

AS: 89.076

E.Mail:bricas@brigardycastro.com.co

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

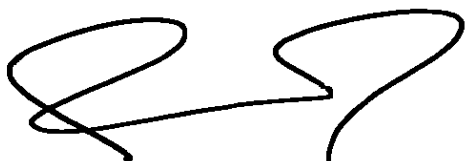
E. S. D.

REF: Expediente No. 02 089.166, Solicitud de Patente a nombre de UCB, S.A.; titulada: DERIVADOS DE PIRROLIDINONA

RAMIRO CASTRO DUQUE, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 1003, obrando como apoderado de la Sociedad UCB, S.A., de acuerdo con el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, me permito presentar:

1. Recibo oficial de caja No. 02-81,864 por \$57,000.00 con el fin de solicitar **PRORROGA DEL TÉRMINO** para dar cumplimiento al requerimiento notificado por fijación en lista el 7 de Noviembre de 2002.
2. Traducción simple del inglés al castellano de la descripción y reivindicaciones correspondientes.

De la señora Jefe atentamente,



RAMIRO CASTRO DUQUE
C.C. No. 170.322 de Bogotá
Código 340 (A)
Cra 7a. No. 16-56 Piso 9

Diciembre 30, 2002
CPB/hsr/aac

68
68
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02009166 00000002
Fecha (MM): 2002-12-30 16:19:00
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 467 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Comercio
Folios: 56 CIA

NIT : 000173089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 81,864
FECHA : DICIEMBRE 5 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	7316360	05/12/2002	285,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-00 PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS	57,000.00
	TOTAL :	\$ 57,000.00

SOL: CINCUENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Camera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

68
69

DERIVADOS DE PIRROLIDINONA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la Invención

La invención se relaciona con el campo de compuestos farmacéuticos en particular pirrolidinonas y pirrolidina-*tionas* y sus análogos.

La invención concierne adicionalmente con procesos para preparar estos compuestos farmacéuticos, composiciones que los contienen y su uso para el tratamiento y prevención de enfermedad.

Resumen del Arte Relacionado

Las quimioquinas (citoquinas quimiotácticas) son una gran clase de proteínas que comparten homología estructural y poseen actividad quimiotáctica para una variedad de tipos de células (Luster, A. (1998), N. Eng. J. Med. 338:436; Kim, C. y Broxmeyer, H. (1999), J. Leuk. Biol. 65: 6.). Están divididas en cuatro grupos basados en el número y la colocación de las dos primeras cisteínas de su secuencia. Los dos grupos más importantes de las CC o beta quimioquinas (que tienen dos cisteínas adyacentes) y sus CXC o alfa quimioquinas (X que representa un solo aminoácido entre las cisteínas). Ejemplos del último grupo incluyen MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, MCP-1, (Kim, arriba mencionado; Strader, C. y otros (1995), FASEB J. 9: 745; Salcedo, R. y otros (2000), Blood 96: 34), Eotaxin, TARC, MDC, MIP-3 α , MIP-3 β y 1-309. Ejemplos del último grupo incluyen IL-8, NAP-1, MGSA- α , β , y γ , ENA-78, IP-10, Mig, I-

TAC, SDF-1 y BLC. Adicionalmente a las CC y CXC quimioquinas, dos otros tipos de quimioquinas son conocidos, cada uno que consiste de una sola quimioquina conocida. La fractalquina es un tipo CX3C, que tiene tres aminoácidos entre sus dos primeras cisteínas, y la limfotactina es una quimioquina tipo C que tiene sólo una cisteína en el dominio N-terminal.

Numerosos receptores de quimioquina se han identificado y caracterizado extensivamente con respecto a las quimioquinas que enlazan y las células sobre las cuales se expresan. Estos receptores (CCRs, CXCRs, CX3CRs y CRs, dependiendo en cual tipo de quimioquina se enlazan) exhiben un grado significativo de homología de secuencia. Los receptores de quimioquina son miembros de la gran familia de receptores conocida como receptores de G-proteína acoplada (GPCRs) (Strader, C. y otros (1995), FASEB J. 9: 745), los cuales están caracterizados por tener siete dominios helicoidales de trans-membrana y están funcionalmente asociados con proteínas de enlace de GTP hetero-trimérico (G-proteínas). La existencia de dicha variedad de quimioquinas (más de 40) y receptores de quimioquina (por lo menos 19 se han identificado), en adición a su expresión diferencial en tipos de células específicas, proporciona enorme diversidad y especificidad de interacciones de ligando-receptor. Consecuentemente, las funciones biológicas mediadas por estas proteínas son diversas y complejas.

La MCP-1 es una quimioquina producida por un número de tipos de células, incluyendo macrófagos, células de hayuco, células epiteliales, células endoteliales, y fibroblastos y astrositos. Ésta es un potente atrayente químico para un número de tipo diferentes de células inmunes, tales como monocitos, macrófagos, células T activadas, basófilos, y células dendríticas inmaduras. La MCP-1 ha mostrado también inducir

respuestas biológicas en células endoteliales y astrositos (Salcedo, R. Y otros (2000), *Sangre* 96: 34; Dorf, M. y otros (2000), *J. Neuroimmunol.* 111: 109). La MCP-1 enlaza a CCR2 y, hasta la fecha, no se ha confirmado otro receptor de alta afinidad específico para MCP-1.

El CCR2 es expresado constitutivamente en muchas células inmunes y también es regulado por encima bajo condiciones inflamatorias. El CCR2 también se expresa en la línea de células monocíticas humanas TBP-1 (Van Riper, G. y otros (1993), *J. Exp. Med.* 177: 851).

Es bien establecido que MCP-1 es un factor central en la regulación inmune de respuestas inflamatorias. Numerosos estudios en animales han demostrado que el efecto directo de MCP-1 en la infiltración de las células efectoras inmune en vivo. Por ejemplo, ratones transgénicos que expresan MCP-1 en tejidos específicos exhiben una mejorada infiltración localizada de monocitos en aquellos tejidos (Gu, L. y otros (1997), *J. Leuk. Biol.* 62: 577; Gunn M. y otros (1997), *J. Immunol.* 158: 376). Inyección de MCP-1 proteína en animales se ha también mostrado que induce la infiltración de basófilos y células T (Taub, D. y otros (1995), *J. Clin. Invest.* 95: 1370; Conti, P. y otros (1997), *Int. Immunol.* 9: 1563; Kuntzfeld, R. y otros (1998), *J. Invest. Dermatol.* 111: 1040). Falla de ratones noqueados ya sea por MCP-1 (Lu, B. y otros (1998), *J. Exp. Med.* 187: 601) o CCR2 (Kurihara, T. y otros (1997), *J. Exp. Med.* 186: 1757; Kuziel, W. y otros (1997), *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 94: 12053) exhibe una reducción en la extravasación e infiltración de tejidos de monocitos y macrófagos en respuesta a estímulos inflamatorios. La neutralización de MCP-1 con anticuerpos monoclonales se ha mostrado que exhibe la infiltración de monocitos (Ajuebor M. y otros (1998), *J. Leuk. Biol.* 63:

TC
YZ

108) y células T (Rand M. y otros (1996), Am. J. Pathol. 148: 855) en modelos experimentalmente inducidos de inflamación en animales.

La respuesta inmune a patógenos involucra inicialmente la presentación de antígeno a CD4+ células T seguido por la expansión de clones y diferenciación de las células T en sub-poblaciones Th1 y Th2 (Paul, W. (1992), en *Inflammation*, J. Gallin, I. Goldstein, y R. Snyderman (eds), páginas 775-790. Raven Press; Abbas, A. y otros (1996), *Naturaleza* 383: 787). Las dos sub-series de células T producen diferentes tipos de citoquinas que median la inducción de tipos diferentes de respuestas inmunes. Las células producen IFN α , IL-2, IL-12, y TN-FP que funcionan para generar inmunidad antiviral en forma de células T citotóxicas, células asesinas naturales, y subclases de anticuerpos que median la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). Las células Th2 producen IL-4, IL-5, IL-10, e IL-13, que generan respuestas inmunes alérgicas y anti-parasitarias induciendo la proliferación y activación de eosinófilos y células de hayuco y la síntesis de los anticuerpos IgE. El MCP-1, en adición a su efecto directo en la migración de monocitos y células T, ha mostrado jugar una parte en la regulación de las respuestas de células T. El MCP-1 ha mostrado inclinar la diferenciación de células T activadas hacia el fenotipo Th2, tanto in vitro como in vivo (Karpus, W. y otros (1997), *J. Immunol.* 158: 4129; Gu, L. y otros (2000), *Naturaleza* 404: 407).

La producción y actividad biológica de MCP-1 lo hace un jugador central en la patogénesis de enfermedades inflamatorias actuando a muchos niveles. Por ejemplo, en asma atópica, la exposición a alérgeno induce liberación inmediata de MCP-1 mediante células de hayuco activadas y producción de MCP-1 a posteriores momentos mediante

macrófagos de epitelio y endógenos. El MCP-1 subsecuentemente induce la quimiotaxis de linfocitos T, macrófagos y basófilos dentro de los tejidos en reto e induce las células T a diferenciar al subtipo Th2. Lo anterior resulta en la generación de IL-4 e IL-5 y, subsecuentemente, la producción de IgE y la proliferación y migración de eosinófilos. Estas respuestas biológicas coordinadas, mediadas centralmente por MCP-1, llevan a la infiltración y activación de células efectoras inmunes, incrementada sensibilización de células de hayuco en el pulmón, y mantenimiento de la condición asmática.

Es evidente que el CCR2 es un objetivo apropiado para inhibir las excesivas respuestas inflamatorias que contribuyen a la enfermedad. La presente invención está basada en el descubrimiento de compuestos que antagonizan CCR2. Antagonizando este receptor, los compuestos bloquean los efectos biológicos de MCP-1 e inhiben así los procesos inflamatorios mediados por la quimioquina.

La solicitud de Patente Internacional publicada No. WO 95/19362 describe genéricamente algunos derivados de dihidropirrólo como intermediarios. Dichos compuestos se divulgan únicamente como racematos y no se hace referencia a isómeros o isomerismo. Adicionalmente, los únicos compuestos de este tipo específicamente divulgados en WO 95/19362 son no sustituidos en la posición del anillo dihidropirrólo.

La síntesis de algunas 1,5-dihidro-2H-pirrol-2-onas se conoce a partir de: Zh. Org. Khim. (1986) 22: 1749-1756; Zh. Org. Khim (1986) 22: 1790-1791; Khim. Geterotsikl. Soedin. (1987) 5:625-628; Zh. Org. Khim. (1988) 24:875-881; Khim. Farm. Zh. (1991) 25:37-40; Zh. Org.

Khim. (1992) 28: 779-785; Khim.Geterotsikl. Soedin. (1992) 1: 32-36; Zh. Obshch. Khim. (1992) 62: 2633-2634; Heterociclos (1993) 36: 2541-2547; Russian J. Gen Chem. (1994) 64: 1084-1086; Chem. Heterocycl. Compd. (1998) 34: 739; Russian J. Gen. Chem. (1999) 69: 668-669. La síntesis de algunos 3-amino-2-mercaptopirrollos se conoce de Phos. Sulf. Silic. Relat. Elem. (1999) 148: 117-130.

El compuesto 1 en la tabla divulgado posteriormente aquí se compró en Biospecs en Rijswijk, The Netherlands y los compuestos 2, 3, 4 y 122 en la tabla divulgados aquí posteriormente se compraron en Ambinter en Paris, Francia.

En ninguna de estas instancias se hace referencia a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos o a su use como farmacéuticos.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona pirrolidinonas y pirrolidinationas y sus análogos los cuales actúan entre otros como antagonistas CCR2.

Los compuestos de la invención están indicados para uso en el tratamiento o prevención de condiciones donde hay inconvenientes en que haya un componente que involucra MCP-1, CCR2 o la interacción entre estos dos. Estas condiciones incluyen una o más de las siguientes, asma, rinitis alérgica de estación y perenne, sinusitis, conjuntivitis, alergia a alimentos, envenenamiento por escombros, soriasis, urticaria, prurito, eczema, enfermedad inflamatoria del baso, enfermedad crónica

obstructiva pulmonar, enfermedad trombótica, medio de otitis, enfermedades neuro-inflamatorias tales como esclerosis múltiple, aterosclerosis, otras enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide y nefritis, cirrosis del hígado, enfermedades cardíaca, fibrosis pulmonar, restenosis tal como restenosis vascular, enfermedad de Alzheimer, sepsis, esclerosis sistémica, colitis ulcerativa, dermatitis atópica, infarto, daño agudo de nervios, sarcoidosis, hepatitis, endometriosis, infección VIH, AIDS, enfermedades auto-inmunes y cáncer.

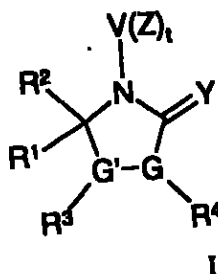
De acuerdo con lo anterior, la invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención y métodos para tratar y/o prevenir las enfermedades establecidas arriba.

Los compuestos divulgados aquí pueden usarse además como herramientas de búsqueda para estudiar las trayectorias biológicas que involucran tanto MCP-1 como CCR2.

Todas las solicitudes de patente, patentes, y otras publicaciones aquí citadas se incorporan aquí a modo de referencia en su totalidad.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención concierne a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I



donde,

Y es oxígeno o azufre;

G y G', conjuntamente con la unión que los enlaza, son HC - CH o C = C;

V es aril, heterociclo o ciclo alquilo;

Z es halógeno, alquilo, alquenil, alquinil, hidroxilo, amino, alcoxi, ariloxi, nitro o ciano;

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo, ciclo alquilo, alquenil, cicloalquenil, alquinil, aril o heterociclo;

R² es hidrógeno o hidroxilo;

R³ es -C(O)R^{3a}, -C(O)OR^{3a}, -C(O)N(R^{3a})(R^{3b}), -S(O)₂R^{3a}, -S(O)R^{3a} o -SR^{3a}

donde R^{3a} y R^{3b} tienen independientemente el mismo significado de R¹;

R⁴ es hidroxilo, sulfanil o amino;

t es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

o una sal farmacéuticamente aceptable o su derivado de rajado metabólico.

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de las varias fracciones químicas que desarrollan los compuestos de la invención y pretenden aplicarse uniformemente a todo el través de la especificación y las reivindicaciones a menos que se establezca expresamente de otra forma.

El término alquilo tal como se usa aquí se define como incluyendo una fracción recta o ramificada, univalente, saturada, que contiene preferiblemente uno a diez, especialmente uno a seis, átomos de carbono e incluye específicamente, pero no está limitado a, metil, etil, propil,

isopropil, butil, isobutil, t-butil, pentil, isopentil, neopentil, hexil, isohexil, 3-metilpentil, 2,2dimetilbutil y 2,3- dimetilbutil.

El término ciclo alquilo tal como se usa aquí como se definió incluyendo una fracción de alcano mono- o poli cíclica que contiene preferiblemente tres a diez átomos de carbono e incluye específicamente, pero no está limitado a, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclo-octil, adamantil y noradamantil.

El término alquenil tal como se usa aquí se define como incluyendo un hidrocarburo recto o ramificado, univalente, con por lo menos un enlace doble, que contiene preferiblemente dos a diez átomos de carbono. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, vinil, alil y 2-butenil.

El término cicloalquenil tal como se usa aquí se define como incluyendo un hidrocarburo mono- o poli-cíclico con por lo menos un enlace doble, que contiene preferiblemente tres a diez átomos de carbono. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, 2-ciclohexenil o biciclo [2,2,1]hept-5-enil.

El término alquinil tal como se usa aquí se define como incluyendo un hidrocarburo recto o ramificado, univalente, con por lo menos un enlace triple que contiene preferiblemente dos a diez átomos de carbono, y específicamente incluye, pero no limitado a, acetenil, propinil, y $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2$ (alquilo) incluyendo $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2(\text{CH}_3)$.

El término aril tal como se usa aquí se define como incluyendo fenil (preferiblemente), bifenil, naftil o heteroaril (como se define arriba).

El término heterociclo tal como se usa aquí se define como incluyendo una fracción aromática que incluye por lo menos un heteroátomo en el anillo aromático (heteroaril) así como una fracción cicloalquilo o cicloalquenil, como se define arriba, donde uno o más átomos de carbono del anillo son reemplazados con un heteroátomo. Ejemplos incluyen furil, pirril, piridil, pirimidil, tienil, isotazolil, imidazolil, pirazinil, benzofuranil, quinolil, isoquinolil, benzotienil, isobenzofuril, pirazolil, indolil, isoindolil, benzimidazolil, purinil, carbazolil, oxazolil, thiazolil, isotiazolil, 1,2,5-tiadiazolil, 1,2,4-tiadiazolil, isooxazolil, quinazolinil, piridazinil, cinnolinil, phthalazinil, quinoxalinil, xantinil, hipoxantinil, pteridinil, 5-azacitidinil, 5-azauracilil, triazolopiridinil, imidazolopiridinil, pirrolopiridinil, y pirazolopirimidinil así como pirrolidinil, piperidinil y piperazinil.

Alcoxi y ariloxi tal como se usan aquí se refieren respectivamente a alquilo o aril unidos al resto de la molécula vía un átomo de oxígeno.

Amino tal como se usa aquí se refiere a $-NH_2$ donde uno o ambos átomos de hidrógeno pueden remplazarse opcionalmente por alquilo o aril o uno de cada uno.

Los grupos alquilo, alquenil y alquinil están en la forma n a menos que se establezca de otra manera y pueden opcionalmente sustituirse con cualquier grupo adecuado incluyendo pero no limitado a una o más, iguales o diferentes, fracciones seleccionadas a partir del grupo que consiste de halo, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alcoxi, heterociclo, aril o ariloxi.

25
X
X

Los grupos aril, ciclo alquilo, cicloalquenil y hetero-ciclo pueden ser opcionalmente mono- o poli-(preferiblemente di- o tri-) sustituidos con cualquier grupo adecuado, incluyendo pero no limitados a una o más, iguales o diferentes, fracciones seleccionadas a partir del grupo que consiste de halógeno, alquilo, alquenil, alquinil, metileno ($\text{CH}_2=$), hidroxilo, amino, alcoxi, aril, ariloxi, nitro o ciano, donde cuando dos o más sustituyentes no-cíclicos están presentes éstos pueden opcionalmente estar enlazados conjuntamente para formar un anillo.

Los grupos aril, ciclo alquilo, cicloalquenil y heterociclo pueden estar unidos al anillo de pirrolidina ya sea directamente o vía alquilenos (tal como en el caso de bencil), alquenileno (tal como en el caso de estirilo) o alquinileno (tal como en el caso de feniletinil).

El término halógeno se refiere a cloro, flúoro, bromo o iodo.

Los términos sulfanil y mercapto se refieren cada uno a -SH análogamente a hidroxil que se refiere a -OH.

El término hetero-átomo significa O, S, o N.

Donde V es sustituido por más de una fracción Z éstas pueden ser iguales o diferentes y, cuando son no cíclicas, pueden opcionalmente enlazarse conjuntamente para formar un anillo.

Las valencias no sustituidas son satisfechas por hidrógeno.

Las valencias abiertas en las fracciones radicales aquí descritas pueden ocurrir en uno cualquiera de los átomos (o más para radicales

1

divalentes) dentro de la fracción. Por ejemplo, una fracción monovalente C_3 alquilo incluye tanto propil como isopropil. Como otro ejemplo, una fracción divalente C_4 incluye tanto tetrametileno ($-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$), 1,2-dimetiletileno ($-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$), 1,1-dimetiletileno ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$) como etiletileno ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$).

Se hace referencia frecuentemente a "derivados de rajado metabólico" por el término "prodrogas" el cual se refiere a formas del compuesto que se transforman rápidamente en vivo al compuesto madre de acuerdo con la invención, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. Consecuentemente, las prodrogas son compuestos que llevan grupos que son retirados mediante biotransformación antes de exhibir su acción farmacológica. Dichos grupos incluyen fracciones que son rápidamente rajadas en vivo a partir del compuesto que la lleva, cuyo compuesto después del auto clave permanece o se vuelve farmacológicamente activo. Dichos grupos de rajado metabólico forman una clase bien conocida para los practicantes del arte. Incluyen, pero no están limitados a dichos grupos como alcanoil (por ejemplo, acetil, propionil, butiril, y similares), aroil carboxílico no sustituido y sustituido (tal como benzoil, benzoil sustituido y 1- y 2-naftoil), alcoxicarbonil (tal como etoxicarbonil), trialquilsilil (tal como trimetil- y trietilsilil), mono ésteres formados con ácidos dicarboxílicos (tal como succinil), fosfato, sulfato, sulfonato, sulfonil, sulfinil y similares. Los compuestos que llevan los grupos de rajado metabólico tienen la ventaja de que pueden exhibir mejorada biodisponibilidad como resultado de mejorada solubilidad y/o velocidad de absorción conferida por el compuesto madre en virtud de la presencia del grupo de rajado metabólico. (T. Higuchi y V. Stella, "Prodrogas como Novedoso Sistema de Suministro", Volumen 14 de las Series del Simposio

A.C.S.; "Portadores Bio-reversibles en el Diseño de Drogas", Ed. Edward B. Roche, Asociación Farmacéutica Americana y Pergamon Press, 1987).

Ejemplos de dichos compuestos incluyen los siguientes:

(5R)-4-acetil-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-ciclohexil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il etil carbonato punto de fusión 74°C (compuesto P1= compuesto no. 125 donde el hidroxil es remplazado por etoxicarbonilo);

4-acetil-5-ciclohexil-1-(4-metilfenil)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il benzoato (MS 418) (compuesto P2 = compuesto no. 10 donde el hidroxil es remplazado por benzoilo).

Tal como se usa aquí, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la deseada actividad biológica de los compuestos arriba identificados y exhiben mínimos o no deseados efectos toxicológicos. Ejemplos de dichas sales incluyen, pero no están limitados a sales de adición ácida con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y similares), y sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido palmóico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftaleno sulfónico, ácido naftaleno disulfónico, y ácido poligalacturónico, así como sales de adición de base tal como aquellos formados con metales alcalinos y alcalinotérreos tales como sodio, potasio y calcio. Los compuestos pueden administrarse también como sales cuaternarias farmacológicamente aceptables por aquellos expertos en el arte, que incluyen específicamente, pero no se limitan a la sal de amonio cuaternaria de la fórmula $-NR^+Z^-$, donde R es hidrógeno, alquilo, o bencil, y Z es un contra ión, incluyendo cloruro, bromuro, ioduro, -O-alquilo,

sulfonato de tolueno, sulfonato de metil, sulfonato, fosfato, o carboxilato (tal como fumarato, benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, benzoato, cinamoato, mandeloato, benciloato, y difenilacetato).

De acuerdo con la invención todas las formas estereo isoméricas tales como las formas enantioméricas y diastereo isoméricas de los compuestos de fórmula I o sus mezclas están incluidos (que incluyen todas las posibles mezclas de estereo isómeros y racematos). Típicamente una de las formas enantioméricas (eutómero) será más terapéuticamente atractiva que la otra (distómero). En el caso de los compuestos de acuerdo con la invención esta es la forma (-)- que es el eutómero y consecuentemente se prefiere. En los compuestos donde el átomo de carbono en la posición 5 en el anillo de pirrolidinona o pirrolidina-5-ona es asimétrico éste es típicamente el "R" enantiómero que se prefiere. El análisis de rayos X ha confirmado que en el presente caso los enantiómeros "R" y "S" corresponden.

Adicionalmente algunos compuestos de fórmula I que contienen grupos alqueno pueden existir como isómeros Z (zusammen) o E (entgegen). En cada instancia, la invención incluye isómeros tanto en mezcla como individuales separados.

Múltiples sustituyentes en el anillo del andamio pueden también permanecer en relación el uno con el otro ya sea cis o trans con respecto al plano del anillo. En cada instancia, la invención incluye formas tanto en mezcla como individual separada.

Algunos de los compuestos de fórmula I pueden existir además en formas tautoméricas. Dichas formas aunque no se indican explícitamente en la fórmula anterior pretenden estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Con respecto a la presente invención la referencia a un compuesto pretende incluir ese compuesto en cada una de sus formas posibles incluyendo, isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, y sus mezclas (racematos) a menos que se haga referencia específicamente a la forma isomérica particular.

Los sustituyentes de los compuestos de fórmula I tienen preferiblemente los siguientes significados:

- para Y, oxígeno;
- para G y G', conjuntamente con la unión que los enlaza, C = C;
- para V,
 - a) aril, especialmente fenil, bencil, naftil, naftilmetil, indenil, dihidro indenil; heterociclo especialmente pílídil;
 - b) fenil, bencil o dihidroindenil;
 - c) fenil o dihidroindenil;
 - d) fenil o bencil;
 - e) fenil;
- para Z,
 - a) halógeno, alquilo, alcoxi, OH, NO₂ o NH₂;
 - b) halógeno, alquilo, alcoxi, NO₂ o NH₂;
 - c) fluoro, cloro, bromo, iodo, C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-alcoxi, especialmente metoxi, trifluorometil, NO₂ o NH₂;
 - d) fluoro, cloro, bromo, C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄ alcoxi, especialmente metoxi, trifluorometil, NO₂ o NH₂;

- e) fluoro, cloro, bromo, iodo, C₁₋₄-alquilo especialmente metil o etil;
- f) fluoro, cloro, bromo, C₁₋₄-alquilo especialmente metil o etil;
- para t, 0, 1, 2 o 3 especialmente 0, 1 o 2;
- para R¹,
 - a) alquilo, en particular C₁₋₁₀, especialmente C₁₋₈ alquilo, ciclo alquilo, especialmente C₃₋₁₀ ciclo alquilo, cicloalquenil, especialmente C₆₋₈cicloalquenil, fenil o heterociclo;
 - b) C₁₋₈alquilo, especialmente, metil, etil, propil, i-propil, 3,3,3-trifluoropropil, i-butil, t-butil, pentil, 1-etilpropil, neo-pentil, 1,2-dimetilbutil o 1-propilbutil particularmente 1-etilpropil, C₃₋₁₀cicloalquilo especialmente ciclopropil, ciclopentil, ciclohexil, ciclohexilmetil, cicloheptil, ciclooctil, adamantil o noradamantil, particularmente ciclopentil o ciclohexil, notablemente ciclohexil, C₆₋₈cicloalquenil especialmente 2-ciclohexenil o biciclo[2,2,1]hept-5-enil, particularmente el último, furil, tienil o fenil, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo, especialmente metil, halógeno, especialmente fluoro, cloro o bromo o ciano;
- para R₂, hidrógeno;
- para R₃, -C(O)R^{3a} donde R^{3a} es alquilo, aril o heterociclo, especialmente preferido como R^{3a} son C₁₋₅-alquilo, fenil, bencil, fenetil, o tienil con metil siendo el más preferido;
- para R⁴, hidroxil.

Combinaciones de los significados anteriores preferidos se prefieren especialmente.

Compuestos particularmente preferidos de fórmula I son aquellos donde Y es oxígeno, R⁴ es hidroxil, G y G', conjuntamente con la unión

que los enlaza son $C = C$ y el resto de sustituyentes son como se definieron variadamente arriba y sus sales farmacéuticamente aceptables (compuestos IA).

Dentro de los compuestos IA aquellos compuestos son particularmente preferidos aquí donde R^3 es acetil y R^2 es hidrógeno y sus sales farmacéuticamente aceptables (compuestos IB).

Preferidos compuestos individuales son los nos. 10, 13, 17, 18, 24, 25, 51, 53, 54, 56, 63, 65, 69, 70, 72, 79, 118, 119, 120, 121, 125, 127, 129, 135, 137, 139, 140, 141, 142, 144, 148, 149, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 157 y 169 como se designó posteriormente aquí donde los compuestos 10, 17, 18, 24, 51, 53, 54, 69, 72, 118, 119, 120, 121, 125, 127, 129, 135, 137, 139, 140, 141, 142, 144, 148, 149, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 157 y 169 se prefieren especialmente, con 51, 125, 129, 140, 144, 148, 149, 155 y 156 siendo los más preferidos.

Dentro de los compuestos de fórmula I algunos compuestos son novedosos y pueden definirse como sigue con respecto a los significados del sustituyente individual:

- para Y, azufre (compuestos IIA);
- para R^1 y R^2 ,
 - a) R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenil, cicloalquenil, alquinil, aril o heterociclo y R^2 es hidroxil (compuestos IIB); o
 - b) R^1 es como se definió arriba excepto para hidrógeno, C_{1-7} -alquilo, fenil, C_{3-5} -cicloalquilo, o metileno (C_{3-5} -cicloalquilo) donde cada grupo alquilo o fenil puede sustituirse con uno o

dos metil, metoxi, etil o trifluorometil, o hasta tres halógenos y R^2 es hidrógeno (compuestos IIC);

c) uno de R^1 y R^2 es diferente a hidrógeno (compuestos IID);

- para R^3 , como se definió arriba excepto para $-C(O)R^{3c}$, donde R^{3c} es hidrógeno, C_{1-7} -alquilo, C_{2-3} -alquenil, fenil, C_{3-5} -ciclo alquilo, o metileno (C_{3-5} -ciclo alquilo) donde cada grupo alquilo, fenil o alquenil puede sustituirse con un nitro, metoxi o etoxi, con uno o dos metil, etil o trifluorometil, o con hasta tres halógenos (compuestos IIE);

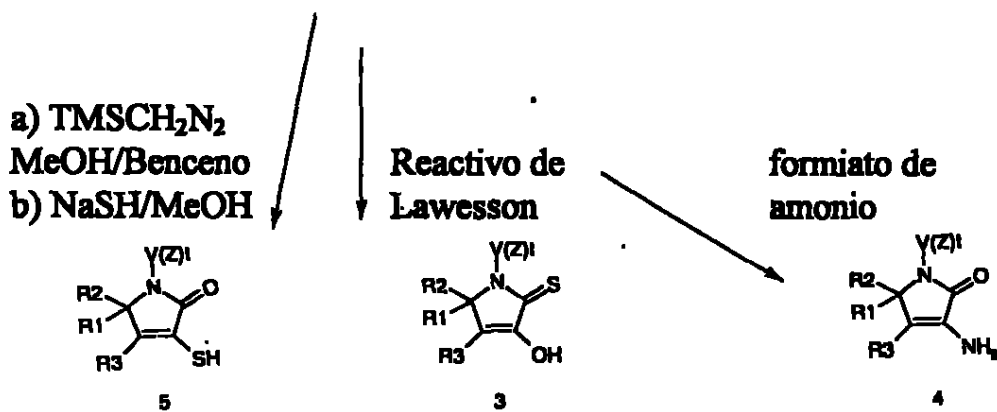
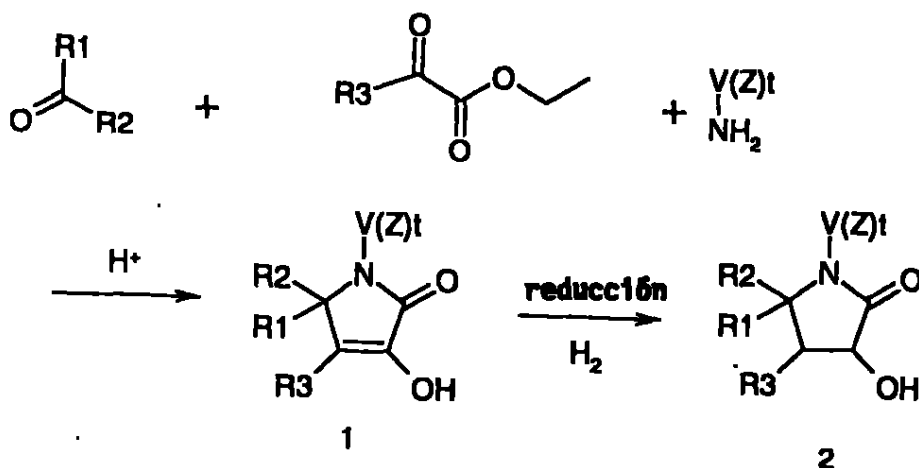
y, en cada caso los sustituyentes restantes son como se definió arriba.

Los compuestos de fórmula I en forma isométrica completa o parcialmente resuelta (compuestos IIF) son además novedosos como lo son todos los compuestos individuales establecidos aquí enseguida con excepción de los compuestos nos. 1, 2, 3, 4, 5, 9 y 122 (compuestos IIG).

Los novedosos grupos de compuestos IIA a IIG también forman parte de la invención.

La presente invención concierne además con un proceso para preparar los compuestos que tienen la fórmula general I.

El esquema sintético establecido abajo ilustra cómo pueden hacerse los compuestos de acuerdo con la invención. Aquellos expertos en el arte podrán rutinariamente modificar y/o adaptar el siguiente esquema para sintetizar cualquier compuesto de la invención cubierto por la fórmula I.



Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse mediante la condensación de una amina de fórmula $V(Z)_t-NH_2$ y dos compuestos carbonílicos de fórmulas $R^1C(O)R^2$ y $R^3C(O)C(O)OEt$ en condiciones acídicas.

Varios análogos pueden obtenerse a partir del compuesto 1. Por ejemplo el compuesto 2 puede obtenerse mediante la reducción del compuesto 1 con un agente de reducción adecuado. El grupo carbonílico en la posición 2 puede convertirse al correspondiente grupo tio después del sometimiento al reactivo de Lawesson (penta sulfito fosforoso). La función enólica puede convertirse a la amina correspondiente después de la reacción en presencia de formiato de amonio. El compuesto 5 puede prepararse mediante la conversión del compuesto 1 al correspondiente

88
28
78

compuesto metoxi en presencia de trimetilsilildiazometano y luego la conversión al análogo sulfanil, en presencia de hidrosulfito de sodio.

UTILIDAD

Como se mencionó arriba, los compuestos de la invención poseen actividad antagonista CCR2 y are consecuentemente indicados para uso en el tratamiento de una variedad de condiciones donde hay similarmente un componente que involucra MCP-1, CCR2 o la interacción entre estos dos tal como asma, rinitis alérgica de estación y perenne, sinusitis, conjuntivitis, alergia a alimentos, envenenamiento de escombros, soriasis, urticaria, prurito, eczema, enfermedad inflamatoria del vaso, enfermedad pulmonaria obstructiva crónica, enfermedad trombótica, medios de otitis, enfermedades neuro-inflamatorias tales como esclerosis múltiple, aterosclerosis, otras enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide y nefritis, cirrosis del hígado, enfermedad cardíaca, fibrosis pulmonar, restenosis tal como estenosis vascular, enfermedad de Alzheimer, sepsis, esclerosis sistémica, colitis ulcerativa, dermatitis atópica, infarto, daño agudo nervioso, sarcoidosis, hepatitis, endometriosis, infección HIV, AIDS, enfermedad auto inmune y cáncer.

En adición algunos compuestos de la invención exhiben reactividad cruzada con otros receptores de quimioquina especialmente CCR1 y CCR5.

Como se describe abajo, varios modelos de enfermedades se han usado para demostrar la eficacia de inhibir la interacción entre MCP-1 y CCR2. Adicionalmente, estudios clínicos han proporcionado evidencia de

la fuerte correlación entre la expresión de MCP-1 y CCR2 y la incidencia y severidad de enfermedades humanas.

Varios estudios han enlazado CCR2 con la patogénesis de asma. En modelos de ratones la inflamación del pulmón e hiper-reactividad, la inhibición de MCP-1 con un anticuerpo monoclonal disminuye significativamente la infiltración inducida por alérgeno de leucocitos en el pulmón y también disminuye la hiper reactividad de las vías respiratorias (Lukacs, N. y otros (1997) *J. Immunol.* 158: 4398; Gonzalo, J. y otros (1998), *J. Exp. Med.* 188: 157). El efecto de bloqueo de MCP-1 fue mayor que el bloqueo con otras quimioquinas, tales como eotaxin, MIP-1 α , y RANTES. En ratones noqueados CCR2, la hiper reactividad inducida de alérgeno también disminuyó, como lo fue la liberación de histamina en el pulmón (Campbell, E. y otros (1999), *Immunol.* 163: 2160). En estudios humanos, se ha mostrado que MCP-1 tanto el lavado bronco alveolar como tejido bronquial se incrementa significativamente en asmáticos (Sousa, A. y otros (1994), *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 10: 142; Alam, R. y otros (1996), *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153: 1398; Holgate, S. y otros (1997), *A. J. Respir. Crit. Care Med.* 156: 1377). En adición, los niveles de MCP-1 están correlacionados con la incidencia de los ataques y la severidad de los síntomas (Sousa, A. y otros (1994), *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 10: 142; Alain, R. y otros (1996), *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153: 1398; Holgate, S. y otros (1 997), *A. J. Respir. Crit. Care Med.* 156: 1377; Lummus, Z. y otros (1 998), *J. Allergy Clin. Immunol.* 102: 265; Jahnz-Rozyk, K. y otros (1 997), *Immunol. Lett.* 58: 47). Los pacientes asmáticos que respondieron positivamente a la inmunoterapia también mostraron una reducción en los niveles de plasma de MCP-1. (Hsieh, K. y otros (1996), *J. Allergy Clin Immunol.* 98: 580).

El MCP-1 también ha mostrado ser elevado en tejidos del pulmón y secreciones de pacientes con otras enfermedades respiratorias tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (Capelli, A. y otros (1999), Eur. Resp. J. 14: 160; de Boer, W. y otros (2000), J. Pathol. 190: 619), rinitis alérgica (Kimura y otros (1998), Lab. Invest. 78:571; Fujikura y otros (2001), J. Allergy Clin. Immunol 107:123), y fibrosis pulmonar (Antoniades, H. y otros (1992), Proc. Nat. Acad. Sci. 89:5371; Iyonaga, K. y otros (1994), Hum. Pathol. 25:455; Hasegawa, M. y otros (1999), Clin Exp. Immunol. 117:159). En un modelo animal de fibrosis pulmonar que usa ratones (noqueados) deficientes en CCR2, se mostró que el daño del pulmón disminuyó significativamente en el ratón noqueado (Moore y otros (2001), J. Immunol 167:4368).

Varios estudios han demostrado una asociación de MCP-1 y CCR2 con la enfermedad neuro inflamatoria esclerosis múltiple (MS). La encéfalo mielitis auto inmune experimental (EAE), la cual es un modelo animal de MS, se inicia por una respuesta de células T auto inmune a la mielina seguida por la infiltración de macrófagos dentro del SNC lo cual lleva a desmielinización y parálisis. Estudios con el modelo EAE han mostrado niveles de MCP-1 en el SNC de ratones correlacionados con la severidad de recaídas (Kennedy, K. y otros (1998), J. Neuroimmunol. 92: 98). Adicionalmente, el tratamiento con un anticuerpo anti-MCP-1 redujo la severidad clínica de la recaída de la enfermedad. Los ratones noqueados no tienen ya sea de MCP-1 (Huang, D. y otros (2001), J. Exp. Med. 193: 713) o CCR2 (Fife, B. y otros (2000), J. Exp. Med. 192: 899; Izikson, L. y otros (2000), J. Exp. Med. 192: 1075) muestran una significativamente incrementada resistencia a EAE en comparación con ratones de tipo salvaje. En estudios con el tejido cerebral humano post-mortem, se ha demostrado que el MCP-1 es elevado en lesiones de MS desmielinizantes

(Simpson, J. y otros (1998), *J. Neuroimmunol.* 84: 23 8; Van der Vroom, P. y otros (1 999), *Am. J. Path.* 154: 45).

La aterosclerosis es una enfermedad donde la hipercolesterolemia induce un influjo de monocitos en el subendotelio, lo cual se diferencia subsecuentemente en células de espuma que crecen en placas ateroscleróticas. Estudios en animales y humanos han mostrado que el MCP-1 está involucrado en la patogénesis de esta enfermedad. En ratones con hipercolesterolemia (deficientes en Apo E), la expresión de ambos MCP-1 y CCR2 es elevada en lesiones ateroscleróticas (Rayner, K. y otros (2000), *J. Vasc. Res.* 37: 93). La sobre expresión de MCP-1 en ratones transgénicos resulta en un incremento en la incidencia de aterosclerosis en animales (Aiello, R. y otros (1999), *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 19: 15 1 S). Los ratones noqueados que no tienen ya sea MCP-1 (Gu, L. y otros (1 998), *Mol. Cell* 2: 275; Gosling, J. y otros (1999), *J. Clin. Invest.* 103: 773) o CCR2 (Boling, L. y otros (1 998), *Nature* 394: 894; Dawson, T. y otros (1 999), *Atherosclerosis* 143: 205) muestran una significativa reducción en lesiones ateroscleróticas. En humanos se ha mostrado que la expresión de CCR2 en monocitos de sangre se incrementa en pacientes hipercolesterolémicos y que esto se correlaciona con la incrementada capacidad de respuesta a MCP-1 (Han, K. y otros (1999), *J. Lipid Res.* 40: 1053).

Los niveles de plasma de MCP-1 han mostrado incrementarse significativamente en pacientes después de angioplastia y se han correlacionado con la incidencia de restenosis vascular (Hokimoto y otros (2000), *Japan Circ. J.* 64:83 1; Cipollone y otros (2000), *Arter. Throm. Vasc. Biol.* 21:327; Economou y otros (2001), *Int. J. Cardiol.* 80:55). Resultados similares se han observado después de la implantación de vástagos (Oshima y otros (2001) *Japan Circ. J.* 65:261). Estudios con

bloqueo de anticuerpos anti-MCP-1 han mostrado decreciente incidencia y severidad de espesamiento neo-intimo en modelos animales (Furukawa y otros (1999), *Circ. Res.* 84:306; Koyanagi y otros (2000), *Circulación* 102:2243). La hiperplasia neo-intima disminuida también se demostró en un modelo de ratones noqueados CCR2 (Egashira y otros (2002), *Circ. Res.* 90:1167).

Los estudios han enlazado MCP-1 a otras dos enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide (RA) y nefritis. En modelos animales de artritis, un anticuerpo neutralizante anti-MCP-1 (Ogata, H. y otros (1997), *J. Pathol.* 182: 106) y un antagonista de péptido MCP-1 mutado a CCR2 (Gong, J. y otros (1997), *J. Exp. Med.* 186: 131) se encontraron ambos que inhibían la enfermedad. Estudios en humanos mostraron que el MCP-1 era elevado tanto en sangre como en el fluido sinovial en pacientes RA (Benedetti, F. y otros (1999), *J. Rheumatol.* 26: 425; Ross, E. y otros (2000), *J. Rheumatol.* 27: 2432; Ellingsen, T. y otros (2001), *J. Rheumatol.* 28: 41). Los niveles de MCP-1 en la sinovia se correlacionan con la severidad de la enfermedad. Los modelos animales de glomérulo nefritis han demostrado que el MCP-1 es elevado durante la enfermedad, y esto está correlacionado con incrementada infiltración de macrófagos en el riñón así como en proteinuria. Varios experimentos han mostrado que el bloqueo de MCP-1 con anticuerpo resulta en disminuida severidad de la enfermedad (Tang, W. y otros (1996), *Kidney Int.* 50: 665; Wada, T. y otros (1996), *FASEB J.* 10: 1418; Fujinaka, H. y otros (1997), *J. Am. Soc. Nephrol.* 8: 1174; Lloyd, C. y otros (1997), *J. Exp. Med.* 185: 1371). Los ratones noqueados MCP-1 también mostraron una reducción en el daño tubular (Tesch, G. y otros (1999), *J. Clin. Invest.* 103: 73). En nefropatías humanas, el MCP-1 es elevado en el riñón y la orina, y los niveles de quimioquina están correlacionados con la actividad de la

enfermedad (Yokoyama, H. y otros (1998), J. Leuk. Biol. 63: 493; Saitoh, A. y otros (1998), J. Clin. Lab. Anal. 12: 1).

Varios estudios adicionales tanto en animales como en humanos han demostrado la asociación de MCP-1 con varias otras enfermedades. Éstas incluyen infarto (Haro y otros (1996), Spine 21:1647; Umehara y otros (1996), Acta Neuropathol. 91:343), enfermedades de la piel tal como dermatitis atópica (Kaburagi, Y. y otros (2000), Arch. Dermatol. Res. 293:350) y soriasis (Deleuran, M. y otros (1996), J. Dermatol. Sci. 13: 228), cirrosis del hígado (Marra, F. y otros (1998), Am. J. Pathol. 152: 423; Fisher, N. y otros (1999), Gut 45: 416; Tsuneyama, K. y otros (2001), J. Pathol. 193: 102), hepatitis alcohólica (Fisher, N. y otros (1999), Gut 45:416), sarcoidosis (Hashimoto, S. y otros (1998), Clin. Exp. Immunol. 111: 604; Kasenaga, K. y otros (1998), Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 15: 165), enfermedades cardíacas (Nishiyama, K. y otros (1998), Jpn. Circ. J. 62: 710; Ono, K. y otros (1999), Lab. Invest. 79: 195; Damas, J. y otros (2000), Cardiovasc. Res. 47: 778), sepsis (Hogaboam, C. y otros (1998), Infect. Immun. 66: 650; Neumann, B. y otros (1999), Int. Immunol. 11: 217), enfermedad de Alzheimer (Grammas y otros (2001), Neurobiol. Aging 22:837), esclerosis sistémica (Hasegawa, M. y otros (1999), Clin. Exp. Immunol. 117: 159) inflammatory bowel enfermedades such as ulcerative colitis (Ugoccioni, M. y otros (1999), Am. J. Pathol. 155: 331) y enfermedad de Crohn (McCormack, G. y otros (2001), Inflamm. Res. 50:491), y endometriosis (Akoum y otros (1996), Fertil. Steril 66:17). Numerosos estudios con anticuerpos neutralizantes anti-MCP-1 han mostrado mejoras en los síntomas de la enfermedad en modelos animales de infarto del miocardio (Ono, K. y otros (1999), Lab. Invest. 79: 195), infarto (Galasso y otros (2000), Neuroscience 101:737),

dermatitis (Gordon, J. y otros (2000), J. Allergy Clin. Immunol. 106: 1 10) y sarcoidosis (Ichiyasu y otros (2001), Microsc. Res. Tech. 53:288).

El tratamiento o prevención puede llevarse a cabo administrando al paciente una cantidad efectiva de uno o más compuestos de acuerdo con la invención en un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los materiales activos pueden administrarse mediante cualquier ruta apropiada, por ejemplo, oral, parenteral, intravenosa, intradérmica, subcutánea, intramuscular o tópicamente, en forma líquida, crema, gel o sólida, vía un atomizado bucal o nasal, o aerosol.

El compuesto activo se incluye en el portador o diluyente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para suministrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva sin causar serios efectos tóxicos en el paciente tratado. Una dosis preferida del compuesto activo para todas las condiciones arriba mencionadas está en el rango de desde alrededor de 0,01 a 300 mg/kg, preferiblemente 0,1 a 100 mg/kg por día, más generalmente 0,5 hasta alrededor de 25 mg por kilogramo de peso corporal del recipiente por día. Una dosificación tópica típica estará dentro del rango de desde 0,01 a 3% p/p en un portador adecuado. El rango de dosificación efectiva de los derivados farmacéuticamente aceptables puede calcularse basado en el peso del compuesto madre a ser suministrado. Si el derivado exhibe actividad en sí mismo, la dosificación efectiva puede estimarse como arriba usando el peso del derivado, o mediante otro medio conocido por aquellos expertos en el arte.

Los métodos de la invención comprenden la administración a un mamífero (preferiblemente humano) que sufre de una condición mediada por MCP-1 o CCR2 (preferiblemente, asma o rinitis) de una composición

farmacéutica de acuerdo con la invención en una cantidad suficiente para aliviar la condición. El compuesto se administra convenientemente en una forma adecuada de dosificación unitaria, incluyendo pero no limitada a una que contiene 1 a 3 000 mg, preferiblemente 5 a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria. Una dosificación oral de 1 a 500, preferiblemente 10 a 250, más preferiblemente 25 a 250 mg es usualmente conveniente.

El ingrediente activo debe administrarse para lograr concentraciones pico de plasma del compuesto activo de alrededor de 0,001 a 30 μM , preferiblemente alrededor de 0,01 a 10 μM . Esto puede lograrse, por ejemplo, mediante inyección intravenosa de una solución o formulación del ingrediente activo, opcionalmente en salina, o un medio acuoso o administrarse como un bolo del ingrediente activo.

La concentración del compuesto activo en la composición de droga dependerá de las velocidades de absorción, inactivación de la distribución, y excreción de la droga así como de otros factores conocidos por aquellos expertos en el arte. Se debe notar que los valores de dosificación también variarán con la severidad de la condición a ser aliviada. Se debe entender adicionalmente que para cualquier sujeto particular, específicos regímenes de dosificación deben ajustarse durante el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los rangos de concentración establecidos aquí son únicamente ejemplares y no pretenden limitar el alcance o la práctica de la composición reivindicada. El ingrediente activo puede administrarse den una vez, o puede dividirse en un número de pequeñas dosis a ser administradas en variables intervalos de tiempo.

Las composiciones orales incluirán generalmente un diluyente inerte o un portador comestible. Éstas pueden estar incluidas en cápsulas de gelatina o comprimidas en tabletas. Para propósitos de la administración terapéutica, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de tabletas, tablillas o cápsulas. Agentes de enlace farmacéuticamente compatibles, y/o materiales adyuvantes pueden incluirse como parte de la composición.

Las tabletas, píldoras, cápsulas, tablillas y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un enlazante tal como celulosa micro-cristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente de dispersión tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterores; un deslizante tal como dióxido de silicona coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, metil salicilato, o saborizante de naranja. Cuando la forma de unidad de dosificación es una cápsula, ésta puede contener en adición al material del tipo de arriba, un portador líquido tal como aceite graso. En adición, las formas de unidad de dosificación contienen varios otros materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar, shellac, o agentes entéricos.

El compuesto activo o su sal o derivado farmacéuticamente aceptable puede administrarse como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, agua, goma de mascar o similares. Un jarabe puede contener, en adición a los compuestos activos, sacarosa como un agente edulcorante y algunos preservativos, tintas y colorantes y sabores.

Otros componentes usados en composiciones orales o tópicas incluyen agentes emulsificantes o mejoradores de penetración tales como ácido oleico y agentes estabilizantes o solubilizantes tales como ciclo dextrinas.

Las soluciones o suspensiones usadas para aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea, o tópica pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes sintéticos; agentes antibacteriales tales como alcohol bencil o metil parabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes gelantes tales como ácido etileno diamina tetra ácido acético; amortiguadores tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de tonicidad tal como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede incluirse en ampollas, jeringas desechables o recipientes de dosis múltiples elaborados de vidrio o plástico.

Si se administra en forma intravenosa, portadores preferidos son la salina fisiológica o salina amortiguada de fosfato (PBS).

En una modalidad, los compuestos activos son preparados con portadores que protegerán el compuesto contra la rápida eliminación del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas micro encapsulados de suministro. Polímeros biodegradables, biocompatibles pueden usarse, tal como etileno vinilo acetato, poli-anhídridos, ácido poli-glicólico, colágeno, poli-orto-ésteres, y ácido poli-láctico. Los métodos para la preparación de dichas formulaciones serán evidentes para aquellos expertos en el arte. Los

materiales pueden también obtenerse comercialmente de Alza Corporation (CA) y Guilford Pharmaceuticals (Baltimore, Md.). Las suspensiones liposómicas pueden también ser portadores farmacéuticamente aceptables. Éstos pueden prepararse de acuerdo con los métodos conocidos por aquellos expertos en el arte, por ejemplo, como se describe en la Patente U.S. No. 4,522,811 (la cual se incorpora aquí a modo de referencia en su totalidad). Por ejemplo, las formulaciones de liposoma pueden prepararse disolviendo el(los) apropiado(s) lípido(s) (tal como estearoil fosfatidil etanolamina, estearoil fosfatidilcolina, aracadoil fosfatidilcolina y colesterol) en un solvente orgánico que se evapora entonces, dejando detrás una película delgada de lípido seco en la superficie del recipiente. Una solución acuosa del compuesto activo o sus derivados de mono fosfato, di-fosfato, y/o tri-fosfato son entonces introducidos dentro del recipiente. El recipiente es entonces arremolinado a mano para liberar material lípido de los lados del recipiente y dispersar los agregados lípidos, formando así la suspensión de liposoma.

El compuesto activo o su sal o derivado farmacéuticamente aceptable puede mezclarse también con otros materiales activos que no dañan la acción deseada, o con materiales que suplementan la deseada acción, tal como agonistas adrenérgicos como pseudo efedrina, antibióticos, anti-hongos, otros anti-inflamatorios, o compuestos antivirales.

La presente invención concierne además con un método de tratar o prevenir condiciones mediadas por CCR2, MCP-1 o su interacción, el método que comprende administrar a un paciente una cantidad de un compuesto que tiene la fórmula I o su derivado o sal farmacéuticamente activo suficiente para prevenir, reducir o eliminar la condición.

El método es particularmente útil en el tratamiento o prevención de una condición seleccionada a partir de asma, rinitis de estación y rinitis alérgica perenne, sinusitis, conjuntivitis, alergia alimenticia, envenenamiento de escombros, soriasis, urticaria, prurito, eczema, enfermedad del vaso inflamatoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad trombótica, medio de otitis, enfermedades neuro inflamatorias tales como esclerosis múltiple, aterosclerosis, otras enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide y nefritis, cirrosis del hígado, enfermedad cardíaca, fibrosis pulmonar, restenosis tal como restenosis vascular, enfermedad de Alzheimer, sepsis, esclerosis sistémica, colitis ulcerativa, dermatitis atópica, infarto, daño nervioso agudo, sarcoidosis, hepatitis, endometriosis, infección HIV, AIDS, enfermedades auto inmunes y cáncer.

El método es particularmente útil en el tratamiento o prevención de asma, aterosclerosis, esclerosis múltiple y artritis reumatoide.

La presente invención concierne además con el uso de un compuesto que tiene la fórmula general I, o su sal o derivado farmacéuticamente activo para la fabricación de un medicamento para aplicación terapéutica.

La presente invención concierne además con un método para fabricar un medicamento pretendido para aplicación terapéutica, donde se usa un compuesto que tiene fórmula general I o su derivado o sal farmacéuticamente activo.

Los siguientes Ejemplos se proporcionan con propósitos ilustrativos únicamente y no pretenden, ni ellos están contruidos, como limitantes de

100

la invención en ninguna otra manera. Aquellos expertos en el arte apreciarán que variaciones y modificaciones rutinarias de los siguientes Ejemplos pueden hacerse sin exceder el alcance de la invención.

Ejemplo 1. Preparación de 4-acetil-5-ciclohexil-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (compuesto 10).

A una solución agitada de p-toluidina (430 mg, 4,0 mmol) en 4 ml de ácido acético a temperatura ambiente, se agrega carboxaldehído ciclohexano (450 mg, 4,0 mmol) y acetopiruvato etil (640 mg, 4,0 mmol). La mezcla de la reacción se calienta a 95°C, se agitó durante 120 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se retiró bajo presión reducida. Éter dietil (10 ml) se agregó al residuo y la mezcla se agitó durante 30 minutos donde se forma un precipitado blanco. El compuesto final se recoge después de filtración como un sólido blanco cristalino, punto de fusión 222°C. El filtrado puede concentrarse para dar un compuesto adicional. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,80-1,20 (m, 5H), δ 1,40-1,79 (m, 5H), δ 1,96 (m, 1H), δ 2,41 (s, 3H), δ 2,56 (s, 3H), 4,97 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,29 (m, 4H), 8,90 (s, br, 1H) ppm.

La mezcla racémica fue resuelta en una columna chiral HPLC (Chiral Cel OD-H) usando una mezcla de alcohol isopropil (15)/hexanos (85) y 0,1% TFA, velocidad de flujo 0,5ml/minuto, o puede resolverse usando un auxiliar chiral.

Ejemplo 2. Preparación de 1-(4-clorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-4-[3-(4-hidroxifenil) propanoil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (Compuesto 67)

A una solución agitada de 4-hidroxi bencil acetona en 40 mL de DMF seco a temperatura ambiente, se agregó 0,96 g (40 mmol) de hídrido

de sodio. La mezcla de la reacción se volvió amarillo profundo y después de 30 minutos se agregó dietil oxalato (5,43 mL, 40 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se apagó con HCl 10% y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. La formación del deseado etil 6-(4-hidroxifenil)-2,4-dioxohexanoato se chequea mediante ^1H -NMR antes de usarse adicionalmente sin purificación.

A una solución agitada de p-cloranilina (320 mg, 2,5 mmol) en 2,5 mL de ácido acético a temperatura ambiente, se agregó carboxaldehído ciclohexano (0,30 mL, 2,5 mmol) y etil 6-(4-hidroxifenil)-2,4-dioxohexanoato (618 mg, 2,5 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos se formó un precipitado blanco. El solvente se retiró bajo presión reducida y el material crudo se recrystalizó de una mezcla de éter/metanol. El compuesto final se recogió después de filtración como un sólido blanco cristalino, punto de fusión 259°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,80-1,20 (m, 5H), δ 1,40-1,79 (m, 5H), δ 2,80 (t, 2H), δ 3,0-3,2 (m, 2H), δ 5,05 (s, 1H), δ 6,65 (d, 2H), δ 7,0 (d, 2H), δ 7,55 (q, 2H), δ 9,17 (s, 1H), δ 12,1 (s, br, 1H) ppm.

Ejemplo 3. Preparación de 4-acetil-5-ciclohexil-3-amino-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (compuesto 61).

Una mezcla de reacción de 4-acetil-5-ciclohexil-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (139 mg, 0,44 mmol) y formiato de

amonio (342 mg, 4,44 mmol) en etanol (0,2M, 2,2ml) sr calentó a reflujo durante 16 horas. El solvente se retiró en vacío para dar un residuo blanco, se agregó agua al residuo para disolver algo del sólido blanco dejando un precipitado de color arenoso. Esta mezcla se filtró entonces, se lavó con una pequeña cantidad de éter dietil y se secó bajo alto vacío a temperatura ambiente para dar un sólido castaño pálido.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,07 (s, br, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 6,41 (s, br, 1H), 4,83 (d, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,80-0,96 (m, 9H).

Los siguientes compuestos pueden prepararse análogamente. Tal como se usa aquí RACEMATO se refiere a una mezcla de todos enantiómeros, MEZCLA se refiere a una mezcla de diastereoisómeros y CHIRAL se refiere a un enantiómero puro.

TABLA 1

No. Cpt.	Nombre	Estereoquímica	punto fusión °C o (esp. masa)
1	4-acetil-bencil-5-(4-bromofenil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	207
2	4-acetil-5-(4-bromofenil)-1-(5-bromopiridin-2-il)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	258
3	4-acetil-bencil-5-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	234
4	4-acetil-1-bencil-5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	262
5	4-acetil-bencil-3-hidroxi-5-fenil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	188
6	4-acetil-1-bencil-5-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(326)
7	4-acetil-bencil-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(314)
8	4-acetil-1-bencil-5-(2-furil)-3-hidroxi-	RACEMATO	174

	1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona		
9	4-acetil-1,5-bis(4-bromofenil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	132
10	4-acetil-5-ciclohexil-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	222
11	4-acetil-3-hidroxi-5-isopropil-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(274)
12	12 4-acetil-5-tert-butil-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	189
13	4-acetil-5-(1-etilpropil)-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	146
14	4-acetil-5-ciclohexil-3-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	194
15	4-acetil-5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	197
16	4-acetil-5-ciclohexil-3-hidroxi-1-(3-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	204
17	4-acetil-(4-bromofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	229
18	(R)-4-acetil-5-ciclohexil-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	CHIRAL (Racemato=no.10)	(314)
19	4-acetil-5-(1,2-dimetilbutil)-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	MEZCLA	176
20	4-acetil-5-(4-bromofenil)-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	206
21	4-acetil-5-ciclopropil-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	198
22	5-ciclohexil-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-4-(tien-2-ilcarbonil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	218
23	4-acetil-5-ciclohexil-3-hidroxi-1-fenil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	220
24	4-acetil-1-(4-clorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	229
25	4-acetil-5-ciclohexil-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	214
26	4-acetil-5-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-1-(4-metilbencil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(340,2)

27	4-acetil-5-(4-bromofenil)-3-hidroxi-1-(4-metilbencil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(400,2)
28	4-acetil-bencil-3-hidroxi-5-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(322,2)
29	4-acetil-5-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-1-(1-naftilmetil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(376,2)
30	4-acetil-5-(4-bromofenil)-3-hidroxi-1-(1-naftilmetil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(436,2)
31	4-acetil-5-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-1-[4-(trifluorometil)bencil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(394,2)
32	32 4-acetil-5-(4-bromofenil)-1-(3,5-difluorobencil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(422,2)
33	4-acetil-bencil-3-hidroxi-5-propil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(274,2)
34	4-acetil-bencil-3-hidroxi-5-isobutil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(288,2)
35	4-acetil-5-ciclohexil-3-hidroxi-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(382,2)
36	4-acetil-5-(2-furil)-3-hidroxi-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(366,2)
37	4-acetil-5-ciclohexil-1-(3,5-difluorobencil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(350,2)
38	4-acetil-1-(3,5-difluorobencil)-5-(2-furil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(334,2)
39	4-acetil-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-5-(1-propilbutil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	189
40	4-acetil-3-hidroxi-5-isobutil-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	153
41	5-ciclohexil-4-(2,2-dimetilpropanoil)-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	188
42	1-bencil-5-(4-bromofenil)-4-(2,2-dimetilpropanoil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	198

43	4-acetil-1-(3-clorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	230
44	4-acetil-(3-bromofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	239
45	4-acetil-5-ciclohexil-1-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	238
46	4-butil-1-(4-clorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	197
47	4-acetil-5-ciclohexil-1-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	203
48	4-acetil-5-ciclohexil-1-(3,4-dicloro-fenil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	228
49	4-acetil-5-ciclohexil-3-hidroxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	235
50	4-acetil-5-(ciclohex-2-en-1-il)-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	MEZCLA	226
51	(R)-4-acetil-1-(4-clorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	CHIRAL (Racemato=no.24)	(334)
52	4-acetil-5-ciclohexil-3-hidroxi-1-(4-isopropilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	227
53	4-acetil-(4-cloro-3-metilfenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	217
54	4-acetil-5-ciclohexil-1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	205
55	4-acetil-1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	230
56	4-acetil-5-ciclopentil-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	186
57	4-acetil-5-ciclooctil-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	287
58	4-acetil-5-(1-adamantil)-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	251
59	4-acetil-1-(3-cloro-4-metilfenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-	RACEMATO	(348,1)

	pirrol-2-ona		
60	4-acetil-5-ciclohexil-3-hidroxi-1-(3,4,5-triclorofenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(402)
61	4-acetil-3-amino-5-ciclohexil-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(313)
62	4-acetil-5-ciclohexil-1-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(336,1)
63	4-acetil-5-ciclohexil-1-(2,3-dihidro-1-H-inden-5-il)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	210
64	4-acetil-5-ciclohexil-1-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	220
65	4-acetil-5-ciclohexil-1-(3,4-dimetilfenil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	205
66	4-acetil-(4-cloro-3-nitrofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(379,1)
67	1-(4-clorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-4-[3-(4-hidroxifenil)propanoil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	259
68	4-acetil-5-cicloheptil-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	214
69	4-acetil-(4-cloro-3-metilfenil)-5-ciclopentil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	199
70	4-acetil-1-(4-cloro-3-etilfenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	225
71	4-acetil-(3-amino-4-clorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	162
72	4-acetil-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(352,1)
73	4-acetil-1-(3-bromo-4-metilfenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(392)
74	4-acetil-(3,4-dimetilfenil)-3-hidroxi-5-propil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(288)
75	4-acetil-(3,4-dimetilfenil)-3-hidroxi-5-	RACEMATO	(316)

	pentil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona		
76	4-acetil-(3-cloro-4-metilfenil)-3-hidroxi-5-propil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(308)
77	4-acetil-5-ciclohexil-1-(4-etilfenil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(328)
78	78 4-acetil-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-5-neopentil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(302)
79	4-acetil-5-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	MEZCLA	(324)
80	80 4-acetil-1-(3-bromo-4-metilfenil)-3-hidroxi-5-tien-3-il-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(392)
81	4-acetil-1-bencil-5-(ciclohexilmetil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	196
82	4-acetil-3-hidroxi-1-(4-metilbencil)-5-fenil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(322)
83	4-acetil-3-hidroxi-1-(4-metilbencil)-5-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(336)
84	4-[3-acetil-4-hidroxi-1-(4-metilbencil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-il] benzonitrilo	RACEMATO	(347)
85	4-acetil-3-hidroxi-1-(1-naftilmetil)-5-fenil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(358)
86	4-acetil-3-hidroxi-5-(4-metilfenil)-1-(1-naftilmetil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(372)
87	4-acetil-1-(3,5-diclorobencil)-5-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(394)
88	4-acetil-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(376)
89	4-acetil-5-(4-bromofenil)-3-hidroxi-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(454)
90	4-acetil-5-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-1-(3-metoxibencil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(356)
91	4-acetil-5-(4-bromofenil)-3-hidroxi-1-(3-metoxibencil)-1,5-dihidro-2H-	RACEMATO	(416)

	pirrol-2-ona		
92	4-acetil-(3,5-difluorobencil)-3-idroxi-5-fenil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(344)
93	4-acetil-1-(3,5-difluorobencil)-5-(4-fluorofenil)-3-idroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(362)
94	4-acetil-(3,5-difluorobencil)-3-idroxi-5-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(358)
95	4-acetil-bencil-3-idroxi-5-neopentil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(302)
96	4-acetil-1-bencil-3-idroxi-5-(3,3,3-trifluoropropil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(328)
97	4-acetil-5-ciclohexil-1-(3-fluorofenil)-3-idroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	210
98	4-butil-5-ciclohexil-3-idroxi-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	237
99	4-acetil-ciclohexil-3-idroxi-5-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	210
100	5-ciclohexil-4-esanoil-3-idroxi-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	213
101	1-(4-clorofenil)-5-ciclohexil-3-idroxi-4-(3-fenilpropanoil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	237
102	1-(4-bromofenil)-5-ciclohexil-3-idroxi-4-(3-fenilpropanoil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	244
103	1-(4-clorofenil)-5-ciclohexil-4-esanoil-3-idroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	211
104	1-(4-clorofenil)-5-ciclohexil-3-idroxi-4-pentanoil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	121
105	4-acetil-5-ciclohexil-1-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3-idroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	254
106	4-acetil-3-idroxi-1-(4-metilfenil)-5-(tien-3-il)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	241
107	4-acetil-(3-bromo-4-metilfenil)-3-idroxi-5-propil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(352)
108	4-acetil-(3,4-dimetilfenil)-3-idroxi-5-isobutil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(302)

109	4-acetil-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-hidroxi-5-propil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(292)
110	4-acetil-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-hidroxi-5-pentil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(320)
111	4-acetil-(3-cloro-4-metilfenil)-3-hidroxi-5-pentil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(336)
112	4-acetil-(3-cloro-4-metilfenil)-3-hidroxi-5-isobutil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(322)
113	4-acetil-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-hidroxi-5-pentil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(328)
114	4-acetil-3-hidroxi-1-(3-metilfenil)-5-neopentil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(302)
115	4-acetil-1-(3-bromo-4-metilfenil)-3-hidroxi-5-(3,3,3-trifluoropropil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(406)
116	4-acetil-1-(3,4-dimetilfenil)-3-hidroxi-5-neopentil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(316)
117	4-acetil-(3,4-dimetilfenil)-3-hidroxi-5-(tien-3-il)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(328)
118	4-acetil-1-(4-clorofenil)-5-ciclopentil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	182
119	4-acetil-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-ciclopentil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	194
120	4-acetil-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(370)
121	4-acetil-5-biciclo[2,2,1]hept-5-en-2-il-1-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	MEZCLA	196
122	4-benzoil-1-bencil-3,5-dihidroxi-5-fenil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	114
123	4-acetil-bencil-5-etil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	182
124	4-acetil-1-bencil-5-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	198
125	(R)-4-acetil-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-	CHIRAL (Racemato=no. 72)	(352)

	pirrol-2-ona		
126	2-ciclohexil)-4-hidroxi-N-metil-1-(4-metilfenil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(329)
127	4-acetil-1-(4-clorofenil)-3-hidroxi-5-(4-metilenociclohexil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	195
128	1-(4-clorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-4-(metiltio)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	120
129	(R)-4-acetil-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-ciclopentil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	186
130	(S)-4-acetil-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-ciclopentil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	CHIRAL (Racemato=no. 119)	188
131	2-ciclohexil-4-hidroxi-1-(4-metilfenil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida	RACEMATO	(314)
132	4-acetil-(4-clorofenil)-3-hidroxi-5-(4-metoxiciclohexil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	233
133	5-ciclohexil-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-4-pent-4-enil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(353)
134	4-acetil-(4-clorofenil)-5-(ciclopentilmetil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	209
135	(R)-4-acetil-(4-cloro-3-metilfenil)-5-ciclopentil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	CHIRAL (Racemato=no. 69)	135
136	4-acetil-1-(4-clorofenil)-3-hidroxi-5-(4-metoxiciclohexil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(364)
137	(R)-4-acetil-5-ciclopentil-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	CHIRAL	118
138	4-acetil-(4-clorofenil)-5-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	196
139	(R)-4-acetil-5-ciclohexil-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	CHIRAL (Racemato=no. 25)	160
140	(R)-4-acetil-(4-bromofenil)-5-	CHIRAL	98

144
111
43

	ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	(Racemato=no. 17)	
141	4-acetil-(4-clorofenil)-3-hidroxi-5-(3-noradamantil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	230
142	4-acetil-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	228
143	5-ciclohexil-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-4-[5-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)pentanoil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(513)
144	(R)-4-acetil-(4-clorofenil)-5-ciclopentil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	CHIRAL (Racemato=no. 118)	(318)
145	4-acetil-(4-clorofenil)-3-hidroxi-5-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(390)
146	5-ciclohexil-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-4-[(4E)-5-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)pent-4-enoil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	185
147	(S)-4-acetil-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	CHIRAL (Racemato=no. 120)	(368)
148	(R)-4-acetil-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	CHIRAL (Racemato=no. 120)	90
149	(R)-4-acetil-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	CHIRAL (Racemato=no. 142)	96
150	4-acetil-(4-clorofenil)-3-hidroxi-5-(4-metilciclohexil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	186
151	4-acetil-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-5-(3-noradamantil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	246
152	4-acetil-5-(4-tert-butilciclohexil)-1-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	188
153	4-acetil-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-5-(4-metilenociclohexil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	182
154	4-acetil-1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-	RACEMATO	170

112
4

	5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona		
155	(R)-4-acetil-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	CHIRAL (Racemato=no. 154)	91
156	(R)-4-acetil-1-(4-clorofenil)-3-hidroxi-5-triciclo[3.3.1.0~3,7]-non-3-il-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	CHIRAL (Racemato=no. 141)	178
157	4-acetil-1-(4-clorofenil)-5-ciclohexil-3-mercapto-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	126
158	1-(4-clorofenil)-4-(ciclohexilcarbonil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(318)
159	4-acetil-5-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	232
160	4-acetil-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-5-fenil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	220
161	(S)-4-acetil-5-ciclohexil-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	CHIRAL (Racemato=no. 10)	(314)
162	Metil-2-ciclohexil-4-hidroxi-1-(4-metilfenil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato	RACEMATO	254
163	(S)-4-acetil-1-(4-clorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	CHIRAL (Racemato=no. 24)	(334)
164	1-(4-bromofenil)-5-ciclohexil-4-hexanoil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	218
165	Etil-2-ciclohexil-4-hidroxi-1-(4-metilfenil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato	RACEMATO	(344)
166	N-(3-clorofenil)-2-ciclohexil-4-hidroxi-1-(4-metilfenil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida	RACEMATO	(425)
167	N-butil-2-ciclohexil-4-hidroxi-1-(4-metilfenil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida	RACEMATO	(369)
168	2-ciclohexil-4-hidroxi-1-(4-metilfenil)-5-oxo-2,5-H-pirrol-3-carboxamida	RACEMATO	(314)
169	4-acetil-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-ciclohexil-3-sulfanil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	66
170	4-acetil-(5-cloro-2-tienil)-5-ciclohexil-	RACEMATO	226

	3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona		
171	4-acetil-(6-cloro-3-piridinil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	224
172	4-acetil-(5-cloro-2-piridinil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	214

Ejemplo 4. Ensayo de Enlace

El antagonismo del receptor CCR2 se determina por un ensayo de enlace usando la línea de células monocíticas humanas THP-1. Las células son suspendidas en un amortiguador de ensayo (RPMI + 1% BSA + 25 mM HEPES) a 3×10^6 células/ml y una alícuota (180 μ l) agregada a 0,5 ml de tubo siliconizado Eppendorf. El compuesto (10 μ l) se agregó a varias concentraciones a la suspensión de células y 10 μ l de 125 I-MCP-1 se agregó para dar una concentración final de 0,1 nM. Después de incubación durante 1 hora a temperatura ambiente, la suspensión de células es centrifugada a través de aceite y las pastillas de células se contaron para cuantificar el ligando de enlace de células. Se determinó enlace no específico (NS) de radio ligando por la adición de 100 nM de MCP-1 frío. El enlace de control se determinó mediante la adición de amortiguador sin compuesto. La inhibición de 125 I-MCP-1 que enlaza a las células THP-1 se determinó como un IC50 (Compuestos nos. 7, 8, 9, 10, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 25, 39, 40, 41, 43, 44, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 76, 77, 78, 79, 116, 118, 119, 120, 121, 125, 126, 127, 128, 129, 131, 132, 134, 135, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 144, 145, 147, 148, 149, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 157, 168, 169, 170 y 172 exhibió un IC50 de 5 μ M o menos.

Ejemplo 5. Ensayo de Quimiotaxis

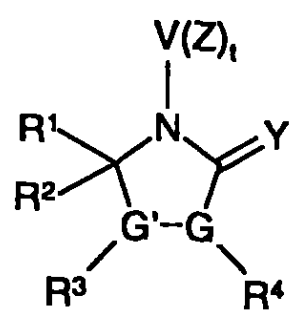
El antagonismo de la función CCR2 se determinó mediante un ensayo de quimiotaxis. MCP-1 se preparó en un amortiguador (Hanks + 0,1% de albúmina de suero humano) a una concentración de 3 nM concentración y se alicuotó dentro de las cámaras inferiores de una placa de quimiotaxis de 96 orificios (Neuroprobe). Las Células THP-1 son suspendidas en el mismo amortiguador a 1×10^7 células /ml y el compuesto se agregó a varias concentraciones con respecto a las alícuotas de células. La mezcla de célula y compuesto se agrega a la parte superior de la membrana de poli-carbonato (5 μ m de diámetro de poros) y la placa de quimiotaxis se incubó a 37°C durante 2 horas. Después las células no migradas se rasparon de la parte superior del filtro, la placa se centrifugó gentilmente y se retiró la membrana. Las células que migraron en la cámara inferior son cuantificadas contando con un hemacitometro. La quimiotaxis espontánea se determinó midiendo la migración de células en ausencia de quimioquina. La quimiotaxis de un control positivo se determinó midiendo la migración de células sin compuesto. La inhibición de quimiotaxis de células se determina como un IC50.

Los compuestos nos. 10, 24, 51, 53, 69, 72, 125, y 156 exhibieron un IC50 de 5 μ M o menos.

REIVINDICACIONES

Reivindicamos:

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula I



donde,

Y es oxígeno o azufre;

G y G', conjuntamente con la unión que los enlaza, son HC - CH o C = C;

V es aril, heterociclo o cicloalquilo;

Z es halógeno, alquilo, alquenil, alquinil, hidroxilo, amino, alcoxi, ariloxi, nitro o ciano;

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenil, cicloalquenil, alquinil, aril o heterociclo;

R² es hidrógeno o hidroxilo;

R³ es -C(O)R^{3a}, -C(O)OR^{3a}, -C(O)N(R^{3a})(R^{3b}), -S(O)₂R^{3a} o -S(O)R^{3a} o -SR^{3a} donde R^{3a} y R^{3b} tienen independientemente el mismo significado de R¹;

R⁴ es hidroxilo, sulfanil o amino;

t es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

116

o una sal farmacéuticamente aceptable o su derivado de rajado metabólico, conjuntamente con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 donde en la fórmula I

Y es oxígeno,

G y G', conjuntamente con la unión que los enlaza, son $C = C$,

y el significado de V se selecciona a partir de,

- a) aril, especialmente fenil, bencil, naftil, naftilmetil, indenil, dihidro indenil; heterociclo especialmente piridil;
- b) fenil, bencil, naftil, naftilmetil, indenil, dihidro indenil o piridil;
- c) fenil, bencil o dihidroindenil;
- d) fenil o dihidroindenil;
- e) fenil o bencil; y
- f) fenil.

3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 donde en la fórmula I

Y es oxígeno,

G y G', conjuntamente con la unión que los enlaza, son $C = C$,

y el significado de Z se selecciona a partir de,

- a) halógeno, alquilo, alcoxi, OH, NO_2 o NH_2 ;
- b) halógeno, alquilo, alcoxi, NO_2 o NH_2 ;
- c) flúor, cloro, bromo, iodo, C_{1-4} -alquilo, C_{1-4} alcoxi, trifluorometil, NO_2 o NH_2 ;
- d) flúor, cloro, bromo, iodo, C_{1-4} -alquilo, metoxi, trifluorometil, NO_2 o NH_2 ;

e) flúor, cloro, bromo, C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄ alcoxi, trifluorometil, NO₂ o NH₂;

f) flúor, cloro, bromo, C₁₋₄-alquilo, metoxi, trifluorometil, NO₂ o NH₂;

g) flúor, cloro, bromo, iodo, C₁₋₄ alquilo;

h) flúor, cloro, bromo, iodo, metil o etil;

i) flúor, cloro, bromo, C₁₋₄ alquilo; y

j) flúor, cloro, bromo, metil o etil.

4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 donde en la fórmula I

Y es oxígeno,

G y G', conjuntamente con la unión que los enlaza, son C = C, y t es seleccionado a partir de:

a) 0, 1, 2 o 3; y

b) 0, 1 o 2.

5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 donde en la fórmula I

Y es oxígeno,

G y G', conjuntamente con la unión que los enlaza, son C = C, y el significado de R¹ se selecciona a partir de:

a) alquilo, ciclo alquilo, cicloalquenil, fenil o heterociclo opcionalmente sustituido;

b) C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₁₀ ciclo alquilo, C₆₋₈ cicloalquenil, fenil o heterociclo opcionalmente sustituido;

c) C₁₋₈ alquilo, C₃₋₁₀ ciclo alquilo, C₆₋₈ cicloalquenil, fenil o heterociclo opcionalmente sustituido;

- d) C_{1-8} alquilo, C_{3-10} ciclo alquilo, C_{6-8} cicloalquenil, furil, tienil o fenil, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo o halógeno;
- e) metil, etil, propil, i-propil, 3,3,3-trifluoropropil, i-butil, t-butil, pentil, 1-etilpropil, neo-pentil, 1,2-dimetilbutil o 1-propilbutil, ciclopropil, ciclopentil, ciclohexil, ciclohexilmetil, cicloheptil, ciclooctil, adamantil o noradamantil, 2-ciclohexenil o biciclo [2,2,1]hept-5-enil, furil, tienil o fenil, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo o halógeno; y
- f) 1-etilpropil, ciclohexil, fenil, opcionalmente sustituido por uno o más metil, fluoro, cloro, bromo o ciano.

6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 donde en la fórmula I

Y es oxígeno,

G y G', conjuntamente con la unión que los enlaza, son $C = C$, y R^2 es hidrógeno.

7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 donde en la fórmula I

Y es oxígeno,

G y G', conjuntamente con la unión que los enlaza, son $C = C$,

y R^3 es $-C(O)R^{3a}$, donde el significado de R^{3a} se selecciona a partir de,

- a) alquilo, aril o heterociclo opcionalmente sustituido;
- b) C_{1-5} -alquilo, fenil, bencil, fenetil, o tienil opcionalmente sustituido; y
- c) metil.

8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 donde en la fórmula I

Y es oxígeno,

G y G', conjuntamente con la unión que los enlaza, son $C = C$, y R^4 es hidroxilo.

9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 donde el compuesto de fórmula I se selecciona a partir de aquellos numerados 10, 13, 17, 18, 24, 25, 51, 53, 54, 56, 63, 65, 69, 70, 72, 79, 118, 119, 120, 121, 125, 127, 129, 135, 137, 139, 140, 141, 142, 144, 148, 149, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 157 y 169 en la Tabla 1.

10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9 donde el compuesto de fórmula I se selecciona a partir de aquellos numerados 10, 17, 18, 24, 51, 53, 54, 69, 72, 118, 119, 120, 121, 125, 127, 129, 135, 137, 139, 140, 141, 142, 144, 148, 149, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 157 y 169 en la Tabla 1.

11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10 donde el compuesto de fórmula I se selecciona a partir de aquellos numerados 51, 125, 129, 140, 144, 148, 149, 155 y 156 en la Tabla 1.

12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 donde el compuesto de fórmula I está en la forma de su (-)-enantiómero.

13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 donde el compuesto de fórmula I está en la forma de su (R)-enantiómero.

14. Un compuesto de fórmula I como se ilustró en la reivindicación 1 donde, Y es azufre; y los restantes sustituyentes son como se definieron en la reivindicación 1.

15. Un compuesto de fórmula I como se ilustró en la reivindicación 1 donde R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo, ciclo alquilo, alquenil, cicloalquenil, alquinil, aril o heterociclo y R^2 es hidroxil y los restantes sustituyentes son como se definieron en la reivindicación 1.

16. Un compuesto de fórmula I como se ilustró en la reivindicación 1 donde, R^1 es como se definió arriba excepto para hidrógeno, C_{1-7} -alquilo, fenil, C_{3-5} -ciclo alquilo, o metileno (C_{3-5} -ciclo alquilo) donde cada grupo alquilo o fenil puede sustituirse con uno o dos metil, metoxi, etil o trifluorometil, o hasta tres halógenos y R^2 es hidrógeno y los restantes sustituyentes son como se definió en la reivindicación 1.

17. Un compuesto de fórmula I como se ilustró en la reivindicación 1 donde, uno de R^1 y R^2 es diferente a hidrógeno y los restantes sustituyentes son como se definió en la reivindicación 1.

18. Un compuesto de fórmula I como se ilustró en la reivindicación 1 donde R^3 es como se definió en la reivindicación 1 excepto por $-C(O)R^{3c}$, donde R^{3c} es hidrógeno, C_{1-7} -alquilo, C_{2-3} -alquenil, fenil, C_{3-5} ciclo alquilo, o metileno (C_{3-5} -ciclo alquilo) donde cada grupo alquilo, fenil o alquenil puede sustituirse con un nitro, metoxi o etoxi, con uno o dos metil, etil o trifluorometil, o con hasta tres halógenos y los restantes sustituyentes son como se definió en la reivindicación 1.

19 Un compuesto de fórmula I como se definió en la reivindicación 1 donde cuando

Y es oxígeno; y

G y G', conjuntamente con la unión que los enlaza, son C = C; entonces

R¹ es diferente a hidrógeno, C₁₋₇-alquilo, fenil, C₃₋₅-ciclo alquilo, o metileno (C₃₋₅-ciclo alquilo) donde cada grupo alquilo o fenil puede sustituirse con uno o dos metil, metoxi, etil o trifluorometil, o hasta tres halógenos cuando R² es hidrógeno; o

R³ es diferente a -C(O)R^{3c}, donde R^{3c} es hidrógeno, C₁₋₇-alquilo, C₂₋₃-alquenil, fenil, C₃₋₅-ciclo alquilo, o metileno (C₃₋₅-ciclo alquilo) donde cada grupo alquilo, fenil o alquenil puede sustituirse con un nitro, metoxi o etoxi, con uno o dos metil, etil o trifluorometil, o con hasta tres halógenos.

20. Un compuesto de fórmula I como se ilustró en la reivindicación 1 en forma isomérica total o parcialmente resuelta.

21. Un compuesto de fórmula I como se ilustró en la reivindicación 1 el cual se selecciona a partir de los compuestos de la Tabla 1 excepto para aquellos numerados 1, 2, 3, 4, 5, 9 y 122.

22. Un método de tratar o prevenir condiciones mediadas por CCR2, MCP-1 o su interacción, el método que comprende administrar a un paciente una cantidad de un antagonista de CCR2 suficiente para prevenir, reducir o eliminar la condición.

23. Un método de acuerdo con la reivindicación 22 donde el antagonista de CCR2 es un compuesto de fórmula I como se definió en la reivindicación 1 o su derivado o sal farmacéuticamente activo.

24. Un método de tratar o prevenir condiciones mediadas por CCR2, MCP-1 o su interacción, el método que comprende administrar a un paciente una cantidad de un compuesto de fórmula I como se definió en la reivindicación 1, o su derivado o sal farmacéuticamente activo, suficiente para prevenir, reducir o eliminar la condición.

25. Un método de acuerdo con la reivindicación 22 donde la condición se selecciona a partir de asma, rinitis alérgica de estación y perenne, sinusitis, conjuntivitis, alergia a alimentos, envenenamiento de escombros, soriasis, urticaria, prurito, eczema, enfermedad inflamatoria del vaso, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad trombótica, medio de otitis, enfermedades neuro-inflamatorias tales como esclerosis múltiple, aterosclerosis, otras enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide y nefritis, cirrosis del hígado, enfermedad cardíaca, fibrosis pulmonar, restenosis tal como restenosis vascular, enfermedad de Alzheimer, sepsis, esclerosis sistémica, colitis ulcerativa, dermatitis atópica, infarto, daño nervioso agudo, sarcoidosis, hepatitis, endometriosis, infección VIH, SIDA, enfermedades auto inmunes y cáncer.

26. Un método de acuerdo con la reivindicación 24 donde la condición se selecciona a partir de asma, rinitis alérgica de estación y perenne, sinusitis, conjuntivitis, alergia a alimentos, envenenamiento de escombros, soriasis, urticaria, prurito, eczema, enfermedad inflamatoria del vaso, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad trombótica, medio

de otitis, enfermedades neuro-inflamatorias tales como esclerosis múltiple, aterosclerosis, otras enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide y nefritis, cirrosis del hígado, enfermedad cardíaca, fibrosis pulmonar, restenosis tal como restenosis vascular, enfermedad de Alzheimer, sepsis, esclerosis sistémica, colitis ulcerativa, dermatitis atópica, infarto, daño nervioso agudo, sarcoidosis, hepatitis, endometriosis, infección VIH, SIDA, enfermedades auto inmunes y cáncer.

27. Un método de acuerdo con la reivindicación 25 donde la condición se selecciona a partir de asma, aterosclerosis, esclerosis múltiple y artritis reumatoide.

28. Un método de acuerdo con la reivindicación 26 donde la condición se selecciona a partir de asma, aterosclerosis, esclerosis múltiple y artritis reumatoide.

EXTRACTO DE LA DIVULGACIÓN

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas y novedosos compuestos útiles en el tratamiento de condiciones mediadas por CCR2, MCP-1 o su interacción. Los compuestos de la presente invención son pirrolidinonas y pirrolidina-tionas.