuesto del título

A una solución de *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-*N*-etil-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-acetamida (34g, 82mmol) en etanol (600mL) se le agregó formiato de amonio (40 g). La mezcla fue purgada con argón y se agregó 30% de Pd sobre carbono (4.2 g). La mezcla resultante se agitó a reflujo por 4h, luego se dejó enfriar y se filtró a través de tierra de diatomácea. El filtrado fue evaporado para dar un aceite espeso que se solidificó al

permanecer, para dar el compuesto del título (24.9 g, 94 %); NMR: 1.02 y 1.15 (t, 3H), 1.4 -1.6 (br m, 4H), 2.45 (m, 2H), 2.93 (br m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.20 y 3.32 (q, 2H), 3.72 y 4.18 (m, 1H), 3.80 y 3.87 (s, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.85 (m, 2H); MS: 325 (MH⁺).

EJEMPLO 5

Se evaluó la habilidad de los compuestos para inhibir el enlace de RANTES 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 CCR5 humano recombinante. Estas membranas fueron incubadas con RANTES yodinado 0.1nM, las perlas de proximidad de cintilación y varias concentraciones de los compuestos de la invención en placas de 96 agujeros. La cantidad de RANTES yodinado enlazado al receptor se determinó mediante conteo de cintilación. Se obtuvieron curvas de competencia para los compuestos y se calculó la concentración del compuesto que desplazó el 50% de RANTES yodinado (IC₅₀). Los compuestos de fórmula (I) que tienen un IC₅₀ de menos de 50μM forman un aspecto adicional de la invención.

EJEMPLO 6

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 fueron preparadas a partir de células de ovario de hámster chino que expresaban el receptor CCR5 humano recombinante. Estas membranas fueron incubadas con MIP-1α yodinado 0.1nM, perlas de proximidad de cintilación y varias concentraciones de los compuestos de la invención en placas de 96 agujeros. La cantidad de MIP-1α yodinado enlazado al receptor fue determinada mediante conteo de cintilación. Se obtuvieron curvas de competencia para los compuestos y se calculó la concentración del compuesto que desplazó 50% del MIP-1α yodinado enlazado (IC₅₀). Los compuestos de fórmula (I) que tienen un IC₅₀ de menos de 50μM forman aún otro aspecto de la invención.

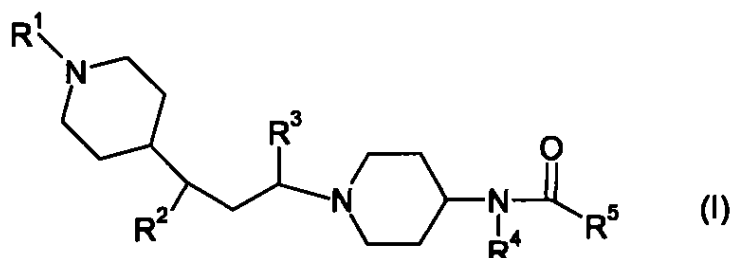
Los resultados de esta prueba para ciertos compuestos de la invención se presentan en la Tabla II. En la Tabla II, los resultados se presentan como valores Pic50. Un valor Pic50 es el log negativo (en base 10) del resultado de IC₅₀, de forma que un IC₅₀ de 1 μM (esto es 1 x 10⁻⁶M) produce un Pic50 de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

Tabla II

Compuesto No.	Tabla No	Pic50
1	I	9.5
2	I	9.3
3	I	8.45
4	I	8.8
5	I	9.4
6	I	9

REIVINDICACIONES

- 1 Un compuesto de formula (I):



en donde

R^1 es $S(O)_2R^6$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $C(O)R^7$ o $C(O)NHR^7$;

R^2 es 3,5-difluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo o 3-fluoro-5-clorofenilo;

R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^4 es hidrógeno, metilo, etilo, alilo o ciclopropilo;

R^5 es fenilalquilo(C_{1-2}) o fenil(alquilo C_{1-2})NH; en donde los anillos fenilo están opcionalmente sustituidos por halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $S(O)_k$ (alquilo C_{1-4}), $S(O)_2NR^6R^9$, $NHS(O)_2$ (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}), $C(O)N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $NHC(O)$ (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 ;

k es 0, 1 o 2;

R^6 es alquilo C_{1-6} [opcionalmente sustituido por alcoxi C_{1-4} , 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}) $C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquil C_{1-4} tio, $S(O)$ (alquilo C_{1-4}) o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4})} o heteroarilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , (alquilo C_{1-4}) $C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquil C_{1-4} tio, $S(O)$ (alquilo C_{1-4}) o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4})}], cicloalquilo C_{3-7} , tetrahidropiranilo, fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , (alquilo C_{1-4}) $C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquil C_{1-4} tio, $S(O)$ (alquilo C_{1-4}) o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4})} o heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , (alquilo

$C_{1-4})C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquil C_{1-4} tio, $S(O)(alquilo\ C_{1-4})$ o $S(O)_2(alquilo\ C_{1-4})$ };

R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} [opcionalmente sustituido por halo (tal como fluoro), alcoxi C_{1-4} , fenilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , (alquilo $C_{1-4})C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquil C_{1-4} tio, $S(O)(alquilo\ C_{1-4})$ o $S(O)_2(alquilo\ C_{1-4})$ } o heteroarilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , (alquilo $C_{1-4})C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquil C_{1-4} tio, $S(O)(alquilo\ C_{1-4})$ o $S(O)_2(alquilo\ C_{1-4})$ }], cicloalquilo C_{3-7} , tetrahidropiraniolo, fenilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , (alquilo $C_{1-4})C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquil C_{1-4} tio, $S(O)(alquilo\ C_{1-4})$ o $S(O)_2(alquilo\ C_{1-4})$ } o heteroarilo {opcionalmente sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , (alquilo $C_{1-4})C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquil C_{1-4} tio, $S(O)(alquilo\ C_{1-4})$ o $S(O)_2(alquilo\ C_{1-4})$ };

R^8 y R^9 son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o junto con un átomo de nitrógeno u oxígeno, puede unirse para formar un anillo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , $C(O)H$ o $C(O)(alquilo\ C_{1-4})$;

R^{10} y R^{11} son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o puede unirse para formar un anillo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} o fenilo (en donde el anillo fenilo está opcionalmente sustituido por halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi 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);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde R^1 es $S(O)_2R^8$.

3. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1 o 2, en donde R^6 es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} .
4. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, 2 o 3, en donde R^2 es 3,5-difluorofenilo.
5. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, 2, 3 o 4 en donde R^3 es hidrógeno.
6. Un compuesto como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^4 es etilo o ciclopropilo.
7. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^5 es fenilalquilo(C_{1-2}) o fenil(alquilo C_{1-2})NH; en donde los anillos fenilo están sustituidos por $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}).
8. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).
9. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene la configuración absoluta R en el carbono [^] identificado anteriormente, en donde:

R^1 es $S(O)_2R^6$ [en donde R^6 es alquilo C_{1-4}];

R^2 es 3,5-difluorofenilo;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es etilo o ciclopropilo;

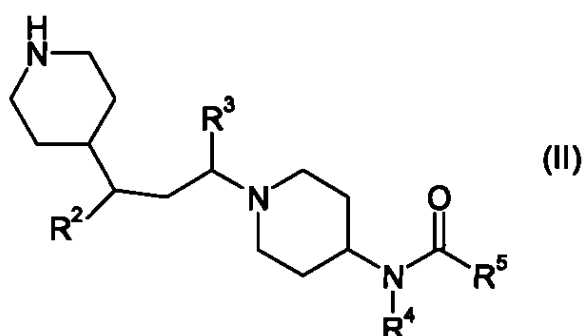
R^5 es fenilalquilo(C_{1-2}) o fenil(alquilo C_{1-2})NH en donde los anillos fenilo están sustituidos por $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4});

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que es una sal de fumarato o succinato de un compuesto de fórmula (I).

11. Un proceso para preparar un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, el proceso comprende:

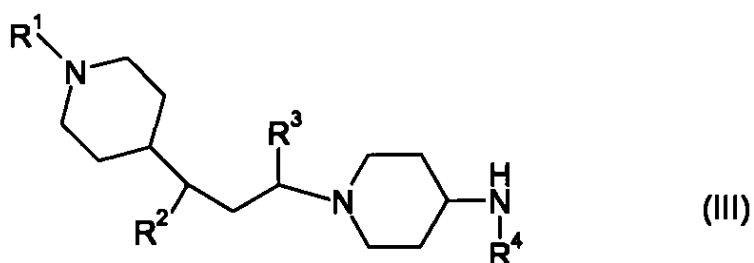
a. la reacción de un compuesto de formula (II):



en donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente, con, dependiendo del compuesto de formula (I) de la invención que se desea hacer:

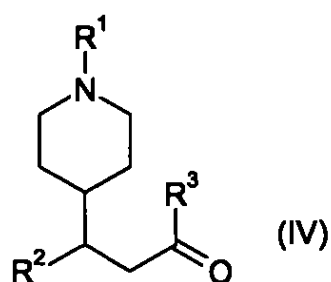
- i) un ácido de formula R^1CO_2H en la presencia de un agente de acoplamiento adecuado en la presencia de una base adecuada en un solvente adecuado a temperatura ambiente; o
- ii) un cloruro ácido de formula $R^1C(O)Cl$ o cloruro de sulfonilo de formula $R^1S(O)_2Cl$, en la presencia de una base adecuada en un solvente adecuado a temperatura ambiente

b. el acoplamiento de un compuesto de formula (III):

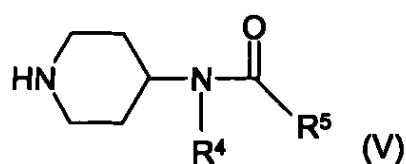


en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente, con:

- i) un ácido de fórmula R^5CO_2H en la presencia de un agente de acoplamiento adecuado en la presencia de una base adecuada en un solvente adecuado a temperatura ambiente; o,
- ii) un cloruro ácido de fórmula $R^5C(O)Cl$, en la presencia de una base adecuada en un solvente adecuado a temperatura ambiente.
- c. la aminación reductiva de un compuesto de fórmula (IV):

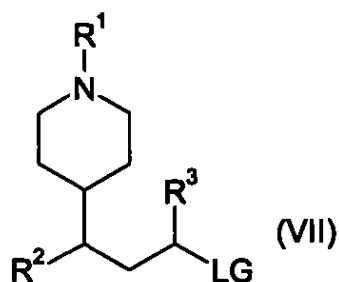


con un compuesto de fórmula (V):



en la presencia de $NaBH(OAc)_3$ (en donde Ac es $C(O)CH_3$) y ácido acético, en un solvente adecuado a temperatura ambiente; o

- d. la alquilación de un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VII):



54 9A
93

en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente, y LG es un grupo saliente; en la presencia de una base adecuada 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.
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.

93

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 39
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

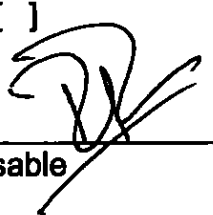
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

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

9345
95

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

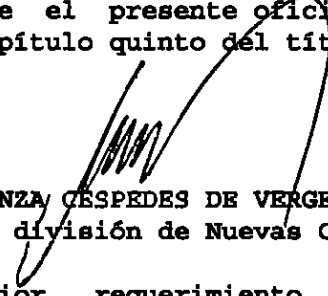
REFERENCIA	Radicación No.	06 128783
	Solicitud internacional	PCT/SE2005/000952
	Fecha inicio fase nacional	24/01/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1518

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpa10 02 FEB 2007