

Drigard & Castro
Abogados

Apartado 3692

Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

Tel. Conm. 3802200
Tel./Fax: (57.1) 2827976
(57.1) 3802700

E.Mail:bricas@brigardycastro.com.co

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02089166 00380234 Folios: 188
Fecha (UCB): 2003-04-01 10:59:05
Trámite : 002 PATENTES D I REGISTRO/ 329 COMPLETEN

AS: 89.076

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señoras

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

REF: Expediente No. 02-089.166 - Solicitud de Patente
a favor 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., según lo acredita el documento de poder protocolizado bajo el No. 17161, me permito anexar al presente escrito los siguientes documentos:

1. Copias certificadas por la Oficina de Patentes de Estados Unidos de las dos primeras solicitudes presentadas para la misma invención, de las cuales REIVINDICAMOS PRIORIDAD, junto con sus correspondientes traducciones del inglés al castellano.

De la señora Jefe atentamente,


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

Bogotá, Marzo 27, 2003
CPB/hsr.

143 145 M.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by L. Edelen

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of United States Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the twenty-fifth of September, 2002

7. by *Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 02026285-3

9. Seal/Stamp:

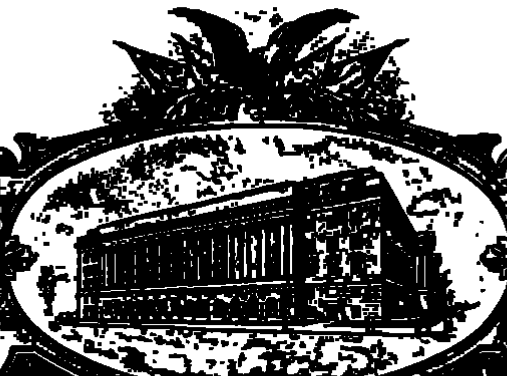
10. Signature:

Denitra T. Hawkins

Denitra T. Hawkins

89076

144



PA 899598

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

September 23, 2002

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/400,807

FILING DATE: August 01, 2002



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

L. Edelen

L. EDELEN
Certifying Officer

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR §1.53(c).

Express Mail No. EL921552885US

Docket No.
01-1880-B

Type a plus sign (+)
inside this box:

+

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)

LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (City and either state or foreign country)
Cal Lewis Zou Dasse Ene	Xiong Timothy Dong Olivier Dolna		Belmont, MA Marlborough, MA Concord, MA Marlborough, MA Waltham, MA

TITLE OF THE INVENTION (280 character maximum)

Novel Compounds

CUSTOMER NUMBER



20306

PATENT TRADEMARK OFFICE

McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff

ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)

- ☒ Specification Number of Pages 45 ☐ Drawings Number of Sheets
- ☒ Other: Patent Data Sheets (3 pp); return receipt postcard

METHOD OF PAYMENT FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

- ☐ Applicant claims small entity status. See 37 CFR 1.27
- ☐ A check or money order is enclosed to cover the Provisional Filing Fee.
- ☒ The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees and credit Deposit Account Number: 13-2480.
- PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT FILING FEE AMOUNT (\$) 180.00

CERTIFICATE OF MAILING

I hereby certify that, under 37 CFR § 1.10, I directed that the correspondence identified above be deposited with the United States Postal Service as "Express Mail Post Office to Addressee," addressed to the Asst. Commissioner for Patents, Box Provisional Patent Application, Washington, DC 20231, on the date indicated below.

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government
☒ No ☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE: Michael S. Greenfield

Date: August 1, 2002

TYPED or PRINTED NAME Michael S. Greenfield REG. NO. 37,142

- ☒ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT – ADDITIONAL INVENTORS

LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (City and either state or foreign country)
Evens	Janelle		Newton, MA
Higgins	Paul		Danvers, MA
Kintigh	Jeremy		Waltham, MA
Kondru	Rama		South Weymouth, MA
Toy-Palmer	Anna		Arlington, MA
Schwartz	Eric		Wakefield, MA

147 785
X

10/20/2007 - 000107

Inventor Information

Inventor One Given Name:: Xiong
Family Name:: Cai
Postal Address Line One:: 31 Oxford Avenue
City:: Belmont
State or Province:: Massachusetts
Postal or Zip Code:: 02478
Citizenship Country:: United States of America

Inventor Two Given Name:: Timothy
Family Name:: Lewis
Postal Address Line One:: 143 Brancken Drive
City:: Marlborough
State or Province:: Massachusetts
Postal or Zip Code:: 01752
Citizenship Country:: United States of America

Inventor Three Given Name:: Dong
Family Name:: Zou
Postal Address Line One:: 26 Minuteman Drive
City:: Concord
State or Province:: Massachusetts
Postal or Zip Code:: 01742
Citizenship Country:: People's Republic of China

Inventor Four Given Name:: Olivier
Family Name:: Dasse
Postal Address Line One:: 119 Evelina Drive
City:: Marlborough
State or Province:: Massachusetts
Postal or Zip Code:: 01752
Citizenship Country:: France

Inventor Five Given Name:: Doina
Family Name:: Ene
Postal Address Line One:: 6001 Stearns Hill Road
City:: Waltham
State or Province:: Massachusetts
Postal or Zip Code:: 02451
Citizenship Country:: Romania



148 46
R

Inventor Six Given Name:: Janelle
Family Name:: Evans
Postal Address Line One:: 393 Langley Road
City:: Newton
State or Province:: Massachusetts
Postal or Zip Code:: 02459
Citizenship Country:: United States of America

Inventor Seven Given Name:: Paul
Family Name:: Higgins
Postal Address Line One:: 19 Ledgewood Drive
City:: Danvers
State or Province:: Massachusetts
Postal or Zip Code:: 01923
Citizenship Country:: United States of America

Inventor Eight Given Name:: Jeremy
Family Name:: Kintigh
Postal Address Line One:: 31 Vernon Street
City:: Waltham
State or Province:: Massachusetts
Postal or Zip Code:: 02453
Citizenship Country:: United States of America

Inventor Ten Given Name:: Rama
Family Name:: Kondru
Postal Address Line One:: 26 Gaslight Drive, Apt. 10
City:: South Weymouth
State or Province:: Massachusetts
Postal or Zip Code:: 02190
Citizenship Country:: India

Inventor Eleven Given Name:: Anna
Family Name:: Toy-Palmer
Postal Address Line One:: 20 Tanager Street
City:: Arlington
State or Province:: Massachusetts
Postal or Zip Code:: 02476
Citizenship Country:: United States of America

Inventor Twelve Given Name:: Eric
Family Name:: Schwartz
Postal Address Line One:: 4 Bugli Lane
City:: Wakefield
State or Province:: Massachusetts
Postal or Zip Code:: 01880
Citizenship Country:: United States of America

Correspondence Information

Name Line One:: Michael S. Greenfield
Name Line Two:: McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff
Address Line One:: 32nd Floor
Address Line Two:: 300 S. Wacker Drive
City:: Chicago
State or Province:: IL
Postal or Zip Code:: 60606
Telephone One:: (312) 913-0001
Telephone Two::
Fax:: (312) 913-0002
Electronic Mail:: docketing@mbhb.com

Application Information

Title Line One:: Novel Compounds
Title Line Two::
Total Drawing Sheets:: 0
Formal Drawings?: N/A
Application Type:: Provisional
Docket Number:: 01-1560-B

Representative Information

Representative Customer Number 020306

NOVHL COMPOUNDS

BACKGROUND OF THE INVENTION

5

Field of the Invention

The invention relates to the field of pharmaceutical compounds in particular pyrrolidinones and pyrrolidine-thiones and analogs thereof.

10

The invention further concerns processes for preparing these pharmaceutical compounds, compositions containing them and their use for the treatment and prevention of disease.

Summary of the Related Art

15

Chemokines (chemotactic cytokines) are a large class of proteins that share structural homology and possess chemotactic activity for a variety of cell types (Luster, A. (1998), *N. Eng. J. Med.* 338:436; Kim, C. and Broxmeyer, H. (1999), *J. Leuk. Biol.* 65: 6.). They are divided into four groups based on the number and positioning of the first two cysteines of their sequence. The two major groups are the CC or beta chemokines (having two adjacent cysteines) and the CXC or alpha chemokines (X representing a single amino acid in between the cysteines). Examples of the former group include MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, MCP-1, (Kim, *ibid*; Strader, C. *et al* (1995), *FASEB J.* 9: 745; Salcedo, R. *et al* (2000), *Blood* 96: 34), Eotaxin, TARC, MDC, MIP-3 α , MIP-3 β and I-309. Examples of the latter group include IL-20 8, NAP-1, MGSA- α , β , and γ , ENA-78, IP-10, Mig, I-TAC, SDF-1 and BLC. In addition to the CC and CXC chemokines, two other types of chemokine are known, each consisting of a single known chemokine. Fractalkine is a CX3C type, having three amino acids between its first two cysteines, and lymphotactin is a C type chemokine having only one cysteine in the N-terminal domain.

25
30

Numerous chemokine receptors have been identified and extensively characterized with respect to the chemokines they bind and the cells on which they are expressed. These receptors (CCRs, CXCRs, CX3CRs and CRs, depending on which type of chemokine they bind) exhibit a significant degree of sequence homology. Chemokine receptors are members



of the large receptor family known as G-protein coupled receptors (GPCRs) (Strader, C. *et al* (1995), *FASEB J.* 9: 745), which are characterized by having seven-transmembrane helical domains and being functionally associated with heterotrimeric GTP-binding proteins (G-proteins). The existence of such a variety of chemokines (over 40) and chemokine receptors (at least 19 have been identified), in addition to their differential expression on specific cell types, provides for enormous diversity and specificity of ligand-receptor interactions. Consequently, the biological functions mediated by these proteins are diverse and complex.

MCP-1 is a chemokine produced by a number of cell types, including macrophages, mast cells, epithelial cells, endothelial cells, and fibroblasts and astrocytes. It is a potent chemoattractant for a number of different types of immune cells, such as monocytes, macrophages, activated T cells, basophils, and immature dendritic cells. MCP-1 has also been shown to induce biological responses in endothelial cells and astrocytes (Salcedo, R. *et al* (2000), *Blood* 96: 34; Dorf, M. *et al* (2000), *J. Neuroimmunol.* 111: 109). MCP-1 binds to CCR2 and, to date, no other high affinity receptor specific for MCP-1 has been confirmed. CCR2 is constitutively expressed in many immune cells and is also up-regulated under inflammatory conditions. CCR2 is also expressed in the human monocytic cell line THP-1 (Van Riper, G. *et al* (1993), *J. Exp. Med.* 177: 851).

It is well established that MCP-1 is a central factor in the immunoregulation of inflammatory responses. Numerous studies in animals have demonstrated the direct effect of MCP-1 on the infiltration of immune effector cells *in vivo*. For example, transgenic mice expressing MCP-1 in specific tissues exhibit an enhanced localized infiltration of monocytes in those tissues (Gu, L. *et al* (1997), *J. Leuk. Biol.* 62: 577; Gunn, M. *et al* (1997), *J. Immunol.* 158: 376). Injection of MCP-1 protein into animals has also been shown to induce the infiltration of basophils and T cells (Taub, D. *et al* (1995), *J. Clin. Invest.* 95: 1370; Conti, P. *et al* (1997), *Int. Immunol.* 9: 1563; Kuntzfeld, R. *et al* (1998), *J. Invest. Dermatol.* 111: 1040). Knockout mice lacking either MCP-1 (Lu, B. *et al* (1998), *J. Exp. Med.* 187: 601) or CCR2 (Kurihara, T. *et al* (1997), *J. Exp. Med.* 186: 1757; Kuziel, W. *et al* (1997), *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 94: 12053) exhibit a reduction in the extravasation and tissue infiltration of monocytes and macrophages in response to inflammatory stimuli. Neutralization of MCP-1 with monoclonal antibodies has been shown to inhibit the infiltration of monocytes (Ajuebor, M. *et al* (1998), *J. Leuk. Biol.* 63: 108) and T cells (Rand, M. *et al* (1996), *Am. J. Pathol.* 148: 855) in experimentally-induced models of inflammation in animals.

The immune response to pathogens initially involves presentation of antigen to CD4⁺ T cells followed by clonal expansion and differentiation of the T cells into Th1 and Th2

subpopulations (Paul, W. (1992), in *Inflammation*, J. Gallin, I. Goldstein, and R. Snyderman (eds), pp 775-790. Raven Press; Abbas, A. *et al* (1996), *Nature* 383: 787). The two T cell subsets produce different types of cytokines that mediate the induction of different types of immune responses. Th1 cells produce IFN α , IL-2, IL-12, and TNF β which function to generate antiviral immunity in the form of cytotoxic T cells, natural killer cells, and antibody subclasses that mediate antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC). Th2 cells produce IL-4, IL-5, IL-10, and IL-13, which generate allergic and anti-parasitic immune responses by inducing the proliferation and activation of eosinophils and mast cells and the synthesis of IgE antibodies. MCP-1, in addition to its direct effect on the migration of monocytes and T cells, has been shown to play a part in the regulation of T cell responses. MCP-1 has been shown to bias differentiation of activated T cells towards the Th2 phenotype, both *in vitro* and *in vivo* (Karpus, W. *et al* (1997), *J. Immunol.* 158: 4129; Gu, L. *et al* (2000), *Nature* 404: 407).

The production and biological activity of MCP-1 makes it a central player in the pathogenesis of inflammatory diseases by acting at many levels. For example, in atopic asthma, exposure to allergen induces immediate release of MCP-1 by activated mast cells and MCP-1 production at later times by epithelium and endogenous macrophages. MCP-1 subsequently induces the chemotaxis of T lymphocytes, macrophages and basophils into the challenged tissues and induces T cells to differentiate to the Th2 subtype. This results in the generation of IL-4 and IL-5 and, subsequently, the production of IgE and the proliferation and migration of eosinophils. These coordinated biological responses, centrally mediated by MCP-1, lead to the infiltration and activation of immune effector cells, increased sensitization of mast cells in the lung, and maintenance of the asthmatic condition.

It is evident that CCR2 is an appropriate target for inhibiting the excessive inflammatory responses that contribute to disease. The present invention is based on the discovery of compounds that antagonize CCR2. By antagonizing this receptor, the compounds block the biological effects of MCP-1 and thus inhibit the inflammatory processes mediated by the chemokine.

Published International Patent Application No. WO 95/19362 describes generically certain dihydropyrrole derivatives as intermediates. Said compounds are disclosed solely as racemates and no reference is made to isomers or isomerism. Furthermore, the only compounds of this type specifically disclosed in WO 95/19362 are unsubstituted in the 5-position of the dihydropyrrole ring.

The synthesis of certain 1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ones is known from: 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; Heterocycles (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. The synthesis of certain 3-amino-2-mercaptopyrroles is known from Phos. Sulf. Silic. Relat. Elem. (1999) 148: 117-130.

Compound 1 in the table disclosed hereinafter was purchased from Biospecs in Rijswijk, The Netherlands and compounds 2, 3, 4 and 122 in the table disclosed hereinafter were purchased from Ambinter in Paris, France.

In none of these instances is reference made to pharmaceutical compositions comprising the compounds or to their use as pharmaceuticals.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides pyrrolidinones and pyrrolidine-thiones and analogs thereof which act *inter alia* as CCR2 antagonists.

The compounds of the invention are indicated for use in treating or preventing conditions in which there is likely to be a component involving MCP-1, CCR2 or the interaction between these two. These conditions include one or more of the following: asthma, seasonal and perennial allergic rhinitis, sinusitis, conjunctivitis, food allergy, scombroid poisoning, psoriasis, urticaria, pruritus, eczema, inflammatory bowel disease, chronic obstructive pulmonary disease, thrombotic disease, otitis media, neuroinflammatory diseases such as multiple sclerosis, atherosclerosis, other inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and nephritis, liver cirrhosis, cardiac disease, pulmonary fibrosis, restenosis such as vascular restenosis, Alzheimer's disease, sepsis, systemic sclerosis, ulcerative colitis, atopic dermatitis, stroke, acute nerve injury, sarcoidosis, hepatitis, endometriosis, HIV infection, AIDS, autoimmune diseases and cancer

Accordingly, the invention also provides pharmaceutical compositions comprising the compounds of the invention and methods of treating and/or preventing the diseases set forth above.

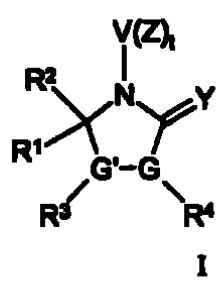
The compounds disclosed herein can also be used as research tools to study biological pathways involving both MCP-1 and CCR2.

All patent applications, patents, and other publications recited herein are hereby incorporated by reference in their entirety.

✓

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In one aspect, the present invention concerns pharmaceutical compositions comprising a compound of formula I



wherein,

Y is oxygen or sulfur;

G and G', together with the bond linking them, are HC - CH or C = C;

V is aryl, heterocycle or cycloalkyl;

Z is halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, amino, alkoxy, aryloxy, nitro or cyano;

R¹ is hydrogen, halogen, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, aryl or heterocycle;

R² is hydrogen or hydroxy;

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

wherein R^{3a} and R^{3b} have independently the same meaning as R¹;

R⁴ is hydroxy, sulfanyl or amino;

t is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

or a pharmaceutically acceptable salt or metabolically cleavable derivative thereof.

The following paragraphs provide definitions of the various chemical moieties that make up the compounds of the invention and are intended to apply uniformly throughout the specification and claims unless expressly stated otherwise.

The term alkyl as used herein is defined as including a univalent, saturated, straight or branched alkane moiety preferably containing one to ten, especially one to six, carbon atoms and specifically includes methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl, 3-methylpentyl, 2,2-dimethylbutyl and 2,3-dimethylbutyl.

The term cycloalkyl as used herein is defined as including a mono- or polycyclic alkane moiety preferably containing one to ten carbon atoms and specifically includes

155
157
X

cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, adamantyl and noradamantyl.

The term alkenyl as used herein is defined as including a univalent straight or branched, hydrocarbon with at least one double bond, preferably containing two to ten carbon atoms. Examples include, but are not limited to, allyl, 2-butenyl.

The term cycloalkenyl as used herein is defined as including a mono- or polycyclic hydrocarbon with at least one double bond, preferably containing two to ten carbon atoms. Examples include, but are not limited to, 2-cyclohexenyl or bicyclo[2.2.1]hept-5-enyl.

The term alkynyl as used herein is defined as including a univalent straight or branched hydrocarbon with at least one triple bond preferably containing two to ten carbon atoms, and specifically includes, but is not limited to, acetynyl, propynyl, and $-C\equiv C-CH_2$ (alkyl) including $-C\equiv C-CH_2(CH_3)$.

The term aryl as used herein is defined as including phenyl (preferably), biphenyl, naphthyl or heteroaryl (as defined below).

The term heterocycle as used herein is defined as including an aromatic moiety that includes at least one heteroatom in the aromatic ring (heteroaryl) as well as a cycloalkyl or cycloalkenyl moiety, as defined above, wherein one or more ring carbon atoms are replaced with a heteroatom. Examples include furyl, pyryl, pyridyl, pyrimidyl, thienyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, benzofuranyl, quinolyl, isoquinolyl, benzothienyl, isobenzofuryl, pyrazolyl, indolyl, isoindolyl, benzimidazolyl, purinyl, carbazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, isooxazolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, pyridazinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinoxalinyl, xanthinyl, hypoxanthinyl, pteridinyl, 5-azacytidinyl, 5-azauracilyl, triazolopyridinyl, imidazolopyridinyl, pyrrolopyrimidinyl, and pyrazolopyrimidinyl as well as pyrrolidinyl, piperidinyl and piperazinyl.

Alkoxy and aryloxy as used herein refer respectively to alkyl or aryl attached to the rest of the molecule via an oxygen atom.

Amino as used herein refers to $-NH_2$ in which one or both of the hydrogen atoms may optionally be replaced by alkyl or aryl or one of each.

Alkyl, alkenyl and alkynyl groups can optionally be substituted with any suitable group including but not limited to one or more, same or different, moieties selected from the group consisting of halo, hydroxyl, nitro, cyano, amino, alkoxy, heterocycle, aryl or aryloxy.

Aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl and heterocycle groups can optionally be mono- or poly-(preferably di- or tri-) substituted with any suitable group, including but not limited to one or more, same or different, moieties selected from the group consisting of halogen, alkyl,

alkenyl, alkynyl, hydroxyl, amino, alkoxy, aryl, aryloxy, nitro or cyano, whereby when two or more non-cyclic substituents are present these may optionally be linked together to form a ring.

Aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl and heterocycle groups may be attached to the pyrrolidine ring either directly or *via* alkylene (such as in the case of benzyl), alkenylene or alkynylene.

The term halogen refers to chloro, fluoro, bromo or iodo.

The term sulfanyl refers to -SH analogously to hydroxy referring to -OH

The term heteroatom means O, S, or N.

Where V is substituted by more than one Z moiety these may be the same or different. Unsubstituted valencies are satisfied by hydrogen.

Open valencies on the radical moieties described herein can occur on any one (or more for divalent radicals) of the atoms within the moiety. For example, a monovalent C₃ alkyl moiety includes both propyl and isopropyl. As another example, a divalent C₄ alkenylene moiety includes both tetramethylene (-CH₂(CH₂)₂CH₂-) and ethylethylene (-CH(CH₂CH₃)CH₂-).

"Metabolically cleavable derivatives" are frequently referred to by the term "prodrugs" which refers to compound forms which are rapidly transformed *in vivo* to the parent compound according to the invention, for example, by hydrolysis in blood. Thus, prodrugs are compounds bearing groups which are removed by biotransformation prior to exhibiting their pharmacological action. Such groups include moieties which are readily cleaved *in vivo* from the compound bearing it, which compound after cleavage remains or becomes pharmacologically active. Such metabolically cleavable groups form a class well known to practitioners of the art. They include, but are not limited to such groups as alkanoyl (i.e. acetyl, propionyl, butyryl, and the like), unsubstituted and substituted carbocyclic aroyl (such as benzoyl, substituted benzoyl and 1- and 2-naphthoyl), alkoxycarbonyl (such as ethoxycarbonyl), trialkylsilyl (such as trimethyl- and triethylsilyl), monoesters formed with dicarboxylic acids (such as succinyl), phosphate, sulfate, sulfonate, sulfonyl, sulfinyl and the like. The compounds bearing the metabolically cleavable groups have the advantage that they may exhibit improved bioavailability as a result of enhanced solubility and/or rate of absorption conferred upon the parent compound by virtue of the presence of the metabolically cleavable group. (T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery System", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; "Bioreversible Carriers in Drug Design", ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987).

Examples of such compounds include the following:

(5R)-4-acetyl-1-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-cyclohexyl-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl ethyl carbonate m.p. 74° C (compound P1 = compound no. 125 in which hydroxy is replaced by ethoxycarbonyloxy);

5 4-acetyl-5-cyclohexyl-1-(4-methylphenyl)-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl benzoate (MS 418) (compound P2 = compound no. 10 in which hydroxy is replaced by benzoyloxy);

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts that retain the desired biological activity of the above-identified compounds and exhibit minimal or no undesired toxicological effects. Examples of such salts include, but are not limited to acid addition salts formed with inorganic acids (for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, phosphoric acid, nitric acid, and the like), and salts formed with organic acids such as citric acid, acetic acid, oxalic acid, tartaric acid, succinic acid, malic acid, fumaric acid, ascorbic acid, benzoic acid, tannic acid, palmoic acid, alginic acid, polyglutamic acid, 10 naphthalenesulfonic acid, naphthalenedisulfonic, and polygalacturonic acid as well as base addition salts such as those formed with alkali- and alkaline earth metals such as sodium, potassium and calcium. The compounds can also be administered as pharmaceutically acceptable quaternary salts known by those skilled in the art, which specifically include, but not limiting to the quaternary ammonium salt of the formula $-NR^+Z^-$, wherein R is 20 hydrogen, alkyl, or benzyl, and Z is a counterion, including chloride, bromide, iodide, -O-alkyl, toluenesulfonate, methylsulfonate, sulfonate, phosphate, or carboxylate (such as fumarate, benzoate, succinate, acetate, glycolate, maleate, malate, fumarate, citrate, tartrate, ascorbate, benzoate, cinnamate, mandelate, benzyloate, and diphenylacetate).

In accordance with the invention all stereoisomeric forms such as enantiomeric and 25 diastereoisomeric forms of the compounds of formula I or mixtures thereof (including all possible mixtures of stereoisomers and racemates) are included. Typically one of the enantiomeric forms (eutomer) will be more therapeutically attractive than the other (distomer). In the case of the compounds according to the invention it is the (-)- form which is the eutomer and thus preferred. In compounds where the carbon atom at position 5 in the 30 pyrrolidinone or pyrrolidine-thione ring is asymmetric it is typically the "R" enantiomer which is preferred.

Furthermore certain compounds of formula I which contain alkenyl groups may exist as Z (zusammen) or E (entgegen) isomers. In each instance, the invention includes both mixture and separate individual isomers.



Multiple substituents on the scaffold ring can also stand in either *cis* or *trans* relationship to each other with respect to the plane of the ring. In each instance, the invention includes both mixture and separate individual forms.

Some of the compounds of formula I may also exist in tautomeric forms. Such forms
5 although not explicitly indicated in the above formula are intended to be included within the scope of the present invention.

With respect to the present invention reference to a compound is intended to encompass that compound in each of its possible forms including geometrical isomers, enantiomers, diastereomers, and mixtures thereof (racemates) unless the particular isomeric
10 form is referred to specifically.

The substituents the compounds of formula I preferably have the following meanings:

- for Y, oxygen;
- for G and G', together with the bond linking them, C = C;
- for V,
15 a) aryl, especially phenyl, benzyl, naphthyl, naphthylmethyl, indenyl, dihydroindenyl; heterocycle especially pyridyl;
b) phenyl, benzyl or dihydroindenyl;
c) phenyl or dihydroindenyl;
d) phenyl or benzyl;
20 e) phenyl;
- for Z,
a) halogen, alkyl, alkoxy, OH, NO₂ or NH₂;
b) halogen, alkyl, alkoxy, NO₂ or NH₂;
c) fluoro, chloro, bromo, iodo, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy, especially methoxy,
25 trifluoromethyl, NO₂ or NH₂;
d) fluoro, chloro, bromo, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy, especially methoxy, trifluoromethyl, NO₂ or NH₂;
e) fluoro, chloro, bromo, iodo, C₁₋₄ alkyl especially methyl or ethyl;
f) fluoro, chloro, bromo, C₁₋₄ alkyl especially methyl or ethyl;
- 30 - for t, 0, 1, 2 or 3 especially 0, 1 or 2;
- for R¹,
a) alkyl, in particular C₁₋₁₀, especially C₁₋₃ alkyl, cycloalkyl, especially C₃₋₁₀ cycloalkyl, cycloalkenyl, especially C₄₋₇ cycloalkenyl, phenyl or heterocycle;

b) C_{1-8} alkyl, especially, methyl, ethyl, propyl, i-propyl, 3,3,3-trifluoropropyl, i-butyl, t-butyl, pentyl, 1-ethylpropyl, neo-pentyl, 1,2-dimethylbutyl or 1-propylbutyl particularly 1-ethylpropyl, C_{3-10} cycloalkyl especially cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl, cycloheptyl, cyclooctyl, adamantyl or noradamantyl, particularly cyclopentyl or cyclohexyl, notably cyclohexyl, C_{6-8} cycloalkenyl especially 2-cyclohexenyl or bicyclo[2.2.1]hept-5-enyl, particularly the latter, furyl, thienyl or phenyl, optionally substituted by one or more alkyl, especially methyl, halogen, especially fluoro, chloro or bromo or cyano;

- for R^2 , hydrogen;
- for R^3 , $-C(O)R^{3a}$ wherein R^{3a} is alkyl, aryl or heterocycle, especially preferred as R^{3a} are C_{1-3} -alkyl, phenyl, benzyl, phenethyl, phenylamino or thienyl with methyl being most preferred;
- for R^4 , hydroxy.

Combinations of the above preferred substituent meanings are especially preferred.

Particularly preferred compounds of formula I are those wherein Y is oxygen, R^4 is hydroxy, G and G', together with the bond linking them, are $C = C$ and the remaining substituents are as variously defined above and pharmaceutically acceptable salts thereof (compounds IA).

Within compounds IA those compounds are particularly preferred wherein R^3 is acetyl and R^2 is hydrogen and pharmaceutically acceptable salts thereof (compounds IB).

Preferred individual compounds are 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 and 157 as hereinafter described whereby compounds 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 and 157 are especially preferred, with 51, 125, 129, 140, 144, 148, 149, 155 and 156 being most preferred.

Within the compounds of formula I certain compounds are novel and may be defined as follows with respect to the individual substituent meanings:

- for Y, sulfur (compounds IIA);
- for R^1 and R^2 ,
 - a) R^1 is hydrogen, halogen, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, aryl or heterocycle and R^2 hydroxy and (compounds IIB); or

b) R^1 is as defined above except for hydrogen, C_{1-7} -alkyl, phenyl, C_{3-7} -cycloalkyl, or methylene (C_{3-7} -cycloalkyl) wherein each alkyl or phenyl group may be substituted with one or two methyl, methoxy, ethyl or trifluoromethyl, or up to three halogens and R^2 is hydrogen (compounds IIC);

c) one of R^1 and R^2 is other than hydrogen (compounds IID);

- for R^3 , as defined above except for $-C(O)R^{3a}$ wherein R^{3a} is hydrogen, C_{1-7} -alkyl, C_{2-7} -alkenyl, phenyl, C_{3-7} -cycloalkyl, or methylene (C_{3-7} -cycloalkyl) wherein each alkyl, phenyl or alkenyl group may be substituted with one nitro, methoxy or ethoxy, with one or two methyl, ethyl or trifluoromethyl, or with up to three halogens (compounds IIE);

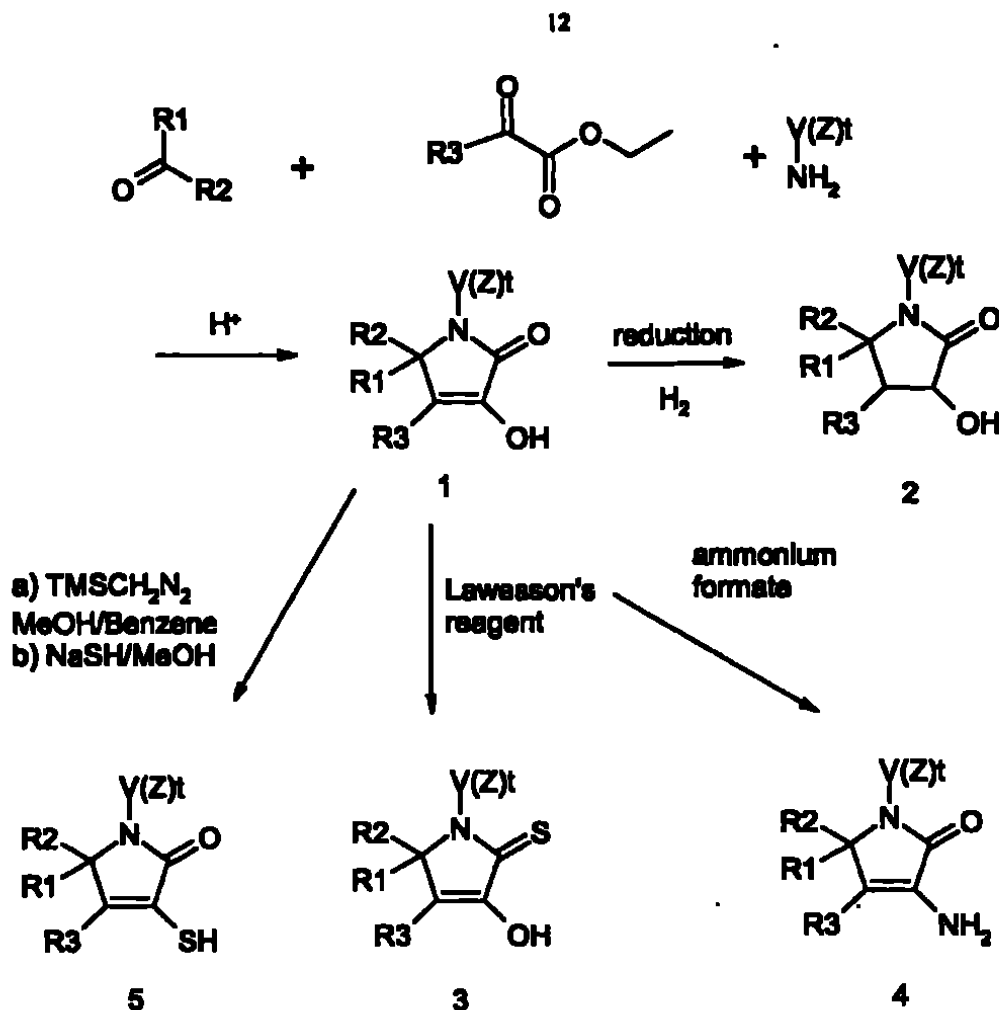
and, in each case the remaining substituents are as defined above.

Compounds of formula I in fully or partially resolved isomeric form (compounds IIF) are also novel as are all individual compounds in the table set forth hereinafter with the exception of compounds nos. 1, 2, 3, 4, 5, 9 and 122 (compounds IIG).

The novel compound groups IIA to IIG also form part of the invention

The present invention concerns also a process for preparing the compounds having general formula I.

The synthetic scheme set forth below illustrates how compounds according to the invention can be made. Those skilled in the art will be able to routinely modify and/or adapt the following scheme to synthesize any compound of the invention covered by formula I.



Compounds of formula 1 may be obtained by the condensation of an amine of formula $V(Z)_x-NH_2$ and two carbonylic compounds of formulae $R^1C(O)R^2$ and $R^3C(O)C(O)OEt$ in acidic conditions.

Several analogues can be obtained from compound 1. For example compound 2 can be obtained by reduction of compound 1 with a suitable reducing agent. The carbonylic group in position 2 can be converted to the corresponding thio group after submission to Lawesson's reagent (phosphorus pentasulfide). The enolic function can be converted to the corresponding amine after reaction in the presence of ammonium formate. Compound 5 can be prepared by conversion of compound 1 to the corresponding methoxy compound in the presence of trimethylsilyldiazomethane and then conversion to the sulfanyl analog in the presence of sodium hydrosulfide.

UTILITY

As mentioned above, the compounds of the invention possess CCR2 antagonist activity and are therefore indicated for use in treating a variety of conditions in which there is likely to be a component involving MCP-1, CCR2 or the interaction between these two such as asthma, seasonal and perennial allergic rhinitis, sinusitis, conjunctivitis, food allergy, scombroid poisoning, psoriasis, urticaria, pruritus, eczema, inflammatory bowel disease, chronic obstructive pulmonary disease, thrombotic disease, otitis media, neuroinflammatory diseases such as multiple sclerosis, atherosclerosis, other inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and nephritis, liver cirrhosis, cardiac disease, pulmonary fibrosis, restenosis such as vascular restenosis, Alzheimer's disease, sepsis, systemic sclerosis, ulcerative colitis, atopic dermatitis, stroke, acute nerve injury, sarcoidosis, hepatitis, endometriosis, HIV infection, AIDS, autoimmune disease and cancer.

In addition certain compounds of the invention exhibit cross reactivity with other chemokine receptors especially CCR1 and CCR5.

As described below, several disease models have been used to demonstrate the efficacy of inhibiting the interaction between MCP-1 and CCR2. In addition, clinical studies have provided evidence of the strong correlation between MCP-1 and CCR2 expression and the incidence and severity of human diseases.

Several studies have linked CCR2 with the pathogenesis of asthma. In mouse models of lung inflammation and hyperreactivity, inhibition of MCP-1 with a monoclonal antibody significantly decreases allergen-induced infiltration of leukocytes into the lung and also decreases airway hyperreactivity (Lukacs, N. *et al* (1997) *J. Immunol.* 158: 4398; Gonzalo, J. *et al* (1998), *J. Exp. Med.* 188: 157). The effect of blocking MCP-1 was greater than that of blocking other chemokines, such as eotaxin, MIP-1 α , and RANTES. In CCR2 knockout mice, allergen-induced hyperreactivity was also decreased, as was the release of histamine into the lung (Campbell, E. *et al* (1999), *Immunol.* 163: 2160). In human studies, it has been shown that MCP-1 in both bronchoalveolar lavage and bronchial tissue is significantly increased in asthmatics (Sousa, A. *et al* (1994), *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 10: 142; Alam, R. *et al* (1996), *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153: 1398; Holgate, S. *et al* (1997), *A. J. Respir. Crit. Care Med.* 156: 1377). In addition, levels of MCP-1 are correlated with the incidence of attacks and the severity of symptoms (Sousa, A. *et al* (1994), *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 10: 142; Alam, R. *et al* (1996), *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153: 1398; Holgate, S. *et al*

(1997), *A. J. Respir. Crit. Care Med.* 156: 1377; Lummus, Z. *et al* (1998), *J. Allergy Clin. Immunol.* 102: 265; Jahnz-Rozyk, K. *et al* (1997), *Immunol. Lett.* 58: 47). Asthmatic patients who respond positively to immunotherapy also show a reduction in plasma levels of MCP-1. (Hsieh, K. *et al* (1996), *J. Allergy Clin Immunol.* 98: 580).

5 MCP-1 has also been shown to be elevated in the lung tissues and secretions of patients with other respiratory diseases such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD)(Capelli, A. *et al* (1999), *Eur. Resp. J.* 14: 160; de Boer, W. *et al* (2000), *J. Pathol.* 190: 619), allergic rhinitis (Kimura *et al* (1998), *Lab. Invest.* 78:571; Fujikura *et al* (2001), *J. Allergy Clin. Immunol.* 107:123), and pulmonary fibrosis (Antoniades, H. *et al* (1992), *Proc.*
10 *Nat. Acad. Sci.* 89:5371; Iyonaga, K. *et al* (1994), *Hum. Pathol.* 25:455; Hasegawa, M. *et al* (1999), *Clin Exp. Immunol.* 117:159). In an animal model of pulmonary fibrosis using CCR2-deficient (knockout) mice, it was shown that lung damage was significantly decreased in the knockout mice (Moore *et al* (2001), *J. Immunol.* 167:4368).

Several studies have demonstrated an association of MCP-1 and CCR2 with the
15 neuroinflammatory disease multiple sclerosis (MS). Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), which is an animal model of MS, is initiated by an autoimmune T cell response to myelin followed by infiltration of macrophages into the CNS which brings about demyelination and paralysis. Studies with the EAE model have shown MCP-1 levels in the CNS of mice to be correlated with the severity of relapses (Kennedy, K. *et al* (1998), *J.*
20 *Neuroimmunol.* 92: 98). In addition, treatment with an anti-MCP-1 antibody reduced the clinical severity of the relapsing disease. Knockout mice lacking either MCP-1 (Huang, D. *et al* (2001), *J. Exp. Med.* 193: 713) or CCR2 (Fife, B. *et al* (2000), *J. Exp. Med.* 192: 899; Izikson, L. *et al* (2000), *J. Exp. Med.* 192: 1075) show a significantly increased resistance to EAE compared to wild-type mice. In studies with post-mortem human brain tissue, it has been
25 demonstrated that MCP-1 is elevated in demyelinating MS lesions (Simpson, J. *et al* (1998), *J. Neuroimmunol.* 84: 238; Van der Voorn, P. *et al* (1999), *Am. J. Path.* 154: 45).

Atherosclerosis is a disease whereby hypercholesterolemia induces an influx of monocytes into the subendothelium, which subsequently differentiate into foam cells which grow into atherosclerotic plaques. Studies in animals and humans have shown MCP-1 to be
30 involved in the pathogenesis of this disease. In hypercholesterolemic (Apo E deficient) mice, the expression of both MCP-1 and CCR2 is elevated in atherosclerotic lesions (Rayner, K. *et al* (2000), *J. Vasc. Res.* 37: 93). Overexpression of MCP-1 in transgenic mice results in an increase in the incidence of atherosclerosis in animals (Aiello, R. *et al* (1999), *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 19: 1518). Knockout mice which lack either MCP-1 (Gu, L. *et al* (1998),

164
166
2

Mol. Cell 2: 275; Gosling, J. *et al* (1999), *J. Clin. Invest.* 103: 773) or CCR2 (Boring, L. *et al* (1998), *Nature* 394: 894; Dawson, T. *et al* (1999), *Atherosclerosis* 143: 205) show a significant reduction in atherosclerotic lesions. In humans, it has been shown that CCR2 expression in blood monocytes is increased in hypercholesterolemic patients and that this correlates with increased responsiveness to MCP-1 (Han, K. *et al* (1999), *J. Lipid Res.* 40: 1053).

Plasma levels of MCP-1 have been shown to increase significantly in patients after angioplasty and has been correlated with the incidence of vascular restenosis (Hokimoto *et al* (2000), *Japan Circ. J.* 64:831; Cipollone *et al* (2000), *Arter. Throm. Vasc. Biol.* 21:327; Economou *et al* (2001), *Int. J. Cardiol.* 80:55). Similar results have been observed after stent implantation (Oshima *et al* (2001) *Japan Circ. J.* 65:261). Studies with blocking anti-MCP-1 antibodies have shown decreased incidence and severity of neointimal thickening in animal models (Furukawa *et al* (1999), *Circ. Res.* 84:306; Koyanagi *et al* (2000), *Circulation* 102:2243). Decreased neointimal hyperplasia has also been demonstrated in a CCR2 knockout mouse model (Egashira *et al* (2002), *Circ. Res.* 90:1167).

Studies have linked MCP-1 to two other inflammatory diseases, rheumatoid arthritis (RA) and nephritis. In animal models of arthritis, a neutralizing anti-MCP-1 antibody (Ogata, H. *et al* (1997), *J. Pathol.* 182: 106) and a mutated MCP-1 peptide antagonist to CCR2 (Gong, J. *et al* (1997), *J. Exp. Med.* 186: 131) were both found to inhibit disease. Human studies have shown MCP-1 to be elevated in both the blood and synovial fluid from RA patients (Benedetti, F. *et al* (1999), *J. Rheumatol.* 26: 425; Ross, E. *et al* (2000), *J. Rheumatol.* 27: 2432; Ellingsen, T. *et al* (2001), *J. Rheumatol.* 28: 41). Levels of MCP-1 in the synovium correlates with severity of the disease. Animal models of glomerulonephritis have demonstrated that MCP-1 is elevated during the disease, and this is correlated with increased macrophage infiltration into the kidney as well as proteinuria. Several experiments have shown that blocking MCP-1 with antibody results in decreased severity of the disease (Tang, W. *et al* (1996), *Kidney Int.* 50: 665; Wada, T. *et al* (1996), *FASEB J.* 10: 1418; Fujinaka, H. *et al* (1997), *J. Am. Soc. Nephrol.* 8: 1174; Lloyd, C. *et al* (1997), *J. Exp. Med.* 185: 1371). MCP-1 knockout mice also show a reduction in tubular injury (Tesch, G. *et al* (1999), *J. Clin. Invest.* 103: 73). In human nephropathies, MCP-1 is elevated in the kidney and the urine, and levels of the chemokine are correlated with disease activity (Yokoyama, H. *et al* (1998), *J. Leuk. Biol.* 63: 493; Saitoh, A. *et al* (1998), *J. Clin. Lab. Anal.* 12: 1).

Several additional studies in both animals and humans have demonstrated the association of MCP-1 with various other diseases. These include stroke (Haro *et al* (1996),

Spine 21:1647; Umehara *et al* (1996), *Acta Neuropathol.* 91:343), skin diseases such as atopic dermatitis (Kaburagi, Y. *et al* (2000), *Arch. Dermatol. Res.* 293:350) and psoriasis (Doleuran, M. *et al* (1996), *J. Dermatol. Sci.* 13: 228), liver cirrhosis (Marra, F. *et al* (1998), *Am. J. Pathol.* 152: 423; Fisher, N. *et al* (1999), *Gut* 45: 416; Tsuneyama, K. *et al* (2001), *J. Pathol.* 193: 102), alcoholic hepatitis (Fisher, N. *et al* (1999), *Gut* 45:416), sarcoidosis (Hashimoto, S. *et al* (1998), *Clin. Exp. Immunol.* 111: 604; Iyonaga, K. *et al* (1998), *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 15: 165), cardiac diseases (Nishiyama, K. *et al* (1998), *Jpn. Circ. J.* 62: 710; Ono, K. *et al* (1999), *Lab. Invest.* 79: 195; Damas, J. *et al* (2000), *Cardiovasc. Res.* 47: 778), sepsis (Hogaboam, C. *et al* (1998), *Infect. Immun.* 66: 650; Neumann, B. *et al* (1999), *Int. Immunol.* 11: 217), Alzheimer's disease (Grammas *et al* (2001), *Neurobiol. Aging* 22:837), systemic sclerosis (Hasegawa, M. *et al* (1999), *Clin. Exp. Immunol.* 117: 159) inflammatory bowel diseases such as ulcerative colitis (Ugoccioni, M. *et al* (1999), *Am. J. Pathol.* 155: 331) and Crohn's disease (McCormack, G. *et al* (2001), *Inflamm. Res.* 50:491), and endometriosis (Akoum *et al* (1996), *Fertil. Steril.* 66:17). Numerous studies with neutralizing anti-MCP-1 antibodies have shown improvements in disease symptoms in animal models of myocardial infarction (Ono, K. *et al* (1999), *Lab. Invest.* 79: 195), stroke (Galasso *et al* (2000), *Neuroscience* 101:737), dermatitis (Gordon, J. *et al* (2000), *J. Allergy Clin. Immunol.* 106:110) and sarcoidosis (Ichiyasu *et al* (2001), *Microsc. Res. Tech.* 53:288).

Treatment or prevention can be carried out by administering to the patient an effective amount of one or more compounds according to the invention in a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. The active materials can be administered by any appropriate route, for example, orally, parenterally, intravenously, intradermally, subcutaneously, intramuscularly or topically, in liquid, cream, gel or solid form, via a buccal or nasal spray, or aerosol.

The active compound is included in the pharmaceutically acceptable carrier or diluent in an amount sufficient to deliver to a patient a therapeutically effective amount without causing serious toxic effects in the patient treated. A preferred dose of the active compound for all of the above-mentioned conditions is in the range from about 0.01 to 300 mg/kg, preferably 0.1 to 100 mg/kg per day, more generally 0.5 to about 25 mg per kilogram body weight of the recipient per day. A typical topical dosage will range from 0.01-3% wt/wt in a suitable carrier. The effective dosage range of the pharmaceutically acceptable derivatives can be calculated based on the weight of the parent compound to be delivered. If the derivative exhibits activity in itself, the effective dosage can be estimated as above using the weight of the derivative, or by other means known to those skilled in the art.

The methods of the invention comprise administration to a mammal (preferably human) suffering from a MCP-1 or CCR2 mediated condition (preferably, asthma or rhinitis) a pharmaceutical composition according to the invention in an amount sufficient to alleviate the condition. The compound is conveniently administered in any suitable unit dosage form, including but not limited to one containing 1 to 3000 mg, preferably 5 to 500 mg of active ingredient per unit dosage form. An oral dosage of 1-500, preferably 10-250, more preferably 25-250 mg is usually convenient.

The active ingredient should be administered to achieve peak plasma concentrations of the active compound of about 0.001-30 μM , preferably about 0.01-10 μM . This may be achieved, for example, by the intravenous injection of a solution or formulation of the active ingredient, optionally in saline, or an aqueous medium or administered as a bolus of the active ingredient.

The concentration of active compound in the drug composition will depend on absorption, distribution inactivation, and excretion rates of the drug as well as other factors known to those of skill in the art. It is to be noted that dosage values will also vary with the severity of the condition to be alleviated. It is to be further understood that for any particular subject, specific dosage regimens should be adjusted over time according to the individual need and the professional judgment of the person administering or supervising the administration of the compositions, and that the concentration ranges set forth herein are exemplary only and are not intended to limit the scope or practice of the claimed composition. The active ingredient may be administered at once, or may be divided into a number of smaller doses to be administered at varying intervals of time.

Oral compositions will generally include an inert diluent or an edible carrier. They may be enclosed in gelatin capsules or compressed into tablets. For the purpose of oral therapeutic administration, the active compound can be incorporated with excipients and used in the form of tablets, troches or capsules. Pharmaceutically compatible binding agents, and/or adjuvant materials can be included as part of the composition.

The tablets, pills, capsules, troches and the like can contain any of the following ingredients, or compounds of a similar nature: a binder such as microcrystalline cellulose, gum tragacanth or gelatin; an excipient such as starch or lactose, a dispersing agent such as alginic acid, Primogel, or corn starch; a lubricant such as magnesium stearate or Sterones; a lidant such as colloidal silicon dioxide; a sweetening agent such as sucrose or saccharine; or a flavoring agent such as peppermint, methyl salicylate, or orange flavoring. When the dosage unit form is a capsule, it can contain in addition to material of the above type, a liquid carrier

such as fatty oil. In addition, dosage unit forms can contain various other materials which modify the physical form of the dosage unit, for example, coatings of sugar, shellac, or enteric agents.

The active compound or pharmaceutically acceptable salt or derivative thereof can be administered as a component of an elixir, suspension, syrup, wafer, chewing gum or the like. A syrup may contain, in addition to the active compounds, sucrose as a sweetening agent and certain preservatives, dyes and colorings and flavors.

Other components used in oral or topical compositions include emulsifying agents or penetration enhancers such as oleic acid and stabilising or solubilising agents such as cyclodextrins.

Solutions or suspensions used for parenteral, intradermal, subcutaneous, or topical application can include the following components: a sterile diluent such as water for injection, saline solution, fixed oils, polyethylene glycols, glycerin, propylene glycol or other synthetic solvents; antibacterial agents such as benzyl alcohol or methyl parabens; antioxidants such as ascorbic acid or sodium bisulfite; chelating agents such as ethylenediaminetetraacetic acid; buffers such as acetates, citrates or phosphates and agents for the adjustment of tonicity such as sodium chloride or dextrose. The parental preparation can be enclosed in ampoules, disposable syringes or multiple dose vials made of glass or plastic.

If administered intravenously, preferred carriers are physiological saline or phosphate buffered saline (PBS).

In one embodiment, the active compounds are prepared with carriers that will protect the compound against rapid elimination from the body, such as a controlled release formulation, including implants and microencapsulated delivery systems. Biodegradable, biocompatible polymers can be used, such as ethylene vinyl acetate, polyanhydrides, polyglycolic acid, collagen, polyorthoesters, and polylactic acid. Methods for preparation of such formulations will be apparent to those skilled in the art. The materials can also be obtained commercially from Alza Corporation (CA) and Guilford Pharmaceuticals (Baltimore, Md.). Liposomal suspensions may also be pharmaceutically acceptable carriers. These may be prepared according to methods known to those skilled in the art, for example, as described in U.S. Pat. No. 4,522,811 (which is incorporated herein by reference in its entirety). For example, liposome formulations may be prepared by dissolving appropriate lipid(s) (such as stearyl phosphatidyl ethanolamine, stearyl phosphatidylcholine, arachadoyl phosphatidylcholine and cholesterol) in an organic solvent that is then evaporated, leaving behind a thin film of dried lipid on the surface of the container. An aqueous solution of the



active compound or its monophosphate, diphosphate, and/or triphosphate derivatives are then introduced into the container. The container is then swirled by hand to free lipid material from the sides of the container and to disperse lipid aggregates, thereby forming the liposomal suspension.

5 The active compound or pharmaceutically acceptable salt or derivative thereof can also be mixed with other active materials that do not impair the desired action, or with materials that supplement the desired action, such as adrenergic agonists like pseudoephedrine, antibiotics, antifungals, other anti-inflammatories, or antiviral compounds.

10 The present invention concerns also a method of treating or preventing conditions mediated by CCR2, MCP-1 or the interaction thereof, the method comprising administering to a patient an amount of a compound having the formula I or a pharmaceutically active derivative or salt thereof sufficient to prevent, reduce or eliminate the condition.

15 The method is particularly useful in the treatment or prevention of a condition selected from asthma, seasonal and perennial allergic rhinitis, sinusitis, conjunctivitis, food allergy, ancombroid poisoning, psoriasis, urticaria, pruritus, eczema, inflammatory bowel disease, chronic obstructive pulmonary disease, thrombotic disease, otitis media, neuroinflammatory diseases such as multiple sclerosis, atherosclerosis, other inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and nephritis, liver cirrhosis, cardiac disease, pulmonary fibrosis, restenosis such as vascular restenosis, Alzheimer's disease, sepsis, systemic
20 sclerosis, ulcerative colitis, atopic dermatitis, stroke, acute nerve injury, sarcoidosis, hepatitis, endometriosis, HIV infection, AIDS, autoimmune diseases and cancer.

The method is particularly useful in the treatment or prevention of asthma, atherosclerosis, multiple sclerosis and rheumatoid arthritis.

25 The present invention concerns also the use of a compound having general formula I, or a pharmaceutically active derivative or salt thereof for the manufacture of a medicament for a therapeutic application.

The present invention concerns also a method for manufacturing a medicament intended for therapeutic application, wherein a compound having general formula I or a pharmaceutically active derivative or salt thereof is used.

30 The following Examples are provided for illustrative purposes only and are not intended, nor should they be construed, as limiting the invention by any other manner. Those skilled in the art will appreciate that routine variations and modifications of the following Examples can be made without exceeding the scope of the invention.



169
22

Example 1. Preparation of 4-acetyl-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (compound 10).

5

To a stirring solution of *p*-toluidine (430 mg, 4.0 mmol) in 4 ml of acetic acid at room temperature, are added cyclohexane carboxaldehyde (450 mg, 4.0 mmol) and ethyl acetopyruvate (640 mg, 4.0 mmol). The reaction mixture is heated to 95°C, stirred for 120 minutes, cooled to room temperature and the solvent removed under reduced pressure.

10 Diethyl ether (10 ml) is added to the residue and the mixture stirred for 30 minutes whereupon a white precipitate forms. The final compound is collected after filtration as a white crystalline solid mp 222°C. The filtrate may be concentrated to give additional compound. 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.

15 The racemic mixture can be resolved on a chiral HPLC column (Chiral Cel OD-H) using a mixture of isopropyl alcohol (15)/ hexanes (85) and 0.1% TFA, flow rate 0.5 ml/min, or it can be resolved by using a chiral auxiliary.

Example 2. Preparation of 1-(4-chlorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-4-[3-(4-hydroxyphenyl)propanoyl]-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (Compound 67)

20

To a stirring solution of 4-hydroxy benzyl acetone in 40 mL of dry DMF at room temperature, are added 0.96 g (40 mmol) of sodium hydride. The reaction mixture turns deep yellow and after 30 minutes diethyl oxalate (5.43 mL, 40 mmol) is added. The mixture is 25 stirred overnight at room temperature, then quenched with HCl 10% and extracted with ethyl acetate. The organic layers are washed with water, dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent is evaporated under reduced pressure. The formation of the desired ethyl 6-(4-hydroxyphenyl)-2,4-dioxohexanoate is checked by ¹H-NMR before being used further without purification.

30

To a stirring solution of *p*-chloraniline (320 mg, 2.5 mmol) in 2.5 mL of acetic acid at room temperature, are added cyclohexane carboxaldehyde (0.30 mL, 2.5 mmol) and ethyl 6-(4-hydroxyphenyl)-2,4-dioxohexanoate (618 mg, 2.5 mmol). The reaction mixture is stirred at room temperature. After 30 minutes a white precipitate is formed. The solvent is removed under reduced pressure and the crude material recrystallized from a mixture of

ether/methanol. The final compound is collected after filtration as a white crystalline solid m.p. 259°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 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.

Example 3. Preparation of 4-acetyl-5-cyclohexyl-3-amino-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (compound 61).

A reaction mixture of 4-acetyl-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (139mg, 0.44mmol) and ammonium formate (342mg, 4.44mmol) in ethanol (0.2M, 2.2ml) is heated at reflux for 16 hours. The solvent is removed *in vacuo* to give a white residue. Water is added to the residue to dissolve some of the white solid leaving a sandy-coloured precipitate. This mixture is then filtered, washed with a small amount of diethyl ether and dried under high vacuum at room temperature to give a pale brown solid.

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).

The following compounds may be prepared analogously. As used herein RACEMATE refers to a mixture of all enantiomers, MIXTURE refers to a mixture of diastereoisomers and CHIRAL refers to a pure enantiomer.

TABLE 1

Cpd. No.	Name	stereochemistry	melting point in °C or (mass spec)
1	4-acetyl-1-benzyl-5-(4-bromophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	207
2	4-acetyl-5-(4-bromophenyl)-1-(5-bromopyridin-2-yl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	258
3	4-acetyl-1-benzyl-5-(2-fluorophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	234
4	4-acetyl-1-benzyl-5-(4-chlorophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	262
5	4-acetyl-1-benzyl-3-hydroxy-5-phenyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	188
6	4-acetyl-1-benzyl-5-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(328)
7	4-acetyl-1-benzyl-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(314)
8	4-acetyl-1-benzyl-5-(2-furyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	174
9	4-acetyl-1,5-bis(4-bromophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	132

10	4-acetyl-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	222
11	4-acetyl-3-hydroxy-5-isopropyl-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(274)
12	4-acetyl-5-tert-butyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	188
13	4-acetyl-5-(1-ethylpropyl)-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	146
14	4-acetyl-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	184
15	4-acetyl-5-(4-chlorophenyl)-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	197
16	4-acetyl-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-(3-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	204
17	4-acetyl-1-(4-bromophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	229
18	(-)-4-acetyl-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	CHIRAL (Racemate = no. 10)	(314)
19	4-acetyl-5-(1,2-dimethylbutyl)-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	MIXTURE	176
20	4-acetyl-5-(4-bromophenyl)-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	206

21	4-acetyl-5-cyclopropyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	198
22	5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-4-(thien-2-ylcarbonyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	218
23	4-acetyl-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-phenyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	220
24	4-acetyl-1-(4-chlorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	229
25	4-acetyl-5-cyclohexyl-1-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	214
26	4-acetyl-5-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-1-(4-methylbenzyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(340.2)
27	4-acetyl-5-(4-bromophenyl)-3-hydroxy-1-(4-methylbenzyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(400.2)
28	4-acetyl-1-benzyl-3-hydroxy-5-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(322.2)
29	4-acetyl-5-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-1-(1-naphthylmethyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(376.2)
30	4-acetyl-5-(4-bromophenyl)-3-hydroxy-1-(1-naphthylmethyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(436.2)
31	4-acetyl-5-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(394.2)

32	4-acetyl-5-(4-bromophenyl)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrol-2-one	RACEMATE	(422.2)
33	4-acetyl-1-benzyl-3-hydroxy-5-propyl-1,5-dihydro-2H-pyrol-2-one	RACEMATE	(274.2)
34	4-acetyl-1-benzyl-3-hydroxy-5-isobutyl-1,5-dihydro-2H-pyrol-2-one	RACEMATE	(288.2)
35	4-acetyl-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-1,5-dihydro-2H-pyrol-2-one	RACEMATE	(382.2)
36	4-acetyl-5-(2-furyl)-3-hydroxy-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-1,5-dihydro-2H-pyrol-2-one	RACEMATE	(388.2)
37	4-acetyl-5-cyclohexyl-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrol-2-one	RACEMATE	(350.2)
38	4-acetyl-1-(3,5-difluorobenzyl)-5-(2-furyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrol-2-one	RACEMATE	(334.2)
39	4-acetyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-5-(1-propylbutyl)-1,5-dihydro-2H-pyrol-2-one	RACEMATE	189
40	4-acetyl-3-hydroxy-5-isobutyl-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrol-2-one	RACEMATE	153
41	5-cyclohexyl-4-(2,2-dimethylpropanoyl)-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrol-2-one	RACEMATE	188
42	1-benzyl-5-(4-bromophenyl)-4-(2,2-dimethylpropanoyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrol-2-one	RACEMATE	199

175 777

CONTINUED . 05.03.02

[Handwritten signature]

43	4-acetyl-1-(3-chlorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	230
44	4-acetyl-1-(3-bromophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	238
45	4-acetyl-5-cyclohexyl-1-(2-fluorophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	238
46	4-butyryl-1-(4-chlorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	197
47	4-acetyl-5-cyclohexyl-1-(3-fluoro-4-methylphenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	203
48	4-acetyl-5-cyclohexyl-1-(3,4-dichlorophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	228
49	4-acetyl-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	235
50	4-acetyl-5-(cyclohex-2-en-1-yl)-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	MIXTURE	228
51	(-)-4-acetyl-1-(4-chlorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	CHIRAL (Racemate = no. 24)	(334)



176 178
3

52	4-acetyl-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-(4-isopropylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	227
53	4-acetyl-1-(4-chloro-3-methylphenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	217
54	4-acetyl-5-cyclohexyl-1-(2-fluoro-4-methylphenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	205
55	4-acetyl-1-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	230
56	4-acetyl-5-cyclopentyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	186
57	4-acetyl-5-cyclooctyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	287
58	4-acetyl-5-(1-adamantyl)-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	251
59	4-acetyl-1-(3-chloro-4-methylphenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(348.1)
60	4-acetyl-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-(3,4,5-trichlorophenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(402)

177 173 -
X
5

50403867.085102

61	4-acetyl-3-amino-5-cyclohexyl-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(313)
62	4-acetyl-5-cyclohexyl-1-(2,4-difluorophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(338.1)
63	4-acetyl-5-cyclohexyl-1-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	210
64	4-acetyl-5-cyclohexyl-1-(4-fluoro-3-methylphenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	220
65	4-acetyl-5-cyclohexyl-1-(3,4-dimethylphenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	205
66	4-acetyl-1-(4-chloro-3-nitrophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(378.1)
67	1-(4-chlorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-4-[3-(4-hydroxyphenyl)propanoyl]-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	250
68	4-acetyl-5-cycloheptyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	214
69	4-acetyl-1-(4-chloro-3-methylphenyl)-5-cyclopentyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	190
70	4-acetyl-1-(4-chloro-3-ethylphenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	225



71	4-acetyl-1-(3-amino-4-chlorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	162
72	4-acetyl-1-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(352.1)
73	4-acetyl-1-(3-bromo-4-methylphenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(392)
74	4-acetyl-1-(3,4-dimethylphenyl)-3-hydroxy-5-propyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(288)
75	4-acetyl-1-(3,4-dimethylphenyl)-3-hydroxy-5-pentyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(316)
76	4-acetyl-1-(3-chloro-4-methylphenyl)-3-hydroxy-5-propyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(308)
77	4-acetyl-5-cyclohexyl-1-(4-ethylphenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(326)
78	4-acetyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-5-neopentyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(302)
79	4-acetyl-5-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	MIXTURE	(324)
80	4-acetyl-1-(3-bromo-4-methylphenyl)-3-hydroxy-5-thien-3-yl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(392)
81	4-acetyl-1-benzyl-5-(cyclohexylmethyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	196

29
3

82	4-acetyl-3-hydroxy-1-(4-methylbenzyl)-5-phenyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(322)
83	4-acetyl-3-hydroxy-1-(4-methylbenzyl)-5-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(336)
84	4-[3-acetyl-4-hydroxy-1-(4-methylbenzyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-yl]benzonitrile	RACEMATE	(347)
85	4-acetyl-3-hydroxy-1-(1-naphthylmethyl)-5-phenyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(358)
86	4-acetyl-3-hydroxy-5-(4-methylphenyl)-1-(1-naphthylmethyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(372)
87	4-acetyl-1-(3,5-dichlorobenzyl)-5-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(384)
88	4-acetyl-3-hydroxy-5-phenyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(376)
89	4-acetyl-5-(4-bromophenyl)-3-hydroxy-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(454)
90	4-acetyl-5-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-1-(3-methoxybenzyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(356)
91	4-acetyl-5-(4-bromophenyl)-3-hydroxy-1-(3-methoxybenzyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(416)
92	4-acetyl-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-hydroxy-5-phenyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(344)

180
2

93	4-acetyl-1-(3,5-difluorobenzyl)-5-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(362)
94	4-acetyl-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-hydroxy-5-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(368)
95	4-acetyl-1-benzyl-3-hydroxy-5-neopentyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(302)
96	4-acetyl-1-benzyl-3-hydroxy-5-(3,3,3-trifluoropropyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(328)
97	4-acetyl-5-cyclohexyl-1-(3-fluorophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	210
98	4-butyryl-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	237
99	4-acetyl-1-cyclohexyl-3-hydroxy-5-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	210
100	5-cyclohexyl-4-hexanoyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	213
101	1-(4-chlorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-4-(3-phenylpropanoyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	227
102	1-(4-bromophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-4-(3-phenylpropanoyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	244
103	1-(4-chlorophenyl)-5-cyclohexyl-4-hexanoyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	211

181
X

104	1-(4-chlorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-4-pentanoyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	121
105	4-acetyl-5-cyclohexyl-1-(4-fluoro-3-nitrophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	254
106	4-acetyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-5-(thien-3-yl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	241
107	4-acetyl-(3-bromo-4-methylphenyl)-3-hydroxy-5-propyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(352)
108	4-acetyl-1-(3,4-dimethylphenyl)-3-hydroxy-5-isobutyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(302)
109	4-acetyl-1-(3-fluoro-4-methylphenyl)-3-hydroxy-5-propyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(292)
110	4-acetyl-1-(3-fluoro-4-methylphenyl)-3-hydroxy-5-pentyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(320)
111	4-acetyl-1-(3-chloro-4-methylphenyl)-3-hydroxy-5-pentyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(336)
112	4-acetyl-1-(3-chloro-4-methylphenyl)-3-hydroxy-5-isobutyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(322)
113	4-acetyl-1-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-3-hydroxy-5-pentyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(328)
114	4-acetyl-3-hydroxy-1-(3-methylphenyl)-5-neopentyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(302)

182
42

115	4-acetyl-1-(3-bromo-4-methylphenyl)-3-hydroxy-5-(3,3,3-trifluoropropyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(406)
116	4-acetyl-1-(3,4-dimethylphenyl)-3-hydroxy-5-neopentyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(316)
117	4-acetyl-1-(3,4-dimethylphenyl)-3-hydroxy-5-(thien-3-yl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(328)
118	4-acetyl-1-(4-chlorophenyl)-5-cyclopentyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	182
119	4-acetyl-1-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-cyclopentyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	194
120	4-acetyl-1-(4-chloro-2,6-difluorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(370)
121	4-acetyl-5-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	MIXTURE	198
122	4-benzoyl-1-benzyl-3,5-dihydroxy-5-phenyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	114
123	4-acetyl-1-benzyl-5-ethyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	182
124	4-acetyl-1-benzyl-5-(2,4-dichlorophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	198
125	(-)-4-acetyl-1-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	CHIRAL (Racemate= no. 72)	(352)

183
27

126	2-cyclohexyl-4-hydroxy-N-methyl-1-(4-methylphenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxamide	RACEMATE	(329)
127	4-acetyl-1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxy-5-(4-methylenecyclohexyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	195
128	1-(4-chlorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-4-(methylthio)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	120
129	(-)-4-acetyl-1-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-cyclopentyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	CHIRAL (Racemate= no. 119)	188
130	(+)-4-acetyl-1-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-cyclopentyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	CHIRAL (Racemate= no. 119)	188
131	2-cyclohexyl-4-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxamide	RACEMATE	(314)
132	4-acetyl-1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxy-5-(4-methoxycyclohexyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	233
133	5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-4-pent-4-enoyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(353)
134	4-acetyl-1-(4-chlorophenyl)-5-(cyclopentylmethyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	209
135	(-)-4-acetyl-1-(4-chloro-3-methylphenyl)-5-cyclopentyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	CHIRAL (Racemate= no. 59)	135
136	4-acetyl-1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxy-5-(4-methoxycyclohexyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(364)

185
X

148	(-)-4-acetyl-1-(4-chloro-2,6-difluorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	CHIRAL (Racemate= no. 120)	90
149	(-)-4-acetyl-1-(4-bromo-2-fluorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	CHIRAL (Racemate= no. 142)	96
150	4-acetyl-1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxy-5-(4-methylcyclohexyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	186
151	4-acetyl-1-(4-chloro-2-fluorophenyl)-3-hydroxy-5-(3-noradamantyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	248
152	4-acetyl-5-(4-tert-butylcyclohexyl)-1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	188
153	4-acetyl-1-(4-chloro-2-fluorophenyl)-3-hydroxy-5-(4-methylenecyclohexyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	182
154	4-acetyl-1-(4-bromo-2,6-difluorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	170
155	(-)-4-acetyl-1-(4-bromo-2,6-difluorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	CHIRAL (Racemate= no. 154)	91
156	(-)-4-acetyl-1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxy-5-tricyclo[3.3.1.0-3,7-]non-3-yl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	CHIRAL (Racemate= no. 141)	178
157	4-acetyl-1-(4-chlorophenyl)-5-cyclohexyl-3-mercapto-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	128
158	1-(4-chlorophenyl)-4-(cyclohexylcarbonyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(318)

186
D

159	4-acetyl-5-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	232
160	4-acetyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-5-phenyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	220
161	(+)-4-acetyl-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	CHIRAL (Racemate= no. 10)	(314)
162	methyl 2-cyclohexyl-4-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxylate	RACEMATE	254
163	(+)-4-acetyl-1-(4-chlorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	CHIRAL (Racemate= no. 24)	(334)
164	1-(4-bromophenyl)-5-cyclohexyl-4-hexanoyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	218
165	ethyl 2-cyclohexyl-4-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxylate	RACEMATE	(344)
166	N-(3-chlorophenyl)-2-cyclohexyl-4-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxamide	RACEMATE	(425)
167	N-butyl-2-cyclohexyl-4-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxamide	RACEMATE	(369)
168	2-cyclohexyl-4-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxamide	RACEMATE	(314)

B7

X

Example 4. Binding Assay

Antagonism of the CCR2 receptor is determined by a binding assay using the human monocytic cell line THP-1. Cells are suspended in assay buffer (RPMI + 1% BSA + 25 mM HEPES) at 3×10^6 cells/ml and an aliquot (180 μ l) added to a 0.5 ml siliconized Eppendorf tube. Compound (10 μ l) is added at various concentrations to the cell suspension and 10 μ l of 125 I-MCP-1 added to give a final concentration of 0.1 nM. After incubation for 1 hr at room temperature, the cell suspension is centrifuged through oil and the cell pellets counted to quantitate cell-bound ligand. Nonspecific (NS) binding of radioligand is determined by the addition of 100 nM cold MCP-1. Control binding is determined by the addition of buffer without compound. Inhibition of 125 I-MCP-1 binding to THP-1 cells was determined as an IC₅₀. Compounds 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 and 168 exhibited an IC₅₀ of 5 μ M or less.

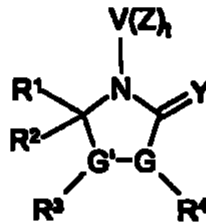
Example 5. Chemotaxis Assay

Antagonism of CCR2 function is determined by a chemotaxis assay. MCP-1 is prepared in buffer (Hanks + 0.1% human serum albumin) at 3 nM concentration and aliquoted into the bottom chambers of a 96-well chemotaxis plate (Neuroprobe). THP-1 cells are suspended in the same buffer at 1×10^7 cells/ml and compound added at various concentrations to the aliquots of cells. The cell and compound mixture is added to the top of the polycarbonate membrane (5 μ m pore diameter) and the chemotaxis plate incubated at 37°C for 2 hr. After the unmigrated cells are scraped off the top of the filter, the plate is gently centrifuged and the membrane removed. Cells which migrate to the bottom chamber are quantitated by counting with a hemacytometer. Spontaneous chemotaxis is determined by measuring cell migration in the absence of chemokine. Chemotaxis of a positive control is determined by measuring cell migration without compound. Inhibition of cell chemotaxis is determined as an IC₅₀.

Compounds nos. 10, 24, 51, 53, 69, 72, 125 exhibited an IC₅₀ of 5 μ M or less.

We claim

1. A pharmaceutical composition comprising a compound according to formula I



wherein,

Y is oxygen or sulfur;

G and G', together with the bond linking them, are HC - CH or C = C;

V is aryl, heterocycle or cycloalkyl;

Z is halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, amino, alkoxy, aryloxy, nitro or cyano;

R¹ is hydrogen, halogen, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, aryl or heterocycle;

R² is hydrogen or hydroxy;

R³ is -C(O)R^{3a}, -C(O)OR^{3a}, -C(O)N(R^{3a})(R^{3b}), -S(O)₂R^{3a}, -S(O)R^{3a} or -SR^{3a} wherein R^{3a} and R^{3b} have independently the same meaning as R¹;

R⁴ is hydroxy, sulfanyl or amino;

t is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

or a pharmaceutically acceptable salt or metabolically cleavable derivative thereof, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

2. A composition according to claim 1 wherein in the formula I

Y is oxygen,

G and G', together with the bond linking them, are C = C,

and the meaning of V is selected from,

a) aryl, especially phenyl, benzyl, naphthyl, naphthylmethyl, indenyl, dihydro indenyl; heterocycle especially pyridyl;

b) phenyl, benzyl, naphthyl, naphthylmethyl, indenyl, dihydro indenyl or pyridyl;

- c) phenyl, benzyl or dihydroindenyl;
- d) phenyl or dihydroindenyl;
- e) phenyl or benzyl; and
- f) phenyl.

3

3. A composition according to claim 1 wherein in the formula I

Y is oxygen,

G and G', together with the bond linking them, are C = C,

and the meaning of Z is selected from,

10

- a) halogen, alkyl, alkoxy, OH, NO₂ or NH₂;
- b) halogen, alkyl, alkoxy, NO₂ or NH₂;
- c) fluoro, chloro, bromo, iodo, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄ alkoxy, trifluoromethyl, NO₂ or NH₂;
- d) fluoro, chloro, bromo, iodo, C₁₋₄-alkyl, methoxy, trifluoromethyl, NO₂ or NH₂;
- e) fluoro, chloro, bromo, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄ alkoxy, trifluoromethyl, NO₂ or NH₂;
- f) fluoro, chloro, bromo, C₁₋₄-alkyl, methoxy, trifluoromethyl, NO₂ or NH₂;
- g) fluoro, chloro, bromo, iodo, C₁₋₄ alkyl;
- h) fluoro, chloro, bromo, iodo, methyl or ethyl;
- i) fluoro, chloro, bromo, C₁₋₄ alkyl; and
- j) fluoro, chloro, bromo, methyl or ethyl.

15

20

4. A composition according to claim 1 wherein in the formula I

Y is oxygen,

G and G', together with the bond linking them, are C = C, and t is selected from,

25

- a) 1, 2 or 3; and
- b) 1 or 2.

5. A composition according to claim 1 wherein in the formula I

Y is oxygen,

G and G', together with the bond linking them, are C = C,

and the meaning of R¹ is selected from,

30

- a) alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, optionally substituted phenyl or heterocycle;

- b) C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₆₋₁₀ cycloalkenyl, optionally substituted phenyl or heterocycle;
- c) C₁₋₈ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₆₋₈ cycloalkenyl, optionally substituted phenyl or heterocycle;
- d) C₁₋₈ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₆₋₈ cycloalkenyl, furyl, thienyl or phenyl, optionally substituted by one or more alkyl or halogen,;
- e) methyl, ethyl, propyl, i-propyl, 3,3,3-trifluoropropyl, i-butyl, t-butyl, pentyl, 1-ethylpropyl, neo-pentyl, 1,2-dimethylbutyl or 1-propylbutyl, cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl, cycloheptyl, cyclooctyladamantyl or noradamantyl, 2-cyclohexenyl or bicyclo[2.2.1]hept-5-enyl, furyl, thienyl or phenyl, optionally substituted by one or more alkyl or halogen; and
- f) 1-ethylpropyl, cyclohexyl, phenyl, optionally substituted by one or methyl, fluoro, chloro bromo or cyano;

15

6. A composition according to claim 1 wherein in the formula I
Y is oxygen,
G and G', together with the bond linking them, are C = C,
and R² is hydrogen.

20

7. A composition according to claim 1 wherein in the formula I
Y is oxygen,
G and G', together with the bond linking them, are C = C,
and R³ is -C(O)R^{3a} wherein the meaning of R^{3a} is selected from,

25

- a) alkyl, optionally substituted aryl or heterocycle;
- b) C₁₋₈-alkyl, optionally substituted phenyl, benzyl, phenethyl, phenylamino or thienyl; and
- c) methyl.

30

8. A composition according to claim 1 wherein in the formula I
Y is oxygen,
G and G', together with the bond linking them, are C = C,
and R⁴ is hydroxy.

191
X
5

9. A composition according to claim 1 wherein the compound of formula I is selected from those numbered 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 and 157 in Table 1.
- 5 10. A composition according to claim 9 wherein the compound of formula I is selected from those numbered 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 and 157 in Table 1.
- 10 11. A composition according to claim 10 wherein the compound of formula I is selected from those numbered 51, 125, 129, 140, 144, 148, 149, 155 and 156 in Table 1.
12. A composition according to claim 1 wherein the compound of formula I is in the form of its (-)-enantiomer.
- 15 13. A compound of formula I as illustrated in claim 1 wherein, Y is sulphur, and the remaining substituents are as defined in claim 1.
14. A compound of formula I as illustrated in claim 1 wherein, R¹ is hydrogen, halogen,
20 alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, aryl or heterocycle and R² is hydroxy and the remaining substituents are as defined in claim 1.
15. A compound of formula I as illustrated in claim 1 wherein, R¹ is as defined above except for hydrogen, C₁₋₇-alkyl, phenyl, C₃₋₅-cycloalkyl, or methylene (C₃₋₅-cycloalkyl)
25 wherein each alkyl or phenyl group may be substituted with one or two methyl, methoxy, ethyl or trifluoromethyl, or up to three halogens and R² is hydrogen and the remaining substituents are as defined in claim 1.
16. A compound of formula I as illustrated in claim 1 wherein, one of R¹ and R² is other
30 than hydrogen and the remaining substituents are as defined in claim 1.
17. A compound of formula I as illustrated in claim 1 wherein R³ is as defined in claim 1 except for -C(O)R^{3c} wherein R^{3c} is hydrogen, C₁₋₇-alkyl, C₂₋₃-alkenyl, phenyl, C₃₋₅-cycloalkyl, or methylene (C₃₋₅-cycloalkyl) wherein each alkyl, phenyl or alkenyl group may

192
2
5

be substituted with one nitro, methoxy or ethoxy, with one or two methyl, ethyl or trifluoromethyl, or with up to three halogens and the remaining substituents are as defined in claim 1.

- 5 18. A compound of formula I as defined in claim 1 wherein when
Y is oxygen; and
G and G', together with the bond linking them, are C = C; then
R¹ is other than hydrogen, C₁₋₇-alkyl, phenyl, C₃₋₇-cycloalkyl, or methylene (C₃₋₇-
cycloalkyl) wherein each alkyl or phenyl group may be substituted with one or two methyl,
10 methoxy, ethyl or trifluoromethyl, or up to three halogens when R² is hydrogen; or
R³ is other than -C(O)R^{3c} wherein R^{3c} is hydrogen, C₁₋₇-alkyl, C₂₋₇-alkenyl, phenyl,
C₃₋₇-cycloalkyl, or methylene (C₃₋₇-cycloalkyl) wherein each alkyl, phenyl or alkenyl group
may be substituted with one nitro, methoxy or ethoxy, with one or two methyl, ethyl or
trifluoromethyl, or with up to three halogens.
- 15 19. A compound of formula I as illustrated in claim 1 in fully or partially resolved
isomeric form.
- 20 20. A compound of formula I as illustrated in claim 1 which is selected from the
compounds of Table 1 except for those numbered 1, 2, 3, 4, 5, 9 and 122.
- 25 21. A method of treating or preventing conditions mediated by CCR2, MCP-1 or the
interaction thereof, the method comprising administering to a patient an amount of a CCR2
antagonist sufficient to prevent, reduce or eliminate the condition.
- 30 22. A method according to claim 21 wherein the CCR2 antagonist is a compound of
formula I as defined in claim 1 or a pharmaceutically active derivative or salt thereof.
23. A method of treating or preventing conditions mediated by CCR2, MCP-1 or the
interaction thereof, the method comprising administering to a patient an amount of a
compound of formula I as defined in claim 1, or a pharmaceutically active derivative or salt
thereof, sufficient to prevent, reduce or eliminate the condition.



24. A method according to claim 21 wherein the condition is selected from asthma, seasonal and perennial allergic rhinitis, sinusitis, conjunctivitis, food allergy, scombroid poisoning, psoriasis, urticaria, pruritus, eczema, inflammatory bowel disease, chronic obstructive pulmonary disease, thrombotic disease, otitis media, neuroinflammatory diseases
5 such as multiple sclerosis, atherosclerosis, other inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and nephritis, liver cirrhosis, cardiac disease, pulmonary fibrosis, restenosis such as vascular restenosis, Alzheimer's disease, sepsis, systemic sclerosis, ulcerative colitis, atopic dermatitis, stroke, acute nerve injury, sarcoidosis, hepatitis, endometriosis, HIV infection, AIDS, autoimmune diseases and cancer,

10

25. A method according to claim 23 wherein the condition is selected from asthma, seasonal and perennial allergic rhinitis, sinusitis, conjunctivitis, food allergy, scombroid poisoning, psoriasis, urticaria, pruritus, eczema, inflammatory bowel disease, chronic obstructive pulmonary disease, thrombotic disease, otitis media, neuroinflammatory diseases
15 such as multiple sclerosis, atherosclerosis, other inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and nephritis, liver cirrhosis, cardiac disease, pulmonary fibrosis, restenosis such as vascular restenosis, Alzheimer's disease, sepsis, systemic sclerosis, ulcerative colitis, atopic dermatitis, stroke, acute nerve injury, sarcoidosis, hepatitis, endometriosis, HIV infection, AIDS, autoimmune diseases and cancer.

20

26. A method according to claim 24 wherein the condition is selected from asthma, atherosclerosis, multiple sclerosis and rheumatoid arthritis.

25 27. A method according to claim 25 wherein the condition is selected from asthma, atherosclerosis, multiple sclerosis and rheumatoid arthritis.

20

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

The present invention provides pharmaceutical compositions and novel compounds useful in the treatment of conditions mediated by CCR2, MCP-1 or the interaction thereof.

5 The compounds of the present invention are pyrrolidinones and pyrrolidine-thiones.

1
195 10

**TRADUCCIÓN DEL INGLÉS AL CASTELLANO de la Solicitud de
Patente de los Estados Unidos No.60/400,807 relacionada con:**

NOVEDOSOS COMPUESTOS

**ANEXOS. La Solicitud de Patente de los Estados Unidos Serie No.60/
400,807 arriba mencionada, Declaración y Poder, Solicitud de Patente,
Certificación del Comisionado de Patentes y Marcas de los Estados
Unidos de América; Apostilla de Acuerdo con la Convención de la Haya
del 5 Octubre 1961.**

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

**DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE
AMÉRICA**

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Septiembre 23, 2002

**ESTE PARA CERTIFICAR QUE ANEXO AL PRESENTE SE
ENCUENTRA UNA FIEL COPIA TOMADA DE LOS REGISTROS DE
LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS
UNIDOS DE AQUELLOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE
PATENTE IDENTIFICADA ABAJO LA CUAL CUMPLE LOS
REQUISITOS PARA CONCEDERLE UNA FECHA DE
PRESENTACIÓN BAJO LA NORMA 35USC 111.**

**NUMERO DE SOLICITUD: 60/400,807
FECHA DE PRESENTACIÓN: Agosto 01, 2002**

**Por autorización del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS
L. Edelen (Firmado)
L. EDELEN
Funcionario de Certificaciones**

SELLO ADHERIDO

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 heterotrimérico (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.* 11 1: 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 (1 993), *J. Exp. Med.* 177: 85 l).

Es bien establecido que MCP-1 es un factor central en la regulación inmune de respuestas inflamatorias. Numeroso 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; Kuntsfeld, 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 (1 997), *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: 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 en 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 alérgenos 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 dihidropirrol 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-mercaptopirrólos 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 uso como farmacéuticos.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona pirrolidinonas y pirrolidinonas 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.

200
67

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 (ver fórmula en la página 5 del original traducido) 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, sulfanilo 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 $-C \equiv C-CH_2$ (alquilo) incluyendo $-C \equiv C-CH_2(CH_3)$.

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 ciclo alquilo 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.

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 ($CH_2=$), 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 alquileno (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, fluoro, 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 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), alcóxicarbonil (tal como etóxicarbonil), trialkilsilil (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 etóxicarbonilo);

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

2041
15
X

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 palmónico, 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 diá estereo 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-tiona es asimétrico éste es típicamente el "R" enantiómero que se prefiere.

Adicionalmente algunos compuestos de fórmula I que contienen grupos alquenoilo pueden existir como isómeros Z (zusamen) 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, Cl-4-alquilo, Cl-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 R',
 - 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 R_2 , hidrógeno;
- para R_3 , $-C(O)R^{3a}$ donde R^{3a} es alquilo, aril o heterociclo, especialmente preferido como R^{3a} son C_{1-5} -alquilo, fenil, bencil, fenetil, o tienil con metil siendo el más preferido;
- para R^4 , hidroxil.

Combinaciones de los significados anteriores preferidos se prefieren especialmente.

Compuestos particularmente preferidos de fórmula I son aquellos donde Y es oxígeno, R^4 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, alquénil, cicloalquénil, alquínil, 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, metoxil, 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. (ver esquema en la página 12 del original traducido)

a) $TMSCH_2N_2$

MeOH/Benceno

Reactivo de

formiato de

b) NaSH/MeOH

Lawesson

amonio

Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse mediante la condensación de una amina de fórmula $V(Z)_rNH_2$ y dos compuestos carbonílicos de fórmulas $R^1C(O)R^2$ y $R^3C(O)C(O)OEt$ en condiciones ácidas.

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

UTILIDAD

X
6

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 alergen 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 ectaxin, MIP-1 α , y RANTES. En ratones noqueados CCR2, la hiper reactividad inducida de alergen 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.*

209
18
78

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).

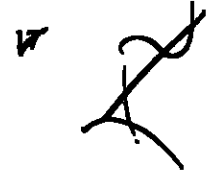
Varios estudios han demostrado una asociación de MCP-1 y CCR2 con la enfermedad neuro inflamatoria esclerosis múltiple (MS). La enfermedad mielitis auto inmune experimental (EAE), la cual es un modelo animal de MS, se inicia por una respuesta de células T auto inmune a la mielina seguida por la infiltración 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 Voom, 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: 151 S). Los ratones noqueados que no tienen ya sea MCP-1 (Gu, L. y otros (1998), *Mol. Cell* 2: 275; Gosling, J. y otros (1999), *J. Clin. Invest.* 103: 773) o CCR2 (Boling, L. y otros (1998), *Nature* 394: 894; Dawson, T. y otros (1999), *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.* 64:831; 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) inflamatorias 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: 110) 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,

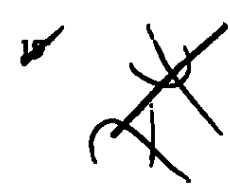
subcutánea, intramuscular o tópicamente, en forma líquida, crema, gel o sólida, vía un atomizado bucal o nasal, o aerosol.

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 μ M, preferiblemente alrededor de 0,01 a 10 μ M. 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 de 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 algnico, 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 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

216
22
X

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 hidruro 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 H¹-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-d₆): 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.

217 220
23
X

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) se 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-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	174
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)

219

28	4-acetil-bencil-3-hidroxi-5-(4-metil-fenil)-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-	RACEMATO	239

220
29

	hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona		
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-diclorofenil)-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-pirrol-2-ona	RACEMATO	(348,1)
60	4-acetil-5-ciclohexil-3-hidroxi-1-(3,4,5-triclorofenil)-1,5-dihidro-2H-	RACEMATO	(402)

221
25

	pirrol-2-ona		
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-pentil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(316)
76	4-acetil-(3-cloro-4-metilfenil)-3-hidroxi-5-propil-1,5-dihidro-2H-pirrol-	RACEMATO	(308)

222
28

	2-ona		
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-pirrol-2-ona	RACEMATO	(416)
92	4-acetil-(3,5-difluorobencil)-3-hidroxi-5-fenil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(344)

223

93	4-acetil-1-(3,5-difluorobencil)-5-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(362)
94	4-acetil-(3,5-difluorobencil)-3-hidroxi-5-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(358)
95	4-acetil-bencil-3-hidroxi-5-neopentil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(302)
96	4-acetil-1-bencil-3-hidroxi-5-(3,3,3-trifluoropropil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(328)
97	4-acetil-5-ciclohexil-1-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	210
98	4-butil-5-ciclohexil-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	237
99	4-acetil-ciclohexil-3-hidroxi-5-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	210
100	5-ciclohexil-4-hexanoil-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	213
101	1-(4-clorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-4-(3-fenilpropanoil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	237
102	1-(4-bromofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-4-(3-fenilpropanoil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	244
103	1-(4-clorofenil)-5-ciclohexil-4-hexanoil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	211
104	1-(4-clorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-4-pentanoil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	121
105	4-acetil-5-ciclohexil-1-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	254
106	4-acetil-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-5-(tien-3-il)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	241
107	4-acetil-(3-bromo-4-metilfenil)-3-hidroxi-5-propil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(352)
108	4-acetil-(3,4-dimetilfenil)-3-hidroxi-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-pirrol-2-ona	CHIRAL (Racemato=no. 72)	(352)
126	2-ciclohexil)-4-hidroxi-N-metil-1-(4-metilfenil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-	RACEMATO	(329)

21 

225

	pirrolo-carboxamida		
127	4-acetil-1-(4-clorofenil)-3-hidroxi-5-(4-metilenociclohexil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-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-pirrolo-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-enoil-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-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	CHIRAL (Racemato=no. 17)	98
141	4-acetil-(4-clorofenil)-3-hidroxi-5-(3-	RACEMATO	230

	noradamantil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona		
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)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	170
155	(R)-4-acetil-(4-bromo-2,6-	CHIRAL	91

227 230
53

	difluorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	(Racemato=no. 154)	
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)

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

228
2/

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 y 168 exhibió un IC₅₀ de 5 μ M o menos.

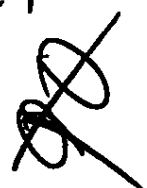
Ejemplo 5. Ensayo de Quimiotaxis

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 exhibieron un IC₅₀ de 5 μ M o menos.

REIVINDICACIONES

Reivindicamos:

229
35


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

(ver fórmula I en el original traducido)

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, sulfanilo o amino;

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

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,

- aryl, especialmente fenil, bencil, naftil, naftilmetil, indenil, dihidro indenil; heterociclo especialmente piridil;
- fenil, bencil, naftil, naftilmetil, indenil, dihidro indenil o piridil;
- fenil, bencil o dihidroindenil;
- fenil o dihidroindenil;
- fenil o bencil; y
- 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,

- halógeno, alquilo, alcoxi, OH, NO₂ o NH₂;

230
36
X

- b) halógeno, alquilo, alcoxi, NO₂ o NH₂;
- c) flúor, cloro, bromo, iodo, C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄ alcoxi, trifluorometil, NO₂ o NH₂;
- d) flúor, cloro, bromo, iodo, C₁₋₄-alquilo, metoxi, trifluorometil, NO₂ o NH₂;
- 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) C₁₋₈ alquilo, C₃₋₁₀ ciclo alquilo, C₆₋₈ 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.

23!
37

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 hidroxil.

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 y 157 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 y 156 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. 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.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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

R^1 es diferente a 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 cuando R^2 es hidrógeno; o

R^3 es diferente a $-C(O)R^{3c}$, 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.

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

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. Un método de acuerdo con la reivindicación 21 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.

25. Un método de acuerdo con la reivindicación 23 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

234
10
X

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, aterosclerosis, esclerosis múltiple y artritis reumatoide.

27. Un método de acuerdo con la reivindicación 25 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.

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DEL DOCUMENTO ANEXO
TERMINADA ESTE 2 DE MARZO DE 2003.

235
H

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by H. Phillips

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of United States Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the twenty-fifth of September, 2002

7. by *Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 02026285-1

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Denitra T. Hawkins

Denitra T. Hawkins

89076

236

240



PA 899609

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

September 23, 2002

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 09/970,140

FILING DATE: October 03, 2001



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

H. Phillips
H. PHILLIPS
Certifying Officer

237 A ~~4~~

UTILITY PATENT APPLICATION TRANSMITTAL

Submit an original and a duplicate for fee processing
(Only for new nonprovisional applications under 37 CFR 1.63(b))

ADDRESS TO:

**Commissioner for Patents
Box Patent Application
Washington, D.C. 20231**

Attorney Docket No. 01-1580

First Named Inventor **Xiong Cai**

Express Mail No. EL603709705US

APPLICATION ELEMENTS

1. ☒ Transmittal Form with Fee
2. ☒ Specification (including claims and abstract) [Total Pages 39]
3. ☐ Drawings [Total Sheets]
4. ☐ Oath or Declaration [Total Pages]
- a. ☐ Newly executed
- b. ☐ Copy from prior application
- [Note Boxes 5 and 18 below]
- i. ☐ ~~Deletion of inventor(s)~~ Signed statement attached deleting inventor(s) named in the prior application
5. ☐ Incorporation by Reference: The entire disclosure of the prior application, from which a copy of the oath or declaration is supplied under Box 4b, is considered as being part of the disclosure of the accompanying application and is hereby incorporated by reference therein.
6. ☐ Computer Code Listing (See 1.96)
- a. ☐ Microfiche Appendix
- b. ☐ CD-Rom (In duplicate, with separate transmittal)
7. ☐ Nucleotide and/or Amino Acid Sequence Submission
- a. ☐ Computer Readable Copy
- b. ☐ Paper Copy
- c. ☐ Statement verifying above copies
8. ☐ Small Entity Status
- ☐ is claimed
- ☐ Statement filed in prior application; status still proper and desired
- ☐ is no longer claimed.

ACCOMPANYING APPLICATION PARTS

8. ☐ Assignment Papers
10. ☐ Power of Attorney
11. ☐ English Translation Document (if applicable)
12. ☐ Information Disclosure Statement (IDS)
☐ PTO-1449 Form
☐ Copies of IDS Citations
13. ☐ Preliminary Amendment
14. ☒ Return Receipt Postcard
(Should be specifically limited)
15. ☐ Certified Copy of Priority Document(s)
16. ☒ A Request for non-publication pursuant to
35 USC 122(b)(2)(B)(i)
17. ☒ Other: Patent Application Data Sheet

18. ☐ This is a CONTINUING APPLICATION. Please note the following:
- a. ☐ This is a ☐ Continuation ☐ Divisional ☐ Continuation-in-part of prior application .
- b. ☐ Cancel in this application original claims _____ of the prior application before calculating the filing fee. (At least one claim must remain.)
- c. ☐ Amend the specification by inserting before the first line the sentence:
This is a ☐ continuation ☐ divisional ☐ continuation-in-part of application Serial No. _____ .
- d. ☐ The prior application is assigned of record to _____ .

238

UTILITY PATENT APPLICATION TRANSMITTAL

Attorney Docket No. 01-1580

APPLICATION FEES

BASIC FEE				\$ 740.00
CLAIMS	NUMBER FILED	NUMBER EXTRA	RATE	
Total Claims	28 -20=	8	x \$18.00	\$ 144.00
Independent Claims	2 -3=	0	x \$84.00	\$ 0.00
☒ Multiple Dependent Claims(s) if applicable			+\$280.00	\$ 280.00
Total of above calculations =				\$ 1,164.00
Reduction by 50% for filing by small entity =				\$()
☐ Assignment fee if applicable			+\$40.00	\$
TOTAL =				\$ 1,164.00

19. ☐ Please charge my Deposit Account No. 13-2490 in the amount of \$20. ☒ A check in the amount of \$1,164.00 is enclosed.

21. The Commissioner is hereby authorized to credit overpayments or charge any additional fees of the following types to Deposit Account No. 13-2490:

- a. ☒ Fees required under 37 CFR 1.18.
b. ☒ Fees required under 37 CFR 1.17.
c. ☒ Fees required under 37 CFR 1.18.

22. The Commissioner is hereby generally authorized under 37 CFR 1.136(a)(3) to treat any future reply in this or any related application filed pursuant to 37 CFR 1.53 requiring an extension of time as incorporating a request therefor, and the Commissioner is hereby specifically authorized to charge Deposit Account No. 13-2490 for any fee that may be due in connection with such a request for an extension of time.

23. CERTIFICATE OF MAILING

I hereby certify that, under 37 CFR § 1.10, I directed that the correspondence identified above be deposited with the United States Postal Service as "Express Mail Post Office to Addressee," addressed to the Asst. Commissioner for Patents, Box Patent Application, Washington, DC 20231, on the date indicated below.

24. USPTO CUSTOMER NUMBER



20306

PATENT TRADEMARK OFFICE

McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff

25. SIGNATURE OF APPLICANT, ATTORNEY, OR AGENT REQUIRED

Name	Michael S. Greenfield
Reg. No.	37,142
Signature	
Date	October 3, 2001

UTIL (Rev. 11/21/00)

100001-04104660

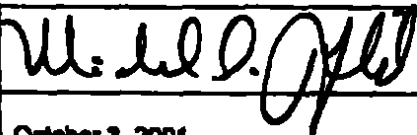
239
10

**REQUEST AND CERTIFICATE
UNDER
35 U.S.C. 122(b)(2)(B)(I)**

Attorney Docket No. 01-1580
First Named Inventor Xiong Cai
Express Mail Label No. EL803709705US

I hereby certify that the invention disclosed in the attached application has not been and will not be the subject of an application filed in another country, or under a multilateral agreement, that requires publication at eighteen months after filing. I hereby request that the attached application not be published under 35 U.S.C. 122(b).

09970140-100301

Name	McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff
Address	32 nd Floor, 300 South Wacker Drive
City, State, Zip	Chicago, Illinois 60606
SIGNATURE OF APPLICANT, ATTORNEY, OR AGENT REQUIRED	
Name Reg. No.	Michael S. Greenfield 37,142
Signature	
Date	October 3, 2001

240
10/2

Inventor Information

Inventor One Given Name:: Xiong
Family Name:: Cai
Postal Address Line One:: 31 Oxford Avenue
City:: Belmont
State or Province:: Massachusetts
Postal or Zip Code:: 02478
Citizenship Country:: United States of America

Inventor Two Given Name:: Timothy
Family Name:: Lewis
Postal Address Line One:: 143 Brancken Drive
City:: Marlborough
State or Province:: Massachusetts
Postal or Zip Code:: 01752
Citizenship Country:: United States of America

Inventor Three Given Name:: Dong
Family Name:: Zou
Postal Address Line One:: 28 Minuteman Drive
City:: Concord
State or Province:: Massachusetts
Postal or Zip Code:: 01742
Citizenship Country:: People's Republic of China

Inventor Four Given Name:: Olivier
Family Name:: Dasse
Postal Address Line One:: 119 Evelina Drive
City:: Marlborough
State or Province:: Massachusetts
Postal or Zip Code:: 01752
Citizenship Country:: France

Inventor Five Given Name:: Dolna
Family Name:: Ene
Postal Address Line One:: 8001 Stearns Hill Road
City:: Waltham
State or Province:: Massachusetts
Postal or Zip Code:: 02451
Citizenship Country:: Romania

241 2

Inventor Six Given Name::	Janelle
Family Name::	Evans
Postal Address Line One::	393 Langley Road
City::	Newton
State or Province::	Massachusetts
Postal or Zip Code::	02459
Citizenship Country::	United States of America
Inventor Seven Given Name::	Paul
Family Name::	Higgins
Postal Address Line One::	19 Ledgewood Drive
City::	Danvers
State or Province::	Massachusetts
Postal or Zip Code::	01923
Citizenship Country::	United States of America
☐ Inventor Eight Given Name::	Jeremy
☐ Family Name::	Kintigh
☐ Postal Address Line One::	31 Vernon Street
☐ City::	Waltham
☐ State or Province::	Massachusetts
☐ Postal or Zip Code::	02453
☐ Citizenship Country::	United States of America
☐ Inventor Nine Given Name::	Laurent
☐ Family Name::	Knerr
☐ Postal Address Line One::	68-70 rue de la Libération,
☐ City::	Braine-le-Chateau
☐ State or Province::	Belgium
☐ Postal or Zip Code::	B-1440
☐ Citizenship Country::	France
Inventor Ten Given Name::	Rama
Family Name::	Kondru
Postal Address Line One::	26 Gaslight Drive, Apt. 10
City::	South Weymouth
State or Province::	Massachusetts
Postal or Zip Code::	02190
Citizenship Country::	India

243 1/0

Correspondence Information

Name Line One:: Michael S. Greenfield
Name Line Two:: McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff
Address Line One:: 32nd Floor
Address Line Two:: 300 S. Wacker Drive
City:: Chicago
State or Province:: IL
Postal or Zip Code:: 60606
Telephone One:: (312) 913-0001
Telephone Two::
Fax: (312) 913-0002
Electronic Mail:: docketing@mbhb.com

Application Information

Title Line One:: Novel Compounds
Title Line Two::
Total Drawing Sheets:: 0
Formal Drawings?: N/A
Application Type:: Utility
Docket Number:: 01-1560

Representative Information

Representative Customer Number 020306

00070140-100301

Field of the Invention

10 The invention further concerns processes for preparing these pharmaceutical compounds, compositions containing them and their use for the treatment and prevention of disease.

15

20

30

245
7

of the large receptor family known as G-protein coupled receptors (GPCRs) (Strader, C. *et al* (1995), *FASEB J.* 9: 745), which are characterized by having seven-transmembrane helical domains and being functionally associated with heterotrimeric GTP-binding proteins (G-proteins). The existence of such a variety of chemokines (over 40) and chemokine receptors (at least 19 have been identified), in addition to their differential expression on specific cell types, provides for enormous diversity and specificity of ligand-receptor interactions. Consequently, the biological functions mediated by these proteins are diverse and complex.

MCP-1 is a chemokine produced by a number of cell types, including macrophages, mast cells, epithelial cells, endothelial cells, and fibroblasts and astrocytes. It is a potent chemoattractant for a number of different types of immune cells, such as monocytes, macrophages, activated T cells, basophils, and immature dendritic cells. MCP-1 has also been shown to induce biological responses in endothelial cells and astrocytes (Salcedo, R. *et al* (2000), *Blood* 96: 34; Dorf, M. *et al* (2000), *J. Neuroimmunol.* 111: 109). MCP-1 binds to CCR2 and, to date, no other high affinity receptor specific for MCP-1 has been confirmed. CCR2 is constitutively expressed in many immune cells and is also up-regulated under inflammatory conditions. CCR2 is also expressed in the human monocytic cell line THP-1 (Van Riper, G. *et al* (1993), *J. Exp. Med.* 177: 851).

It is well established that MCP-1 is a central factor in the immunoregulation of inflammatory responses. Numerous studies in animals have demonstrated the direct effect of MCP-1 on the infiltration of immune effector cells *in vivo*. For example, transgenic mice expressing MCP-1 in specific tissues exhibit an enhanced localized infiltration of monocytes in those tissues (Gu, L. *et al* (1997), *J. Leuk. Biol.* 62: 577; Gunn, M. *et al* (1997), *J. Immunol.* 158: 376). Injection of MCP-1 protein into animals has also been shown to induce the infiltration of basophils and T cells (Taub, D. *et al* (1995), *J. Clin. Invest.* 95: 1370; Conti, P. *et al* (1997), *Int. Immunol.* 9: 1563; Kuntzfeld, R. *et al* (1998), *J. Invest. Dermatol.* 111: 1040). Knockout mice lacking either MCP-1 (Lu, B. *et al* (1998), *J. Exp. Med.* 187: 601) or CCR2 (Kurihara, T. *et al* (1997), *J. Exp. Med.* 186: 1757; Kuziel, W. *et al* (1997), *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 94: 12053) exhibit a reduction in the extravasation and tissue infiltration of monocytes and macrophages in response to inflammatory stimuli. Neutralization of MCP-1 with monoclonal antibodies has been shown to inhibit the infiltration of monocytes (Ajuebor, M. *et al* (1998), *J. Leuk. Biol.* 63: 108) and T cells (Rand, M. *et al* (1996), *Am. J. Pathol.* 148: 855) in experimentally-induced models of inflammation in animals.

The immune response to pathogens initially involves presentation of antigen to CD4⁺ T cells followed by clonal expansion and differentiation of the T cells into Th1 and Th2

09970140-100301

246 28
7

subpopulations (Paul, W. (1992), in *Inflammation*, J. Gallin, I. Goldstein, and R. Snyderman (eds), pp 775-790. Raven Press; Abbas, A. *et al* (1996), *Nature* 383: 787). The two T cell subsets produce different types of cytokines that mediate the induction of different types of immune responses. Th1 cells produce IFN α , IL-2, IL-12, and TNF β which function to generate antiviral immunity in the form of cytotoxic T cells, natural killer cells, and antibody subclasses that mediate antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC). Th2 cells produce IL-4, IL-5, IL-10, and IL-13, which generate allergic and anti-parasitic immune responses by inducing the proliferation and activation of eosinophils and mast cells and the synthesis of IgE antibodies. MCP-1, in addition to its direct effect on the migration of monocytes and T cells, has been shown to play a part in the regulation of T cell responses. MCP-1 has been shown to bias differentiation of activated T cells towards the Th2 phenotype, both *in vitro* and *in vivo* (Karpus, W. *et al* (1997), *J. Immunol.* 158: 4129; Gu, L. *et al* (2000), *Nature* 404: 407).

The production and biological activity of MCP-1 makes it a central player in the pathogenesis of inflammatory diseases by acting at many levels. For example, in atopic asthma, exposure to allergen induces immediate release of MCP-1 by activated mast cells and MCP-1 production at later times by epithelium and endogenous macrophages. MCP-1 subsequently induces the chemotaxis of T lymphocytes, macrophages and basophils into the challenged tissues and induces T cells to differentiate to the Th2 subtype. This results in the generation of IL-4 and IL-5 and, subsequently, the production of IgE and the proliferation and migration of eosinophils. These coordinated biological responses, centrally mediated by MCP-1, lead to the infiltration and activation of immune effector cells, increased sensitization of mast cells in the lung, and maintenance of the asthmatic condition.

It is evident that CCR2 is an appropriate target for inhibiting the excessive inflammatory responses that contribute to disease. The present invention is based on the discovery of compounds that antagonize CCR2. By antagonizing this receptor, the compounds block the biological effects of MCP-1 and thus inhibit the inflammatory processes mediated by the chemokine.

Published International Patent Application No. WO 95/19362 describes generically certain dihydropyrrole derivatives as intermediates. Said compounds are disclosed solely as racemates and no reference is made to isomers or isomerism. Furthermore, the only compounds of this type specifically disclosed in WO 95/19362 are unsubstituted in the 5-position of the dihydropyrrole ring.

The synthesis of certain 1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ones is known from: Zh. Org. Khim. (1986) 22: 1749-1756; Zh. Org. Khim (1986) 22: 1790-1791; Khim. Geterotsikl. Soedin.

09970140-100301

247
TJ

(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; Zh. Obshch. Khim. (1992) 62: 2633-2634; Heterocycles (1993) 36: 2541-2547; Chem. Heterocycl. Compd. (1998) 34: 739; Russian J. Gen. Chem. (1999) 69: 668-669. The synthesis of certain 3-amino-2-mercaptopyrroles is known from
5 Phos. Sulf. Silic. Relat. Elem. (1999) 148: 117-130.

Compound 1 in the table disclosed hereinafter was purchased from Biospecs in Rijswijk, The Netherlands and compounds 2, 3, 4 and 122 in the table disclosed hereinafter were purchased from Ambinter in Paris, France.

In none of these instances is reference made to pharmaceutical compositions
10 comprising the compounds or to their use as pharmaceuticals.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides pyrrolidinones and pyrrolidine-thiones and analogs
15 thereof which act *inter alia* as CCR2 antagonists.

The compounds of the invention are indicated for use in treating or preventing conditions in which there is likely to be a component involving MCP-1, CCR2 or the interaction between these two. These conditions include one or more of the following: asthma, seasonal and perennial allergic rhinitis, sinusitis, conjunctivitis, food allergy, scombroid
20 poisoning, psoriasis, urticaria, pruritus, eczema, inflammatory bowel disease, chronic obstructive pulmonary disease, thrombotic disease, otitis media, neuroinflammatory diseases such as multiple sclerosis, atherosclerosis, other inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and nephritis, liver cirrhosis, cardiac disease, pulmonary fibrosis, valvular restenosis, Alzheimer's disease, sepsis, systemic sclerosis and ulcerative colitis. Accordingly, the
25 invention also provides pharmaceutical compositions comprising the compounds of the invention and methods of treating and/or preventing the diseases set forth above.

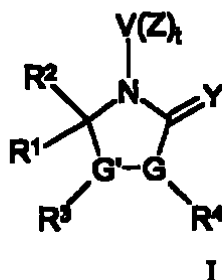
The compounds disclosed herein can also be used as research tools to study biological pathways involving both MCP-1 and CCR2.

All patent applications, patents, and other publications recited herein are hereby
30 incorporated by reference in their entirety.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In one aspect, the present invention concerns pharmaceutical compositions comprising a compound of formula I

09970140-100001



wherein,

Y is oxygen or sulfur,

G and G', together with the bond linking them, are HC – CH or C = C;

V is aryl, heterocycle or cycloalkyl:

Z is halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, amino, alkoxy, aryloxy, nitro or cyano;

R¹ is hydrogen, halogen, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, aryl or heterocycle;

R² is hydrogen or hydroxy;

R^3 is $-C(O)R^{3a}$, $-S(O)_2R^{3a}$, $-S(O)R^{3a}$ or SR^{3a} wherein R^{3a} has the same meaning as R^1 ;

R⁴ is hydroxy or amino;

t is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

or a pharmaceutically acceptable salt or metabolically cleavable derivative thereof.

The following paragraphs provide definitions of the various chemical moieties that make up the compounds of the invention and are intended to apply uniformly throughout the specification and claims unless expressly stated otherwise.

The term alkyl as used herein is defined as including a univalent, saturated, straight or branched alkane moiety preferably containing one to ten, especially one to six, carbon atoms and specifically includes methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl, 3-methylpentyl, 2,2-dimethylbutyl and 2,3-dimethylbutyl.

The term cycloalkyl as used herein is defined as including a mono- or polycyclic alkane moiety preferably containing one to ten, especially one to six, carbon atoms and specifically includes cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl and adamantyl.

249

The term alkenyl as used herein is defined as including a univalent straight or branched, hydrocarbon with at least one double bond, preferably containing two to ten carbon atoms. Examples include, but are not limited to, allyl, 2-butenyl.

The term cycloalkenyl as used herein is defined as including a mono- or polycyclic hydrocarbon with at least one double bond, preferably containing two to ten carbon atoms. Examples include, but are not limited to, 2-cyclohexenyl or bicyclo[2.2.1]hept-5-enyl.

The term alkynyl as used herein is defined as including a univalent straight or branched hydrocarbon with at least one triple bond preferably containing two to ten carbon atoms, and specifically includes, but is not limited to, acetenyl, propynyl, and $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2$ (alkyl) including $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2(\text{CH}_3)$.

The term aryl as used herein is defined as including phenyl (preferably), biphenyl, naphthyl or heteroaryl (as defined below).

The term heterocycle as used herein is defined as including an aromatic moiety that includes at least one heteroatom in the aromatic ring (heteroaryl) as well as a cyclic alkyl or cyclic alkenyl moiety, as defined above, wherein one or more ring carbon atoms are replaced with a heteroatom. Examples include furyl, pyryl, pyridyl, pyrimidyl, thienyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, benzofuranyl, quinolyl, isoquinolyl, benzothienyl, isobenzofuryl, pyrazolyl, indolyl, isoindolyl, benzimidazolyl, purinyl, carbazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, isooxazolyl, pyrrolyl, quiazolyl, pyridazinyl, cinnolyl, phthalazinyl, quinoxalyl, xanthinyl, hypoxanthinyl, pteridinyl, 5-azacytidinyl, 5-azauracilyl, triazolopyridinyl, imidazolopyridinyl, pyrrolopyrimidinyl, and pyrazolopyrimidinyl as well as pyrrolidinyl, piperidinyl and piperazinyl.

Alkoxy and aryloxy as used herein refer respectively to alkyl or aryl attached to the rest of the molecule via an oxygen atom.

Amino as used herein refers to -NH_2 in which one or both of the hydrogen atoms may optionally be replaced by alkyl or aryl or one of each.

Alkyl, alkenyl and alkynyl groups can optionally be substituted with any suitable group including but not limited to one or more, same or different, moieties selected from the group consisting of halo, hydroxyl, nitro, cyano, amino, aryl or aryloxy.

Aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl and heterocycle groups can optionally be mono- or poly-(preferably di- or tri-) substituted with any suitable group, including but not limited to one or more, same or different, moieties selected from the group consisting of halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, amino, alkoxy, aryloxy, nitro or cyano.

09270140-100301

250
11/25

Aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl and heterocycle groups may be attached to the pyrrolidine ring either directly or *via* alkylene (such as in the case of benzyl), alkenylene or alkynylene.

The term halogen refers to chloro, fluoro, bromo or iodo.

5 The term heteroatom means O, S, or N.

Where V is substituted by more than one Z moiety these may be the same or different.

Unsubstituted valencies are satisfied by hydrogen.

Open valencies on the radical moieties described herein can occur on any one (or more for divalent radicals) of the atoms within the moiety. For example, a monovalent C₃ alkyl moiety includes both propyl and isopropyl. As another example, a divalent C₄ alkylene moiety includes both tetramethylene (-CH₂(CH₂)₂CH₂-) and ethylethylene (-CH (CH₂CH₃)CH₂-).

15 "Metabolically cleavable derivatives" are frequently referred to by the term "prodrugs" which refers to compound forms which are rapidly transformed *in vivo* to the parent compound according to the invention, for example, by hydrolysis in blood. Thus, prodrugs are compounds bearing groups which are removed by biotransformation prior to exhibiting their pharmacological action. Such groups include moieties which are readily cleaved *in vivo* from the compound bearing it, which compound after cleavage remains or becomes pharmacologically active. Such metabolically cleavable groups form a class well known to practitioners of the art. They include, but are not limited to such groups as alkanoyl (i.e. acetyl, propionyl, butyryl, and the like), unsubstituted and substituted carbocyclic aryl (such as benzoyl, substituted benzoyl and 1- and 2-naphthoyl), alkoxycarbonyl (such as ethoxycarbonyl), trialkylsilyl (such as trimethyl- and triethylsilyl), monoesters formed with dicarboxylic acids (such as succinyl), phosphate, sulfate, sulfonate, sulfonyl, sulfinyl and the like. The compounds bearing the metabolically cleavable groups have the advantage that they may exhibit improved bioavailability as a result of enhanced solubility and/or rate of absorption conferred upon the parent compound by virtue of the presence of the metabolically cleavable group. (T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery System", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; "Bioreversible Carriers in Drug Design", ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987).

30 As used herein, the term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts that retain the desired biological activity of the above-identified compounds and exhibit minimal or no undesired toxicological effects. Examples of such salts include, but are not limited to acid addition salts formed with inorganic acids (for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid,

09970140-100301

251
172

sulfuric acid, phosphoric acid, nitric acid, and the like), and salts formed with organic acids such as citric acid, acetic acid, oxalic acid, tartaric acid, succinic acid, malic acid, fumaric acid, ascorbic acid, benzoic acid, tannic acid, palmoic acid, alginic acid, polyglutamic acid, naphthalenesulfonic acid, naphthalenedisulfonic, and polygalacturonic acid. The compounds
5 can also be administered as pharmaceutically acceptable quaternary salts known by those skilled in the art, which specifically include, but not limiting to the quaternary ammonium salt of the formula $-NR^+Z^-$, wherein R is hydrogen, alkyl, or benzyl, and Z is a counterion, including chloride, bromide, iodide, -O-alkyl, toluenesulfonate, methylsulfonate, sulfonate, phosphate, or carboxylate (such as fumarate, benzoate, succinate, acetate, glycolate, maleate,
10 malate, fumarate, citrate, tartrate, ascorbate, benzoate, cinnamate, mandelate, benzyloate, and diphenylacetate).

In accordance with the invention all stereoisomeric forms such as enantiomeric and diastereoisomeric forms of the compounds of formula I or mixtures thereof (including all possible mixtures of stereoisomers and racemates) are included. Typically one of the enantiomeric forms (eutomer) will be more therapeutically attractive than the other (distomer). In the case of the compounds according to the invention it is for example the (-)-
15 form which is the eutomer and thus preferred.

Furthermore certain compounds of formula I which contain alkenyl groups may exist as Z (zusammen) or E (entgegen) isomers. In each instance, the invention includes both
20 mixture and separate individual isomers.

Multiple substituents on the scaffold ring can also stand in either *cis* or *trans* relationship to each other with respect to the plane of the ring. In each instance, the invention includes both mixture and separate individual forms.

Some of the compounds of formula I may also exist in tautomeric forms. Such forms
25 although not explicitly indicated in the above formula are intended to be included within the scope of the present invention.

With respect to the present invention reference to a compound is intended to encompass that compound in each of its possible forms including geometrical isomers, enantiomers, diastereomers, and mixtures thereof (racemates) unless the particular isomeric
30 form is referred to specifically.

The substituents the compounds of formula I preferably have the following meanings:

- for Y, oxygen;
- for G and G', together with the bond linking them, C = C;
- for V,

09970140-100301

- a) aryl, especially phenyl, benzyl, naphthyl, naphthylmethyl, indenyl, dihydroindenyl; heterocycle especially pyridyl;
- b) phenyl, benzyl or dihydroindenyl;
- c) phenyl or dihydroindenyl;
- d) phenyl or benzyl;
- e) phenyl;
- for Z,
 - a) halogen, alkyl, alkoxy, OH, NO₂ or NH₂;
 - b) halogen, alkyl, alkoxy, NO₂ or NH₂;
 - c) fluoro, chloro, bromo, iodo, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy, especially methoxy, trifluoromethyl, NO₂ or NH₂;
 - d) fluoro, chloro, bromo, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄ alkoxy, especially methoxy, trifluoromethyl, NO₂ or NH₂;
 - e) fluoro, chloro, bromo, iodo, C₁₋₄ alkyl especially methyl or ethyl;
 - f) fluoro, chloro, bromo, C₁₋₄ alkyl especially methyl or ethyl;
- for t, 0, 1, 2 or 3 especially 0, 1 or 2;
- for R¹,
 - a) alkyl, especially C₁₋₈ alkyl, cycloalkyl, especially C₃₋₈-cycloalkyl, cycloalkenyl, especially C₆₋₈ cycloalkenyl, phenyl or heterocycle;
 - b) C₁₋₈ alkyl, especially, methyl, ethyl, propyl, i-propyl, 3,3,3-trifluoropropyl, t-butyl, i-butyl, pentyl, 1-ethylpropyl, neo-pentyl, 1,2-dimethylbutyl or 1-propylbutyl particularly 1-ethylpropyl, C₃₋₈ cycloalkyl especially cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl, cycloheptyl, cyclooctyl or adamantyl, particularly cyclopentyl or cyclohexyl, notably cyclohexyl, C₆₋₈ cycloalkenyl especially 2-cyclohexenyl or bicyclo[2.2.1]hept-5-enyl, particularly the latter, furyl, thienyl or phenyl, optionally substituted by one or more alkyl, especially methyl, halogen, especially fluoro, chloro or bromo or cyano;
- for R², hydrogen;
- for R³, -C(O)R^{3a} wherein R^{3a} is alkyl, aryl or heterocycle, especially preferred as R^{3a} are C₁₋₅-alkyl, phenyl, benzyl, phenethyl, phenylamino or thienyl with methyl being most preferred;
- for R⁴, hydroxy.

Combinations of the above preferred substituent meanings are especially preferred.

00000140-100001



Particularly preferred compounds of formula I are those wherein Y is oxygen, R⁴ is hydroxy, G and G', together with the bond linking them, are C = C and the remaining substituents are as variously defined above and pharmaceutically acceptable salts thereof (compounds IA).

5 Within compounds IA those compounds are particularly preferred wherein R³ is acetyl and R² is hydrogen and pharmaceutically acceptable salts thereof (compounds IB).

Preferred individual compounds are nos. 10, 13, 17, 18, 24, 25, 51, 53, 54, 56, 63, 65, 69, 70, 72, 79, 118, 119, 120, 121 and 125 as hereinafter described whereby compounds 10, 17, 18, 24, 51, 53, 54, 69, 72, 118, 119, 120 and 125 are especially preferred.

10 Within the compounds of formula I certain compounds are novel and may be defined as follows with respect to the individual substituent meanings:

- for Y, sulfur (compounds IIA);
- for R¹ and R²,
 - a) R¹ is hydrogen, halogen, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, aryl or heterocycle and R² hydroxy and (compounds IIB) ; or
 - b) R¹ is as defined above except for hydrogen, C₁₋₇-alkyl, phenyl, C₃₋₅-cycloalkyl, or methylene (C₃₋₅-cycloalkyl) wherein each alkyl or phenyl group may be substituted with one or two methyl, methoxy, ethyl or trifluoromethyl, or up to three halogens and R² is hydrogen (compounds IIC);
 - c) one of R¹ and R² is other than hydrogen (compounds IID);
- for R³, as defined above except for -C(O)R^{3b} wherein R^{3b} is hydrogen, C₁₋₇-alkyl, C₂₋₃-alkenyl, phenyl, C₃₋₅-cycloalkyl, or methylene (C₃₋₅-cycloalkyl) wherein each alkyl, phenyl or alkenyl group may be substituted with one nitro, methoxy or ethoxy, with one or two methyl, ethyl or trifluoromethyl, or with up to three halogens (compounds IIE);

and, in each case the remaining substituents are as defined above.

Compounds of formula I in fully or partially resolved isomeric form (compounds IIF) are also novel as are all individual compounds in the table set forth hereinafter with the exception of compounds nos. 1, 2, 3, 4, 5, 9 and 122 (compounds IIG).

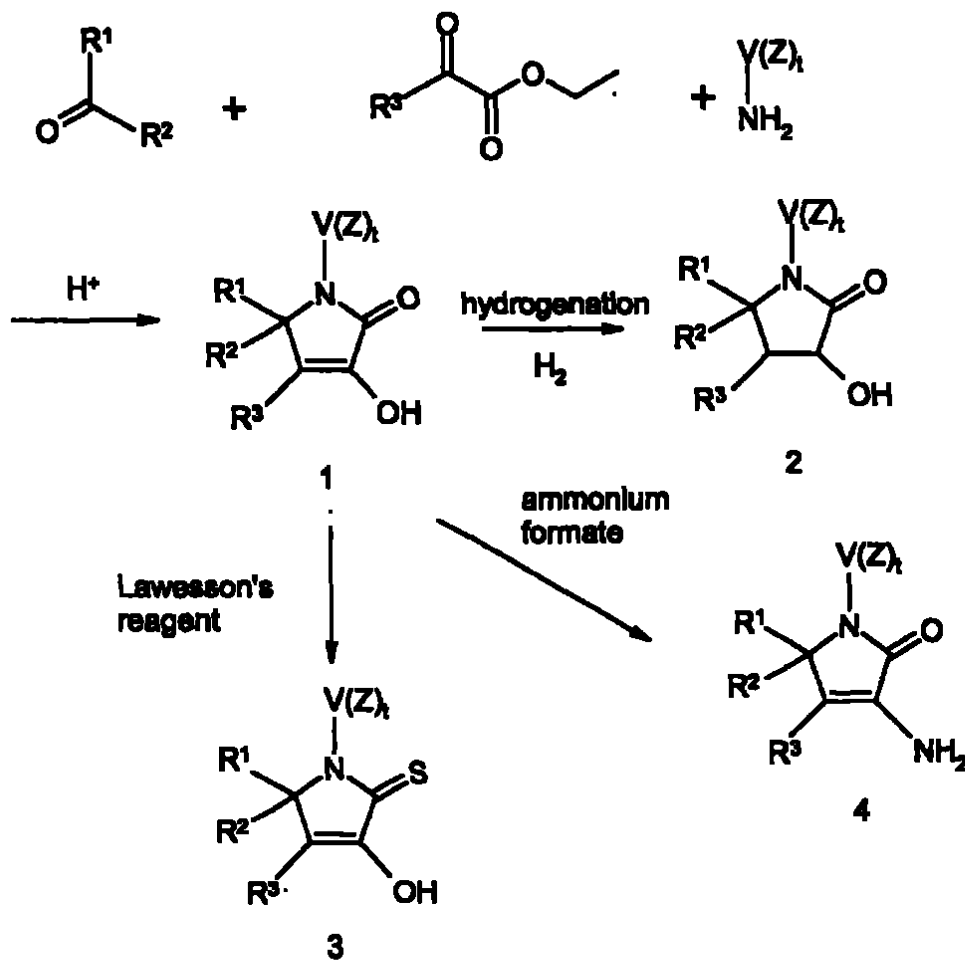
The novel compound groups IIA to IIG also form part of the invention

The present invention concerns also a process for preparing the compounds having general formula I.

09970140-100301

254
116

The synthetic scheme set forth below illustrates how compounds according to the invention can be made. Those skilled in the art will be able to routinely modify and/or adapt the following scheme to synthesize any compound of the invention covered by formula I.



Compounds of formula 1 may be obtained by the condensation of an amine of formula $\text{V}(\text{Z})_h\text{-NH}_2$ and two carbonylic compounds of formulas $\text{R}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ and $\text{R}^3\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ in acidic conditions.

255
177

Several analogues can be obtained from compound 1. For example compound 2 can be obtained by reduction of compound 1 with a suitable reducing agent. The carbonylic group in position 2 can be converted to the corresponding thio group after submission to Lawesson's reagent (phosphorus pentasulfide). The enolic function can be converted to the corresponding amine after reaction in the presence of ammonium formate.

UTILITY

As mentioned above, the compounds of the invention possess CCR2 antagonist activity and are therefore indicated for use in treating a variety of conditions in which there is likely to be a component involving MCP-1, CCR2 or the interaction between these two such as asthma, seasonal and perennial allergic rhinitis, sinusitis, conjunctivitis, food allergy, scombroid poisoning, psoriasis, urticaria, pruritus, eczema, inflammatory bowel disease, chronic obstructive pulmonary disease, thrombotic disease, otitis media, neuroinflammatory diseases such as multiple sclerosis, atherosclerosis, other inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and nephritis, liver cirrhosis, cardiac disease, pulmonary fibrosis, valvular restenosis, Alzheimer's disease, sepsis, systemic sclerosis and ulcerative colitis.

As described below, several disease models have been used to demonstrate the efficacy of inhibiting the interaction between MCP-1 and CCR2. In addition, clinical studies have provided evidence of the strong correlation between MCP-1 and CCR2 expression and the incidence and severity of human diseases.

Several studies have linked CCR2 with the pathogenesis of asthma. In mouse models of lung inflammation and hyperreactivity, inhibition of MCP-1 with a monoclonal antibody significantly decreases allergen-induced infiltration of leukocytes into the lung and also decreases airway hyperreactivity (Lukacs, N. *et al* (1997) *J. Immunol.* 158: 4398; Gonzalo, J. *et al* (1998), *J. Exp. Med.* 188: 157). The effect of blocking MCP-1 was greater than that of blocking other chemokines, such as eotaxin, MIP-1 α , and RANTES. In CCR2 knockout mice, allergen-induced hyperreactivity was also decreased, as was the release of histamine into the lung (Campbell, E. *et al* (1999), *Immunol.* 163: 2160). In human studies, it has been shown that MCP-1 in both bronchoalveolar lavage and bronchial tissue is significantly increased in asthmatics (Sousa, A. *et al* (1994), *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 10: 142; Alam, R. *et al* (1996), *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153: 1398; Holgate, S. *et al* (1997), *A. J. Respir. Crit. Care Med.* 156: 1377). In addition, levels of MCP-1 are correlated with the incidence of attacks and the severity of symptoms (Sousa, A. *et al* (1994), *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*

10: 142; Alam, R. *et al* (1996), *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153: 1398; Holgate, S. *et al* (1997), *A. J. Respir. Crit. Care Med.* 156: 1377; Lumma, Z. *et al* (1998), *J. Allergy Clin. Immunol.* 102: 265; Jahnz-Rozyk, K. *et al* (1997), *Immunol. Lett.* 58: 47). Patients who respond positively to immunotherapy also show a reduction in plasma levels of MCP-1.

5 (Haish, K. *et al* (1996), *J. Allergy Clin Immunol.* 98: 580). MCP-1 is also elevated in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (Capelli, A. *et al* (1999), *Eur. Resp. J.* 14: 160; de Boer, W. *et al* (2000), *J. Pathol.* 190: 619).

Several studies have demonstrated an association of MCP-1 and CCR2 with the neuroinflammatory disease multiple sclerosis (MS). Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), which is an animal model of MS, is initiated by an autoimmune T cell response to myelin followed by infiltration of macrophages into the CNS which brings about demyelination and paralysis. Studies with the EAE model have shown MCP-1 levels in the CNS of mice to be correlated with the severity of relapses (Kennedy, K. *et al* (1998), *J. Neuroimmunol.* 92: 98). In addition, treatment with an anti-MCP-1 antibody reduced the clinical severity of the relapsing disease. Knockout mice lacking either MCP-1 (Huang, D. *et al* (2001), *J. Exp. Med.* 193: 713) or CCR2 (Fife, B. *et al* (2000), *J. Exp. Med.* 192: 899; Izikson, L. *et al* (2000), *J. Exp. Med.* 192: 1075) show a significantly increased resistance to EAE compared to wild-type mice. In studies with post-mortem human brain tissue, it has been demonstrated that MCP-1 is elevated in demyelinating MS lesions (Simpson, J. *et al* (1998), *J. Neuroimmunol.* 84: 238; Van der Voorn, P. *et al* (1999), *Am. J. Path.* 154: 45).

Atherosclerosis is a disease whereby hypercholesterolemia induces an influx of monocytes into the subendothelium, which subsequently differentiate into foam cells which grow into atherosclerotic plaques. Studies in animals and humans have shown MCP-1 to be involved in the pathogenesis of this disease. In hypercholesterolemic (Apo E deficient) mice, the expression of both MCP-1 and CCR2 is elevated in atherosclerotic lesions (Rayner, K. *et al* (2000), *J. Vasc. Res.* 37: 93). Overexpression of MCP-1 in transgenic mice results in an increase in the incidence of atherosclerosis in animals (Aiello, R. *et al* (1999), *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 19: 1518). Knockout mice which lack either MCP-1 (Gu, L. *et al* (1998), *Mol. Cell* 2: 275; Goaling, J. *et al* (1999), *J. Clin. Invest.* 103: 773) or CCR2 (Boring, L. *et al* (1998), *Nature* 394: 894; Dawson, T. *et al* (1999), *Atherosclerosis* 143: 205) show a significant reduction in atherosclerotic lesions. In humans, it has been shown that CCR2 expression in blood monocytes is increased in hypercholesterolemic patients and that this correlates with increased responsiveness to MCP-1 (Han, K. *et al* (1999), *J. Lipid Res.* 40: 1053).

0990140.100301

256

256

257
7/11

Studies have linked MCP-1 to two other inflammatory diseases, rheumatoid arthritis (RA) and nephritis. In animal models of arthritis, a neutralizing anti-MCP-1 antibody (Ogata, H. *et al* (1997), *J. Pathol.* 182: 106) and a mutated MCP-1 peptide antagonist to CCR2 (Gong, J. *et al* (1997), *J. Exp. Med.* 186: 131) were both found to inhibit disease. Human studies have shown MCP-1 to be elevated in both the blood and synovial fluid from RA patients (Benedetti, F. *et al* (1999), *J. Rheumatol.* 26: 425; Ross, E. *et al* (2000), *J. Rheumatol.* 27: 2432; Ellingsen, T. *et al* (2001), *J. Rheumatol.* 28: 41). Levels of MCP-1 in the synovium correlates with severity of the disease. Animal models of glomerulonephritis have demonstrated that MCP-1 is elevated during the disease, and this is correlated with increased macrophage infiltration into the kidney as well as proteinuria. Several experiments have shown that blocking MCP-1 with antibody results in decreased severity of the disease (Tang, W. *et al* (1996), *Kidney Int.* 50: 665; Wada, T. *et al* (1996), *FASEB J.* 10: 1418; Fujinaka, H. *et al* (1997), *J. Am. Soc. Nephrol.* 8: 1174; Lloyd, C. *et al* (1997), *J. Exp. Med.* 185: 1371). MCP-1 knockout mice also show a reduction in tubular injury (Teach, G. *et al* (1999), *J. Clin. Invest.* 103: 73). In human nephropathies, MCP-1 is elevated in the kidney and the urine, and levels of the chemokine are correlated with disease activity (Yokoyama, H. *et al* (1998), *J. Leuk. Biol.* 63: 493; Saitoh, A. *et al* (1998), *J. Clin. Lab. Anal.* 12: 1).

Several additional studies in both animals and humans have demonstrated the association of MCP-1 with various other diseases. These include liver cirrhosis (Marra, F. *et al* (1998), *Am. J. Pathol.* 152: 423; Fisher, N. *et al* (1999), *Gut* 45: 416; Tsuneyama, K. *et al* (2001), *J. Pathol.* 193: 102), sarcoidosis (Hashimoto, S. *et al* (1998), *Clin. Exp. Immunol.* 111: 604; Iyonaga, K. *et al* (1998), *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 15: 165), cardiac diseases (Nishiyama, K. *et al* (1998), *Jpn. Circ. J.* 62: 710; Ono, K. *et al* (1999), *Lab. Invest.* 79: 195; Damas, J. *et al* (2000), *Cardiovasc. Res.* 47: 778), sepsis (Hogaboam, C. *et al* (1998), *Infect. Immun.* 66: 650; Neumann, B. *et al* (1999), *Int. Immunol.* 11: 217), systemic sclerosis (Hasegawa, M. *et al* (1999), *Clin. Exp. Immunol.* 117: 159) and ulcerative colitis (Ugoccioni, M. *et al* (1999), *Am. J. Pathol.* 155: 331). In one study (Ono, K. *et al* (1999), *Lab. Invest.* 79: 195), antagonism of MCP-1 with a neutralizing antibody resulted in an improvement in symptoms in an animal model.

Treatment or prevention can be carried out by administering to the patient an effective amount of one or more compounds according to the invention in a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. The active materials can be administered by any appropriate route, for example, orally, parenterally, intravenously, intradermally, subcutaneously,

258
22

intramuscularly or topically, in liquid, cream, gel or solid form, via a buccal or nasal spray, or aerosol.

The active compound is included in the pharmaceutically acceptable carrier or diluent in an amount sufficient to deliver to a patient a therapeutically effective amount without causing serious toxic effects in the patient treated. A preferred dose of the active compound for all of the above-mentioned conditions is in the range from about 0.01 to 300 mg/kg, preferably 0.1 to 100 mg/kg per day, more generally 0.5 to about 25 mg per kilogram body weight of the recipient per day. A typical topical dosage will range from 0.01-3% wt/wt in a suitable carrier. The effective dosage range of the pharmaceutically acceptable derivatives can be calculated based on the weight of the parent compound to be delivered. If the derivative exhibits activity in itself, the effective dosage can be estimated as above using the weight of the derivative, or by other means known to those skilled in the art.

The methods of the invention comprise administration to a mammal (preferably human) suffering from a MCP-1 or CCR2 mediated condition (preferably, asthma or rhinitis) a pharmaceutical composition according to the invention in an amount sufficient to alleviate the condition. The compound is conveniently administered in any suitable unit dosage form, including but not limited to one containing 1 to 3000 mg, preferably 5 to 500 mg of active ingredient per unit dosage form. An oral dosage of 1-500, preferably 10-250, more preferably 25-250 mg is usually convenient.

The active ingredient should be administered to achieve peak plasma concentrations of the active compound of about 0.001-30 μM , preferably about 0.01-10 μM . This may be achieved, for example, by the intravenous injection of a solution or formulation of the active ingredient, optionally in saline, or an aqueous medium or administered as a bolus of the active ingredient.

The concentration of active compound in the drug composition will depend on absorption, distribution inactivation, and excretion rates of the drug as well as other factors known to those of skill in the art. It is to be noted that dosage values will also vary with the severity of the condition to be alleviated. It is to be further understood that for any particular subject, specific dosage regimens should be adjusted over time according to the individual need and the professional judgment of the person administering or supervising the administration of the compositions, and that the concentration ranges set forth herein are exemplary only and are not intended to limit the scope or practice of the claimed composition. The active ingredient may be administered at once, or may be divided into a number of smaller doses to be administered at varying intervals of time.

09970143-106301

259
X
78

Oral compositions will generally include an inert diluent or an edible carrier. They may be enclosed in gelatin capsules or compressed into tablets. For the purpose of oral therapeutic administration, the active compound can be incorporated with excipients and used in the form of tablets, troches or capsules. Pharmaceutically compatible binding agents, and/or adjuvant materials can be included as part of the composition.

The tablets, pills, capsules, troches and the like can contain any of the following ingredients, or compounds of a similar nature: a binder such as microcrystalline cellulose, gum tragacanth or gelatin; an excipient such as starch or lactose, a dispersing agent such as alginic acid, Primogel, or corn starch; a lubricant such as magnesium stearate or Stercor; a diluent such as colloidal silicon dioxide; a sweetening agent such as sucrose or saccharine; or a flavoring agent such as peppermint, methyl salicylate, or orange flavoring. When the dosage unit form is a capsule, it can contain in addition to material of the above type, a liquid carrier such as fatty oil. In addition, dosage unit forms can contain various other materials which modify the physical form of the dosage unit, for example, coatings of sugar, shellac, or enteric agents.

The active compound or pharmaceutically acceptable salt or derivative thereof can be administered as a component of an elixir, suspension, syrup, wafer, chewing gum or the like. A syrup may contain, in addition to the active compounds, sucrose as a sweetening agent and certain preservatives, dyes and colorings and flavors.

Other components used in oral or topical compositions include emulsifying agents or penetration enhancers such as oleic acid and stabilising or solubilising agents such as cyclodextrins.

Solutions or suspensions used for parenteral, intradermal, subcutaneous, or topical application can include the following components: a sterile diluent such as water for injection, saline solution, fixed oils, polyethylene glycols, glycerin, propylene glycol or other synthetic solvents; antibacterial agents such as benzyl alcohol or methyl parabens; antioxidants such as ascorbic acid or sodium bisulfite; chelating agents such as ethylenediaminetetraacetic acid; buffers such as acetates, citrates or phosphates and agents for the adjustment of tonicity such as sodium chloride or dextrose. The parental preparation can be enclosed in ampoules, disposable syringes or multiple dose vials made of glass or plastic.

If administered intravenously, preferred carriers are physiological saline or phosphate buffered saline (PBS).

In one embodiment, the active compounds are prepared with carriers that will protect the compound against rapid elimination from the body, such as a controlled release

09370140-100801

260
261

formulation, including implants and microencapsulated delivery systems. Biodegradable, biocompatible polymers can be used, such as ethylene vinyl acetate, polyanhydrides, polyglycolic acid, collagen, polyorthoesters, and polylactic acid. Methods for preparation of such formulations will be apparent to those skilled in the art. The materials can also be
 5 obtained commercially from Alza Corporation (CA) and Guilford Pharmaceuticals (Baltimore, Md.). Liposomal suspensions may also be pharmaceutically acceptable carriers. These may be prepared according to methods known to those skilled in the art, for example, as described in U.S. Pat. No. 4,522,811 (which is incorporated herein by reference in its entirety). For example, liposome formulations may be prepared by dissolving appropriate
 10 lipid(s) (such as stearyl phosphatidyl ethanolamine, stearyl phosphatidylcholine, arachidoyl phosphatidylcholine and cholesterol) in an organic solvent that is then evaporated, leaving behind a thin film of dried lipid on the surface of the container. An aqueous solution of the active compound or its monophosphate, diphosphate, and/or triphosphate derivatives are then introduced into the container. The container is then swirled by hand to free lipid material from the sides of the container and to disperse lipid aggregates, thereby forming the liposomal suspension.

The active compound or pharmaceutically acceptable salt or derivative thereof can also be mixed with other active materials that do not impair the desired action, or with materials that supplement the desired action, such as adrenergic agonists like pseudoephedrine, antibiotics, antifungals, other anti-inflammatories, or antiviral compounds.

The present invention concerns also a method of treating or preventing conditions mediated by CCR2, MCP-1 or the interaction thereof, the method comprising administering to a patient an amount of a compound having the formula I or a pharmaceutically active derivative or salt thereof sufficient to prevent, reduce or eliminate the condition.

25 The method is particularly useful in the treatment or prevention of a condition selected from asthma, seasonal and perennial allergic rhinitis, sinusitis, conjunctivitis, food allergy, scombroid poisoning, psoriasis, urticaria, pruritus, eczema, inflammatory bowel disease, chronic obstructive pulmonary disease, thrombotic disease, otitis media, neuroinflammatory diseases such as multiple sclerosis, atherosclerosis, other inflammatory diseases such as
 30 rheumatoid arthritis and nephritis, liver cirrhosis, cardiac disease, pulmonary fibrosis, valvular restenosis, Alzheimer's disease, sepsis, systemic sclerosis and ulcerative colitis.

The method is particularly useful in the treatment or prevention of asthma.

09370146-10001
 09370146-10001

261 3

The present invention concerns also the use of a compound having general formula I, or a pharmaceutically active derivative or salt thereof for the manufacture of a medicament for a therapeutic application.

The present invention concerns also a method for manufacturing a medicament intended for therapeutic application, wherein a compound having general formula I or a pharmaceutically active derivative or salt thereof is used.

The following Examples are provided for illustrative purposes only and are not intended, nor should they be construed, as limiting the invention by any other manner. Those skilled in the art will appreciate that routine variations and modifications of the following Examples can be made without exceeding the scope of the invention.

Example 1. Preparation of 4-acetyl-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrol-2-one (compound 10).

To a stirring solution of p-toluidine (430 mg, 4.0 mmol) in 4 ml of acetic acid at room temperature, are added cyclohexane carboxaldehyde (450 mg, 4.0 mmol) and ethyl acetoxyacetate (640 mg, 4.0 mmol). The reaction mixture is heated to 95 °C, stirred for 120 minutes, cooled to room temperature and the solvent removed under reduced pressure. Diethyl ether (10 ml) is added to the residue and the mixture stirred for 30 minutes whereupon a white precipitate forms. The final compound is collected after filtration as a white crystalline solid mp 222 °C. The filtrate may be concentrated to give additional compound. 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.

The racemic mixture can be resolved on a chiral HPLC column (Chiral Cel OD-H) using a mixture of isopropyl alcohol (15)/ hexanes (85) and 0.1% TFA, flow rate 0.5 ml/min, or it can be resolved by using a chiral auxiliary.

Example 2. Preparation of 1-(4-chlorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-4-[3-(4-hydroxyphenyl)propanoyl]-1,5-dihydro-2H-pyrol-2-one (Compound 67)

To a stirring solution of 4-hydroxy benzyl acetone in 40 mL of dry DMF at room temperature, are added 0.96 g (40 mmol) of sodium hydride. The reaction mixture turns deep yellow and after 30 minutes diethyl oxalate (5.43 mL, 40 mmol) is added. The mixture is stirred overnight at room temperature, then quenched with HCl 10% and extracted with ethyl

262

acetate. The organic layers are washed with water, dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent is evaporated under reduced pressure. The formation of the desired ethyl 6-(4-hydroxyphenyl)-2,4-dioxohexanoate is checked by ^1H -NMR before being used further without purification.

To a stirring solution of *p*-chloraniline (320 mg, 2.5 mmol) in 2.5 mL of acetic acid at room temperature, are added cyclohexane carboxaldehyde (0.30 mL, 2.5 mmol) and ethyl 6-(4-hydroxyphenyl)-2,4-dioxohexanoate (618 mg, 2.5 mmol). The reaction mixture is stirred at room temperature. After 30 minutes a white precipitate is formed. The solvent is removed under reduced pressure and the crude material recrystallized from a mixture of ether/methanol. The final compound is collected after filtration as a white crystalline solid m.p. 259 C.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 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.

Example 3. Preparation of 4-acetyl-5-cyclohexyl-3-amino-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (compound 61).

A reaction mixture of 4-acetyl-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (139mg, 0.44mmol) and ammonium formate (342mg, 4.44mmol) in ethanol (0.2M, 2.2ml) is heated at reflux for 16 hours. The solvent is removed *in vacuo* to give a white residue. Water is added to the residue to dissolve some of the white solid leaving a sandy-coloured precipitate. This mixture is then filtered, washed with a small amount of diethyl ether and dried under high vacuum at room temperature to give a pale brown solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 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).

The following compounds may be prepared analogously. As used herein RACEMATE refers to a mixture of all enantiomers, MIXTURE refers to a mixture of diastereoisomers and CHIRAL refers to a pure enantiomer.

263
T24

TABLE 1

Cpd. No.	Name	stereochemistry	melting point in °C or (mass spec)
1	4-acetyl-1-benzyl-5-(4-bromophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	207
2	4-acetyl-3-hydroxy-5-(4-bromophenyl)-1-(4-bromo-2-pyridinyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	258
3	4-acetyl-1-benzyl-5-(2-fluorophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	234
4	4-acetyl-1-benzyl-3-hydroxy-5-(4-chlorophenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	262
5	4-acetyl-1-benzyl-3-hydroxy-5-phenyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	188
6	4-acetyl-1-benzyl-5-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(328)
7	4-acetyl-1-benzyl-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(314.04)
8	4-acetyl-1-benzyl-5-(2-furyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	174
9	4-acetyl-1,5-bis(4-bromophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	132

000001-04100666

264

10	4-acetyl-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	222
11	4-acetyl-3-hydroxy-5-isopropyl-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	274
12	4-acetyl-5-tert-butyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	189
13	4-acetyl-5-(1-ethylpropyl)-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	146
14	4-acetyl-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	194
15	4-acetyl-5-(4-chlorophenyl)-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	197
16	4-acetyl-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-(3-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	204
17	4-acetyl-1-(4-bromophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	229
18	(-)-4-acetyl-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	CHIRAL (RACEMATE = no. 10)	314
19	4-acetyl-5-(1,2-dimethylbutyl)-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	MIXTURE	178
20	4-acetyl-5-(4-bromophenyl)-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	208

0970140.100301

265
~~265~~
 1

21	4-acetyl-5-cyclopropyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	188
22	5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-4-(2-thienylcarbonyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	218
23	4-acetyl-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-phenyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	220
24	4-acetyl-1-(4-chlorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	229
25	4-acetyl-5-cyclohexyl-1-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	214
26	4-acetyl-5-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-1-(4-methylbenzyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(340.2)
27	4-acetyl-5-(4-bromophenyl)-3-hydroxy-1-(4-methylbenzyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(400.2)
28	4-acetyl-1-benzyl-3-hydroxy-5-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(322.2)
29	4-acetyl-5-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-1-(1-naphthylmethyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(378.2)
30	4-acetyl-5-(4-bromophenyl)-3-hydroxy-1-(1-naphthylmethyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(438.2)
31	4-acetyl-5-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(394.2)

09970140-100301

266
27

32	4-acetyl-5-(4-bromophenyl)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(422.2)
33	4-acetyl-1-benzyl-3-hydroxy-5-propyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(274.2)
34	4-acetyl-1-benzyl-3-hydroxy-5-isobutyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(288.2)
35	4-acetyl-6-cyclohexyl-3-hydroxy-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(362.2)
36	4-acetyl-5-(2-furyl)-3-hydroxy-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(366.2)
37	4-acetyl-6-cyclohexyl-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(360.2)
38	4-acetyl-1-(3,5-difluorobenzyl)-5-(2-furyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(334.2)
39	4-acetyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-5-(1-propylbutyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	189
40	4-acetyl-3-hydroxy-5-isobutyl-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	153
41	6-cyclohexyl-4-(2,2-dimethylpropanoyl)-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	188
42	1-benzyl-5-(4-bromophenyl)-4-(2,2-dimethylpropanoyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	198

09070140-100001

267
129

43	4-acetyl-1-(3-chlorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	230
44	4-acetyl-1-(3-bromophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	239
45	4-acetyl-5-cyclohexyl-1-(2-fluorophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	238
46	4-butyl-1-(4-chlorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	197
47	4-acetyl-5-cyclohexyl-1-(3-fluoro-4-methylphenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	203
48	4-acetyl-5-cyclohexyl-1-(3,4-dichlorophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	228
49	4-acetyl-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	235
50	4-acetyl-5-(2-cyclohexan-1-yl)-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	MIXTURE	226
51	(-)-4-acetyl-1-(4-chlorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	CHIRAL (RACEMATE = no. 24)	(334)

T.D.E.O.T. 041.04660

268
13

52	4-acetyl-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-(4-isopropylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	227
53	4-acetyl-1-(4-chloro-3-methylphenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	217
54	4-acetyl-5-cyclohexyl-1-(2-fluoro-4-methylphenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	205
55	4-acetyl-1-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	230
56	4-acetyl-5-cyclopentyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	186
57	4-acetyl-5-cyclooctyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	287
58	4-acetyl-5-(1-adamantyl)-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	251
59	4-acetyl-1-(3-chloro-4-methylphenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(348.1)
60	4-acetyl-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-(3,4,5-trichlorophenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(402)

09970140-100301

269
X

61	4-acetyl-3-amino-5-cyclohexyl-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(313)
62	4-acetyl-5-cyclohexyl-1-(2,4-difluorophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(338.1)
63	4-acetyl-5-cyclohexyl-1-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	210
64	4-acetyl-5-cyclohexyl-1-(4-fluoro-3-methylphenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	220
65	4-acetyl-5-cyclohexyl-1-(3,4-dimethylphenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	205
66	4-acetyl-1-(4-chloro-3-nitrophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(379.11)
67	1-(4-chlorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-4-[3-(4-hydroxyphenyl)propanoyl]-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	259
68	4-acetyl-5-cycloheptyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	214
69	4-acetyl-1-(4-chloro-3-methylphenyl)-5-cyclopentyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	199
70	4-acetyl-1-(4-chloro-3-ethylphenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	225

00970140.100301

270
132

71	4-acetyl-1-(3-amino-4-chlorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	182
72	4-acetyl-1-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(352.08)
73	4-acetyl-1-(3-bromo-4-methylphenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(382)
74	4-acetyl-1-(3,4-dimethylphenyl)-3-hydroxy-5-propyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(288)
75	4-acetyl-1-(3,4-dimethylphenyl)-3-hydroxy-5-pentyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(318)
76	4-acetyl-1-(3-chloro-4-methylphenyl)-3-hydroxy-5-propyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(308)
77	4-acetyl-5-cyclohexyl-1-(4-ethylphenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(328)
78	4-acetyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-5-neopentyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(302)
79	4-acetyl-5-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	MIXTURE	(324)
80	4-acetyl-1-(3-bromo-4-methylphenyl)-3-hydroxy-5-thien-3-yl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(382)
81	4-acetyl-1-benzyl-5-(cyclohexylmethyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	186

09970140-100301

291 3/

82	4-acetyl-3-hydroxy-1-(4-methylbenzyl)-5-phenyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(322)
83	4-acetyl-3-hydroxy-1-(4-methylbenzyl)-5-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(336)
84	4-(3-acetyl-4-hydroxy-1-(4-methylbenzyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-yl)benzonitrile	RACEMATE	(347)
85	4-acetyl-3-hydroxy-1-(1-naphthylmethyl)-5-phenyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(358)
86	4-acetyl-3-hydroxy-5-(4-methylphenyl)-1-(1-naphthylmethyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(372)
87	4-acetyl-1-(3,5-dichlorobenzyl)-5-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(384)
88	4-acetyl-3-hydroxy-5-phenyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(378)
89	4-acetyl-5-(4-bromophenyl)-3-hydroxy-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(454)
90	4-acetyl-5-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-1-(3-methoxybenzyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(356)
91	4-acetyl-5-(4-bromophenyl)-3-hydroxy-1-(3-methoxybenzyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(416)
92	4-acetyl-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-hydroxy-5-phenyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(344)

09970140-100301

272
/ 74

93	4-acetyl-1-(3,5-difluorobenzyl)-5-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(382)
94	4-acetyl-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-hydroxy-5-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(358)
95	4-acetyl-1-benzyl-3-hydroxy-5-neopentyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(302)
96	4-acetyl-1-benzyl-3-hydroxy-5-(3,3,3-trifluoropropyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(328)
97	4-acetyl-5-cyclohexyl-1-(3-fluorophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	210
98	4-butyryl-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	237
99	4-acetyl-1-cyclohexyl-3-hydroxy-5-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	210
100	5-cyclohexyl-4-hexanoyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	213
101	1-(4-chlorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-4-(3-phenylpropanoyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	227
102	1-(4-bromophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-4-(3-phenylpropanoyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	244
103	1-(4-chlorophenyl)-5-cyclohexyl-4-hexanoyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	211

09970140-100301

273 ~~273~~

104	1-(4-chlorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-4-pentanoyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	121
106	4-acetyl-5-cyclohexyl-1-(4-fluoro-3-nitrophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	254
108	4-acetyl-3-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-5-(3-thienyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	241
107	4-acetyl-(3-bromo-4-methylphenyl)-3-hydroxy-5-propyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(352)
108	4-acetyl-1-(3,4-dimethylphenyl)-3-hydroxy-5-isobutyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(302)
109	4-acetyl-1-(3-fluoro-4-methylphenyl)-3-hydroxy-5-propyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(282)
110	4-acetyl-1-(3-fluoro-4-methylphenyl)-3-hydroxy-5-pentyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(320)
111	4-acetyl-1-(3-chloro-4-methylphenyl)-3-hydroxy-5-pentyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(338)
112	4-acetyl-1-(3-chloro-4-methylphenyl)-3-hydroxy-5-isobutyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(322)
113	4-acetyl-1-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-3-hydroxy-5-pentyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(328)
114	4-acetyl-3-hydroxy-1-(3-methylphenyl)-5-neopentyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(302)

09970140-100001

274
136

115	4-acetyl-1-(3-bromo-4-methylphenyl)-3-hydroxy-5-(3,3,3-trifluoropropyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(408)
118	4-acetyl-1-(3,4-dimethylphenyl)-3-hydroxy-5-neopentyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(318)
117	4-acetyl-1-(3,4-dimethylphenyl)-3-hydroxy-5-(3-thienyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(328)
118	4-acetyl-1-(4-chlorophenyl)-5-cyclopentyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	182
119	4-acetyl-1-(2-fluoro-4-chlorophenyl)-5-cyclopentyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	184
120	4-acetyl-1-(1,8-difluoro-4-chlorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	(370)
121	4-acetyl-1-(4-chlorophenyl)-5-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	MIXTURE	188
122	4-benzoyl-1-benzyl-3,5-dihydroxy-5-phenyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	114
123	4-acetyl-1-benzyl-5-ethyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	182
124	4-acetyl-1-benzyl-5-(2,4-dichlorophenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	RACEMATE	188
125	(-)-4-acetyl-1-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one	CHIRAL (RACEMATE= no. 74)	(352)

0970140-100301

275
137

Example 4. Binding Assay

Antagonism of the CCR2 receptor is determined by a binding assay using the human monocytic cell line THP-1. Cells are suspended in assay buffer (RPMI + 1% BSA + 25 mM HEPES) at 3×10^6 cells/ml and an aliquot (180 μ l) added to a 0.5 ml siliconized Eppendorf tube. Compound (10 μ l) is added at various concentrations to the cell suspension and 10 μ l of 125 I-MCP-1 added to give a final concentration of 0.1 nM. After incubation for 1 hr at room temperature, the cell suspension is centrifuged through oil and the cell pellets counted to quantitate cell-bound ligand. Nonspecific (NS) binding of radioligand is determined by the addition of 100 nM cold MCP-1. Control binding is determined by the addition of buffer without compound. Inhibition of 125 I-MCP-1 binding to THP-1 cells was determined as an IC₅₀.

Compounds 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 and 125 exhibited an IC₅₀ of 5 μ M or less.

Example 5. Chemotaxis Assay

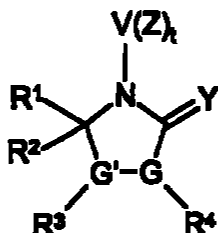
Antagonism of CCR2 function is determined by a chemotaxis assay. MCP-1 is prepared in buffer (Hanks + 0.1% human serum albumin) at 3 nM concentration and aliquoted into the bottom chambers of a 96-well chemotaxis plate (Neuroprobe). THP-1 cells are suspended in the same buffer at 1×10^7 cells /ml and compound added at various concentrations to the aliquots of cells. The cell and compound mixture is added to the top of the polycarbonate membrane (5 μ m pore diameter) and the chemotaxis plate incubated at 37°C for 2 hr. After the immigrated cells are scraped off the top of the filter, the plate is gently centrifuged and the membrane removed. Cells which migrate to the bottom chamber are quantitated by counting with a hemacytometer. Spontaneous chemotaxis is determined by measuring cell migration in the absence of chemokine. Chemotaxis of a positive control is determined by measuring cell migration without compound. Inhibition of cell chemotaxis is determined as an IC₅₀.

Compounds nos. 10, 24, 51, 53 and 69 exhibited an IC₅₀ of 5 μ M or less.

TOE001-0140-100301

We claim

1. A pharmaceutical composition comprising a compound according to formula I



wherein,

Y is oxygen or sulfur;

G and G', together with the bond linking them, are HC - CH or C = C;

V is aryl, heterocycle or cycloalkyl;

Z is halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, amino, alkoxy, aryloxy, nitro or cyano;

R¹ is hydrogen, halogen, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, aryl or heterocycle;

R² is hydrogen or hydroxy;

R³ is -C(O) R^{3a}, -S(O)₂ R^{3a}, -S(O) R^{3a} or SR^{3a} wherein R^{3a} has the same meaning as R¹;

R⁴ is hydroxy or amino;

t is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

or a pharmaceutically acceptable salt or metabolically cleavable derivative thereof, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

2. A composition according to claim 1 wherein in the formula I

Y is oxygen,

G and G', together with the bond linking them, are C = C,

and the meaning of V is selected from,

a) aryl, especially phenyl, benzyl, naphthyl, naphthylmethyl, indenyl, dihydro indenyl; heterocycle especially pyridyl;

b) phenyl, benzyl, naphthyl, naphthylmethyl, indenyl, dihydro indenyl or pyridyl;

277
74

- c) phenyl, benzyl or dihydroindenyl;
- d) phenyl or dihydroindenyl;
- e) phenyl or benzyl; and
- f) phenyl.

5

3. A composition according to claim 1 wherein in the formula I

Y is oxygen,

G and G', together with the bond linking them, are C = C,

and the meaning of Z is selected from,

10

- a) halogen, alkyl, alkoxy, OH, NO₂ or NH₂;
- b) halogen, alkyl, alkoxy, NO₂ or NH₂;
- c) fluoro, chloro, bromo, iodo, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄ alkoxy, trifluoromethyl, NO₂ or NH₂;
- d) fluoro, chloro, bromo, iodo, C₁₋₄-alkyl, methoxy, trifluoromethyl, NO₂ or NH₂;
- e) fluoro, chloro, bromo, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄ alkoxy, trifluoromethyl, NO₂ or NH₂;
- f) fluoro, chloro, bromo, C₁₋₄-alkyl, methoxy, trifluoromethyl, NO₂ or NH₂;
- g) fluoro, chloro, bromo, iodo, C₁₋₄ alkyl;
- h) fluoro, chloro, bromo, iodo, methyl or ethyl;
- i) fluoro, chloro, bromo, C₁₋₄ alkyl; and
- j) fluoro, chloro, bromo, methyl or ethyl.

4. A composition according to claim 1 wherein in the formula I

Y is oxygen,

25

G and G', together with the bond linking them, are C = C, and t is selected from,

- a) 1, 2 or 3; and
- b) 1 or 2.

5. A composition according to claim 1 wherein in the formula I

30

Y is oxygen,

G and G', together with the bond linking them, are C = C,

and the meaning of R¹ is selected from,

- a) alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, optionally substituted phenyl or heterocycle;

09970140-100301

278

- b) C₁₋₈ alkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₆₋₈ cycloalkenyl, optionally substituted phenyl or heterocycle;
- c) C₁₋₈ alkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₆₋₈ cycloalkenyl, furyl, thienyl or phenyl, optionally substituted by one or more alkyl or halogen,;
- d) methyl, ethyl, propyl, i-propyl, 3,3,3-trifluoropropyl, i-butyl, t-butyl, pentyl, 1-ethylpropyl, neo-pentyl, 1,2-dimethylbutyl or 1-propylbutyl, cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl, cycloheptyl, cyclooctyl or adamantyl, 2-cyclohexenyl or bicyclo[2.2.1]hept-5-enyl, furyl, thienyl or phenyl, optionally substituted by one or more alkyl or halogen; and
- e) 1-ethylpropyl, cyclohexyl, phenyl, optionally substituted by one or methyl, fluoro, chloro bromo or cyano;

6. A composition according to claim 1 wherein in the formula I

Y is oxygen,

G and G', together with the bond linking them, are C = C,
and R² is hydrogen.

7. A composition according to claim 1 wherein in the formula I

Y is oxygen,

G and G', together with the bond linking them, are C = C,
and R³ is -C(O)R^{3a} wherein the meaning of R^{3a} is selected from,

- a) alkyl, optionally substituted aryl or heterocycle;
- b) C₁₋₅-alkyl, optionally substituted phenyl, benzyl, phenethyl, phenylamino or thienyl; and
- c) methyl.

8. A composition according to claim 1 wherein in the formula I

Y is oxygen,

G and G', together with the bond linking them, are C = C,
and R⁴ is hydroxy.

09970140-100301

2A
~~1~~

9. A composition according to claim 1 wherein the compound of formula I is selected from those numbered 10, 13, 17, 18, 24, 25, 51, 53, 54, 56, 63, 65, 69, 70, 72, 79, 118, 119, 120, 121 and 125 in Table 1.

10. A composition according to claim 9 wherein the compound of formula I is selected from those numbered 10, 17, 18, 24, 51, 53, 54, 69, 72, 118, 119, 120 and 125 in Table 1.

11. A composition according to claim 1 wherein the compound of formula I is in the form of its (-)-enantiomer.

12. A compound of formula I as illustrated in claim 1 wherein, X is CH₃ and the remaining substituents are as defined in claim 1.

13. A compound of formula I as illustrated in claim 1 wherein, Y is sulphur; and the remaining substituents are as defined in claim 1.

14. A compound of formula I as illustrated in claim 1 wherein, R¹ is hydrogen, halogen, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, aryl or heterocycle and R² is hydroxy and the remaining substituents are as defined in claim 1.

15. A compound of formula I as illustrated in claim 1 wherein, R¹ is as defined above except for hydrogen, C₁₋₇-alkyl, phenyl, C₃₋₅-cycloalkyl, or methylene (C₃₋₅-cycloalkyl) wherein each alkyl or phenyl group may be substituted with one or two methyl, methoxy, ethyl or trifluoromethyl, or up to three halogens and R² is hydrogen and the remaining substituents are as defined in claim 1.

16. A compound of formula I as illustrated in claim 1 wherein, one of R¹ and R² is other than hydrogen and the remaining substituents are as defined in claim 1.

17. A compound of formula I as illustrated in claim 1 wherein R³ is as defined in claim 1 except for -C(O)R^{3b} wherein R^{3b} is hydrogen, C₁₋₇-alkyl, C₂₋₃-alkenyl, phenyl, C₃₋₅-cycloalkyl, or methylene (C₃₋₅-cycloalkyl) wherein each alkyl, phenyl or alkenyl group may be substituted with one nitro, methoxy or ethoxy, with one or two methyl, ethyl or

00970140-100301

trifluoromethyl, or with up to three halogens and the remaining substituents are as defined in claim 1.

18. A compound of formula I as defined in claim 1 wherein when

X is nitrogen;

Y is oxygen; and

G and G', together with the bond linking them, are C = C; then

R¹ is other than hydrogen, C₁₋₇-alkyl, phenyl, C₃₋₇-cycloalkyl, or methylene (C₃₋₇-cycloalkyl) wherein each alkyl or phenyl group may be substituted with one or two methyl, methoxy, ethyl or trifluoromethyl, or up to three halogens when R² is hydrogen; or

R² is other than -C(O)R^{3b} wherein R^{3b} is hydrogen, C₁₋₇-alkyl, C₂₋₇-alkenyl, phenyl, C₃₋₇-cycloalkyl, or methylene (C₃₋₇-cycloalkyl) wherein each alkyl, phenyl or alkenyl group may be substituted with one nitro, methoxy or ethoxy, with one or two methyl, ethyl or trifluoromethyl, or with up to three halogens.

19. A compound of formula I as illustrated in claim 1 in fully or partially resolved isomeric form.

20. A compound of formula I as illustrated in claim 1 which is selected from the compounds of Table 1 except for those numbered 1, 2, 3, 4, 5, 9 and 122.

21. A method of treating or preventing conditions mediated by CCR2, MCP-1 or the interaction thereof, the method comprising administering to a patient an amount of a CCR2 antagonist sufficient to prevent, reduce or eliminate the condition.

22. A method according to claim 21 wherein the CCR2 antagonist is a compound of formula I as defined in claim 1 or a pharmaceutically active derivative or salt thereof.

23. A method of treating or preventing conditions mediated by CCR2, MCP-1 or the interaction thereof, the method comprising administering to a patient an amount of a compound of formula I as defined in claim 1, or a pharmaceutically active derivative or salt thereof, sufficient to prevent, reduce or eliminate the condition.

09970140-10301

280

281 3

24. A method according to claim 21 wherein the condition is selected from asthma, seasonal and perennial allergic rhinitis, sinusitis, conjunctivitis, food allergy, scombroid poisoning, psoriasis, urticaria, pruritus, eczema, inflammatory bowel disease, chronic obstructive pulmonary disease, thrombotic disease, otitis media, neuroinflammatory diseases such as multiple sclerosis, atherosclerosis, other inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and nephritis, liver cirrhosis, cardiac disease, pulmonary fibrosis, valvular restenosis, Alzheimer's disease, sepsis, systemic sclerosis and ulcerative colitis.

25. A method according to claim 23 wherein the condition is selected from asthma, seasonal and perennial allergic rhinitis, sinusitis, conjunctivitis, food allergy, scombroid poisoning, psoriasis, urticaria, pruritus, eczema, inflammatory bowel disease, chronic obstructive pulmonary disease, thrombotic disease, otitis media, neuroinflammatory diseases such as multiple sclerosis, atherosclerosis, other inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and nephritis, liver cirrhosis, cardiac disease, pulmonary fibrosis, valvular restenosis, Alzheimer's disease, sepsis, systemic sclerosis and ulcerative colitis.

26. A method according to claim 24 wherein the condition is asthma.

27. A method according to claim 25 wherein the condition is asthma.

09970140-100301

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

282
T-4

The present invention provides pharmaceutical compositions and novel compounds useful in the treatment of conditions mediated by CCR2, MCP-1 or the interaction thereof.

5 The compounds of the present invention are pyrrolidinones and pyrrolidine-thiones.

10

09970140.100301

283 46

**TRADUCCIÓN DEL INGLÉS AL CASTELLANO de la Solicitud de
Patente de los Estados Unidos No.09/970,140 relacionada con:**

NOVEDOSOS COMPUESTOS

**ANEXOS. La Solicitud de Patente de los Estados Unidos Serie No.09/
970,140 arriba mencionada, Declaración y Poder, Solicitud de Patente,
Certificación del Comisionado de Patentes y Marcas de los Estados
Unidos de América; Certificación Notarial del Estado de Wisconsin,
Estados Unidos de América.**

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

**DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE
AMÉRICA**

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Septiembre 23, 2002

**ESTE PARA CERTIFICAR QUE ANEXO AL PRESENTE SE
ENCUENTRA UNA FIEL COPIA TOMADA DE LOS REGISTROS DE
LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS
UNIDOS DE AQUELLOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE
PATENTE IDENTIFICADA ABAJO LA CUAL CUMPLE LOS
REQUISITOS PARA CONCEDERLE UNA FECHA DE
PRESENTACIÓN BAJO LA NORMA 35USC 111.**

**NUMERO DE SOLICITUD: 09/970,140
FECHA DE PRESENTACIÓN: Octubre 03, 2001**

**Por autorización del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS
H. Phillips (Firmado)
H. PHILLIPS
Funcionario de Certificaciones**

SELLO ADHERIDO

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 químico-tácticas) 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 huyuco, 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.* 11 1: 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 (1 993), *J. Exp. Med.* 177: 851).

Es bien establecido que MCP-1 es un factor central en la regulación inmune de respuestas inflamatorias. Numeroso 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; Kuntsfeld, 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 (1 997), *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: 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 $\text{IFN}\alpha$, 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

287
✓
15

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-mercaptopirrólos se conoce de Phos. Sulf. Slic. 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 cardiaca, fibrosis pulmonar, restenosis tal como restenosis vascular, enfermedad de Alzheimer, sepsis, esclerosis sistémica y colitis ulcerativa. De acuerdo con lo anterior, la invención también proporciona composiciones

288
✓

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 (ver fórmula en la página 1 del original traducido) 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, sulfanilo 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,

289
✓

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 alquiniil 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 $-C\equiv C-CH_2$ (alquilo) incluyendo $-C\equiv C-CH_2(CH_3)$.

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 ciclo alquilo 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.

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 ($CH_2=$), 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 alquileno (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, fluoro, 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 divalentes) dentro de la fracción. Por ejemplo, una fracción monovalente

C₃ alquilo incluye tanto propil como isopropil. Como otro ejemplo, una fracción divalente C₄ incluye tanto tetrametileno (-CH₂(CH₂)₂CH₂-), 1,2-dimetiletileno (-CH(CH₃)(CH₃)CH₂-), 1,1-dimetiletileno (-C(CH₃)₂CH₂-) como etiletileno (-CH(CH₂CH₃)CH₂-).

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), alcóxicarbonil (tal como etóxicarbonil), trialkilsilil (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).

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 alginico, 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

292
18

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 estéreo isoméricas tales como las formas enantioméricas y día estéreo isoméricas de los compuestos de fórmula I o sus mezclas están incluidos (que incluyen todas las posibles mezclas de estéreo 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.

Adicionalmente algunos compuestos de fórmula I que contienen grupos alquenilo pueden existir como isómeros Z (zusamen) 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 pildil;
- 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, Cl-4-alquilo, Cl-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 y 125 como se designó posteriormente aquí donde los compuestos 10, 17, 18, 24, 51, 53, 54, 69, 72, 118, 119, 120, y 125 se prefieren especialmente.

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} -cicloalquilo, o metileno (C_{3-5} -cicloalquilo) 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.

295
18
200
27
17

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. (ver fórmulas en la página 11 del original traducido)

a) TMSCH_2N_2

MeOH/Benceno

Reactivo de

formiato de

b) NaSH/MeOH

Lawesson

amonio

Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse mediante la condensación de una amina de fórmula $\text{V(Z)}_t\text{-NH}_2$ y dos compuestos carbonílicos de fórmulas $\text{R}^1\text{C(O)R}^2$ y $\text{R}^3\text{C(O)C(O)OEt}$ en condiciones ácidas.

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.

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 y colitis ulcerativa.

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.

296
✓
75

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 (1997), *A. J. Respir. Crit. Care Med.* 156: 1377; Lummus, Z. y otros (1998), *J. Allergy Clin. Immunol.* 102: 265; Jahnz-Rozyk, K. y otros (1997), *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).

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

297
15
168

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 Voom, 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 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 (1 996), *Kidney Int.* 50: 665; Wada, T. y otros (1996), *FASEB J.* 10: 14 1 8; Fujinaka, H. y otros (1997), *J. Am. Soc. Nephrol.* 8: 1174; Lloyd, C. y otros (1997), *J. Exp. Med.* 185:

298
16

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 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) y colitis ulcerativa (Ugoccioni, M. y otros (1999), Am. J. Pathol. 155: 331). En un estudio (Ono, K. y otros (1999), Lab. Invest. 79: 195), el antagonismo de MCP-1 con un anticuerpo neutralizante resultó en una mejora en los síntomas en un modelo animal.

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

299
" 16

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

300
15
16

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).

301
16

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 y colitis ulcerativa.

El método es particularmente útil en el tratamiento o prevención de asma.

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 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 hidruído 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) se 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, CDCl_3): 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

304
25
167

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-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	174
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-	RACEMATO	229

305 36
168

	hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona		
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-	RACEMATO	(288,2)

906
164

	1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona		
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-butiril-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-diclorofenil)-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

307
25
TAD

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-pirrol-2-ona	RACEMATO	(348,1)
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-	RACEMATO	(379,1)

306
25
X

	2-ona		
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-pentil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(316)
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-	RACEMATO	(336)

	(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona		
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-pirrol-2-ona	RACEMATO	(416)
92	4-acetil-(3,5-difluorobencil)-3-hidroxi-5-fenil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(344)
93	4-acetil-1-(3,5-difluorobencil)-5-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(362)
94	4-acetil-(3,5-difluorobencil)-3-hidroxi-5-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(358)
95	4-acetil-bencil-3-hidroxi-5-neopentil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(302)
96	4-acetil-1-bencil-3-hidroxi-5-(3,3,3-trifluoropropil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(328)
97	4-acetil-5-ciclohexil-1-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	210
98	4-butil-5-ciclohexil-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	237
99	4-acetil-ciclohexil-3-hidroxi-5-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	210

310
25
3

100	5-ciclohexil-4-hexanoil-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	213
101	1-(4-clorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-4-(3-fenilpropanoil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	237
102	1-(4-bromofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-4-(3-fenilpropanoil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	244
103	1-(4-clorofenil)-5-ciclohexil-4-hexanoil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	211
104	1-(4-clorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-4-pentanoil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	121
105	4-acetil-5-ciclohexil-1-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	254
106	4-acetil-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-5-(tien-3-il)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	241
107	4-acetil-(3-bromo-4-metilfenil)-3-hidroxi-5-propil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(352)
108	4-acetil-(3,4-dimetilfenil)-3-hidroxi-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-pirrol-2-ona	CHIRAL (Racemato=no. 72)	(352)

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,

312
20
A

73, 74, 76, 77, 78, 79, 116, 118, 119, 120, 121 y 125 exhibieron 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 alicuotas 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 y 69 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

(ver fórmula I en la reivindicación 1 del original traducido)

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 hidroxil;



R^3 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 R^1 ;

R^4 es hidroxil, sulfanil o amino;

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

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,

- aril, especialmente fenil, bencil, naftil, naftilmetil, indenil, dihidro indenil; heterociclo especialmente piridil;
- fenil, bencil, naftil, naftilmetil, indenil, dihidro indenil o piridil;
- fenil, bencil o dihidroindenil;
- fenil o dihidroindenil;
- fenil o bencil; y
- 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,

- halógeno, alquilo, alcoxi, OH, NO₂ o NH₂;
- halógeno, alquilo, alcoxi, NO₂ o NH₂;
- flúor, cloro, bromo, iodo, C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄ alcoxi, trifluorometil, NO₂ o NH₂;
- flúor, cloro, bromo, iodo, C₁₋₄-alquilo, metoxi, trifluorometil, NO₂ o NH₂;
- flúor, cloro, bromo, C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄ alcoxi, trifluorometil, NO₂ o NH₂;
- flúor, cloro, bromo, C₁₋₄-alquilo, metoxi, trifluorometil, NO₂ o NH₂;
- flúor, cloro, bromo, iodo, C₁₋₄ alquilo;
- flúor, cloro, bromo, iodo, metil o etil;
- flúor, cloro, bromo, C₁₋₄ alquilo; y
- 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, furil, tienil o fenil, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo o halógeno;
- d) 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
- e) 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 R² 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 R³ es -C(O)R^{3a}, donde el significado de R^{3a} se selecciona a partir de,

- a) alquilo, aril o heterociclo opcionalmente sustituido;
- b) C₁₋₅-alquilo, fenil, bencil, fenetil, o tienil opcionalmente sustituido; y

35
25
22
178

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 R⁴ es hidroxil.

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 y 125 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 y 125 en la Tabla 1.

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

12. Un compuesto de fórmula I como se ilustró en la reivindicación 1 donde X es CH, y los sustituyentes restantes son como se definieron en la reivindicación 1.

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

14. Un compuesto de fórmula I como se ilustró en la reivindicación 1 donde R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo, ciclo alquilo, alquenal, cicloalquenal, alquenal, aril o heterociclo y R² es hidroxil 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, R¹ es como se definió arriba excepto para 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 y R² es hidrógeno y los restantes sustituyentes son como se definió en la reivindicación 1.

16. Un compuesto de fórmula I como se ilustró en la reivindicación 1 donde, uno de R¹ y R² es diferente a hidrógeno y los restantes sustituyentes son como se definió en la reivindicación 1.

316 321
24 172

17. 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.

18. 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

R^1 es diferente a 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 cuando R^2 es hidrógeno; o

R^3 es diferente a $-C(O)R^{3c}$, 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.

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

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

317
25
322
8
1

24. Un método de acuerdo con la reivindicación 21 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 y colitis ulcerativa.

25. Un método de acuerdo con la reivindicación 23 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 y colitis ulcerativa.

26. Un método de acuerdo con la reivindicación 24 donde la condición es asma.

27. Un método de acuerdo con la reivindicación 25 donde la condición es asma.

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.

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DEL DOCUMENTO ANEXO
TERMINADA ESTE 8 DE MARZO, 2003.

2° EXAMEN DE FORMA, PATENTE DE INVENCION

Radicación N° 02-89166

Folio 323

Concepto Técnico N° 246

Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/00

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486, se determinó que esta solicitud de Patente:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art. 26-e)
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art. 27-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art. 26-b)
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art. 26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones (Art. 26-c)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen (Art. 26-h)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afro americanas, o locales de los Países Miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes (Art. 26-i)
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico (Art. 26-j)
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☐ Ver hoja(s) anexa(s)

- Nuevo capítulo descriptivo, folios: 69 – 114
- Nuevo capítulo reivindicatorio, folios: 115 – 123
- Pérdida del derecho de prioridad invocada # 09/970,140 por presentación extemporánea de la copia certificada.

EXAMINADOR TÉCNICO: 202051
Bogotá D C, febrero 20 de 2004.

2020
Bogotá D C

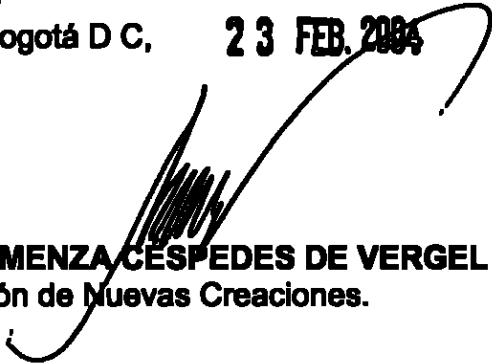
Doctor(a)
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación N°	02-89166
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio N°	269
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486, a partir del 30 de abril de 2004.

No obstante lo anterior, no se tendrá en cuenta la prioridad invocada número 09/970,140 ya que *la copia certificada fué presentada en forma extemporánea.*

Cúmplase
Dado en Bogotá D C, **23 FEB. 2004**


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202051