

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

02 089166 00

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación: 02089166 0000000
Fecha (U.C.): 02-10-22 16:31:41
Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRAR -11 PRESENTAR
Reproducción: 2x20 DIVISION DE NUEVOS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

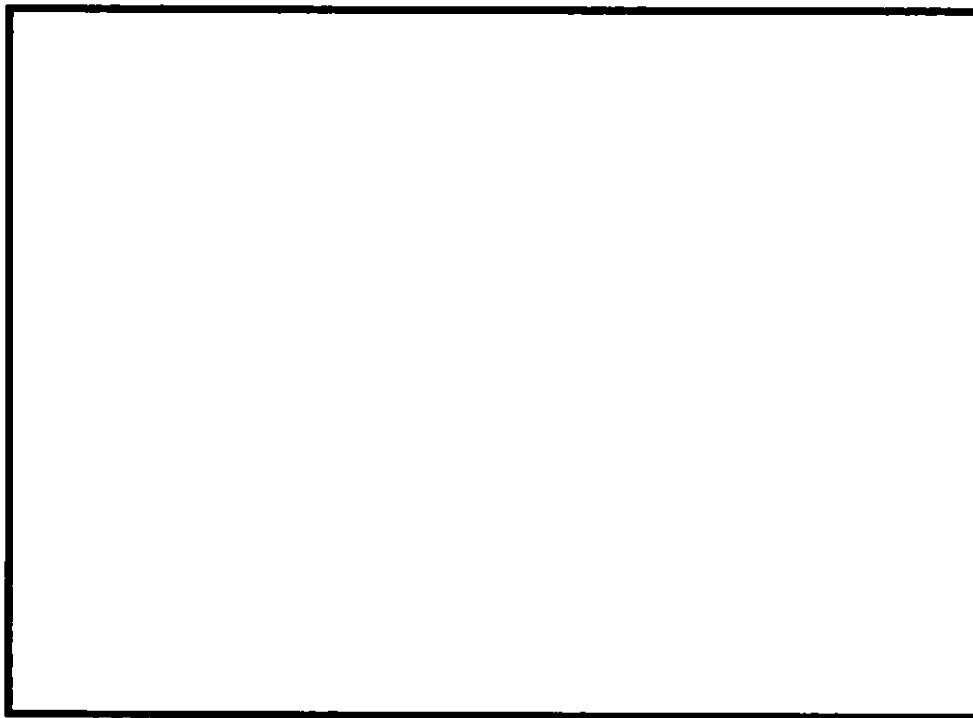
1 SOLICITUD DE			
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: UCB, S.A. Dirección: Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Bélgica. Nacionalidad o Domicilio: Bélgica Lugar de Constitución: Bélgica Teléfono _____ Fax _____ E-mail _____		IDENTIFICACION C.C. ☐ NT ☐ C.E. ☒ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre RAMIRO CASTRO DUQUE Dirección Cra. 7 No 16-56 Piso 9 Teléfono 380-2200 Fax 380-2700 E-mail _____		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 170 322 TP 1003
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre Dasse Olivier, Evans Janelle, Higgins Paul, Kinfigh Jeremy, Knerr Laurent, Kondru Rama, Schwartz Eric, Zhai Hai-Xiao, Zou Dong Dirección 119 Evelina Drive, Marlborough, MA 01752 US, 393 Langley Road, Newton, MA 02459, US, 19 Ledgewood Drive, Danvers, MA 01923, US, 31 Vernon Street, Waltham, MA 02453, US, 68-70 rue de la Liberation, B-1440 Braine-le-Chateau, Bélgica, 26 Gaslight Drive, Apt. 10, South Weymouth, MA 02190, US, 4 Bugli Lane, Wakefield, MA 017880, US, 283 South Road, Bedford, MA 01730, US, 26 Minuteman Drive, Concord, MA 01742, US (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio Estados Unidos de América y Bélgica, Respectivamente		
5 Título (54): DERIVADOS DE PIRROLIDINONA			
6 Clasificación Internacional (51) A61K 31/00			
7 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US US	03-10-2001 01-08-2002	09/970.140 - extemp. 60/400.807
8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los: 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses ☐ Otro ☐			
9 Comprobante de pago No. 02-63.902, 02-63.906 y 63.908 Fecha: 02-10-2002			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$378.000
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. \$212.000
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Protocolo No. 17161
- ☐ Certificado de la fecha de presentación de la solicitud prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Resumen.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios. (Informales)
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA:

C.C. 170.322 de Bogotá - T.P. 1003 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 63

Radicación : 02009166 00000000

Fecha (AMB): 2002-10-03 16:31:41

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 63,908
FECHA : SEPTIEMBRE 25 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	1324140	24/09/2002	3,270,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CIENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	106,000.00
	TOTAL :	\$ 106,000.00

SON: CIENTO SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

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



4

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

HIT : 800174089-2

Radicacion : 02009166 00000000

Folios: 63

Fecha (REC): 2002-10-03 16:31:41

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	1324140	24/09/2002	3,270,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUS	378,000.00
	TOTAL :	\$ 378,000.00

SOM: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

Radicacion : 02049166 00000000

Folios 63

Fecha (GCD): 2002-10-03 16:31:41

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 111 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 63,905
FECHA : SEPTIEMBRE 25 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	1324140	24/09/2002	3,270,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	106,000.00
	TOTAL :	\$ 106,000.00

SON: CIENTO SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ X MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

SOLICITANTES/ S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES UCB, S.A.

DOMICILIO BRUXELLES, BELGICA

APODERADO RAMIRO CASTRO DUQUE

TITULO DERIVADOS DE PIRROLIDINONA

CLASIFICACION

EXPEDIENTE No. FECHA DE SOLICITUD ROLLO MICROFILM

CERTIFICADO No. FECHA DE CONCESION VIGENCIA DESDE HASTA

PRORROGA CAMBIO DE NOMBRE

TRASPASO A

INVENTOR (ES) DASSE OLIVIER, EVANS JANELLE, HIGGINS PAUL, KINTIGH JEREMY, KNERR LAURENT,

OTROS KONDRU RAMA, SCHWARTZ ERIC, ZHAI HAI-XIAO, ZOU DONG

OFICINA DE COMUNICACIONES

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Campo de la invención

La invención se refiere al campo de los compuestos farmacéuticos, en particular pirrolidinonas y pirrolidintionas y análogos a las mismas.

10 La invención se refiere, además, a procesos para preparar estos compuestos farmacéuticos, composiciones que los contienen y su uso para el tratamiento y prevención de enfermedades.

15 Resumen de la técnica relacionada

Las quimiokinas (citokinas quimiotácticas) son una extensa clase de proteínas que comparten homología estructural y poseen actividad quimiotáctica para una
20 variedad de tipos celulares (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 posición de las dos primeras cisteínas de su secuencia. Los dos grupos principales son las quimiokinas
25 CC o beta (que tienen dos cisteínas adyacentes) y las quimiokinas CXC o alfa (X representa un solo aminoácido entre las cisteínas). Los ejemplos del primer grupo incluyen MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, MCP-1, (Kim, *ibid.*; Strader, C. et al. (1995), FASEB J. 9: 745; Salcedo, R.
30 et al. (2000), Blood 96:34), Eotaxin, TARC, MDC, MIP-3 α , MIP-3 β e I-309. Los 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. Además de las quimiokinas CC y CXC se conocen otros dos tipos de quimiokinas compuesto cada uno
35 por una sola quimiokina conocida. Fractalkine en un tipo CX3C que tiene tres aminoácidos entre sus dos primeras

cisteínas y linfotactina es una quimiokina tipo C que tiene una sola cisteína en el dominio N-terminal.

Se han identificado numerosos receptores de quimiokinas y se han caracterizado extensamente con respecto a las quimiokinas que unen y a las células en las cuales se expresan. Estos receptores (CCRs, CXCRs, CX3CRs y CRs, dependiendo de que tipo de quimiokinas unen) exhiben un significativo grado de homología secuencial. Los receptores de quimiokinas son miembros de la extensa familia de receptores conocida como receptores acoplados a proteína G (GPCRs) (Strader, C. et al. (1995), FASEB J. 9:745), los cuales se caracterizan por tener siete dominios helicoidales transmembrana y estar asociados funcionalmente con proteínas heterotrímeras que unen GTP (proteínas G). La existencia de semejante variedad de quimiokinas (más de 40) y de receptores de quimiokinas (se han identificado al menos 19), además de su expresión diferencial en tipos específicos de células, proporciona enorme diversidad y especificidad de interacciones ligando-receptor. Como consecuencia, las funciones biológicas mediadas por estas proteínas son diversas y complejas.

La MCP-1 es una quimiokina producida por un cierto número de tipos de células, incluyendo macrófagos, mastocitos, células epiteliales, células endoteliales, y fibroblastos y astrocitos. Es una potente quimioattractora para varios tipos distintos de células inmunes tales como monocitos, macrófagos, células T activadas, basófilos y células dendríticas inmaduras. También se ha demostrado que la MCP-1 induce respuestas biológicas en células endoteliales y astrocitos (Salcedo, R. et al. (2000), Blood 96:34; Dorf, M. et al. (2000) J. Neuroimmunol. 111:109). La MCP-1 se une al CCR2 y, hasta la fecha, no se ha confirmado ningún otro receptor de alta afinidad específico para la MCP-1. CCR2 se expresa de modo constitutivo en muchas células inmunes y también está

regulado positivamente bajo condiciones inflamatorias. CCR2 se expresa también en la línea celular monocítica humana THP-1 (Van Riper, G. et al. (1993), J. Exp. Med. 177:851).

5 Está bien establecido que la MCP-1 es un factor central en la inmunorregulación de respuestas inflamatorias. Numerosos estudios en animales han demostrado el efecto directo de MCP-1 en la infiltración de células inmunes efectoras in vivo. Por ejemplo,
10 ratones transgénicos que expresan MCP-1 en tejidos específicos exhiben una infiltración localizada de monocitos aumentada en estos tejidos (Gu, L. et al. (1997), J. Leuk. Biol. 62:577; Gunn, M. et al. (1997), J. Immunol. 158:376). La inyección de proteína MCP-1 en
15 animales se ha demostrado que también induce la infiltración de basófilos y células T (Taub, D. et al. (1995), J. Clin. Invest. 95:1370; Conti, P. et al. (1997), Int. Immunol. 9:1563; Kuntsfeld, R. et al. (1998), J. Invest. Dermatol. 111:1040). Ratones aturdidos
20 que carecían de MCP-1 (Lu, B. et al. (1998), J. Exp. Med. 187:601) o de CCR2 (Kurihara, T. et al. (1997), J. Exp. Med. 186:1757; Kuziel, W. et al. (1997) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 94:12053) exhiben una reducción en el
25 extravasado e infiltración de tejidos de monocitos y macrófagos en respuesta a estímulos inflamatorios. La neutralización de MCP-1 con anticuerpos monoclonales se ha demostrado que inhibe la infiltración de monocitos
30 (Ajuebor, M. et al. (1988), J. Leuk. Biol. 63:108) y células T (Rand, M. et al. (1996), Am. J. Pathol. 148:855) en modelos de inflamación inducidos experimentalmente en animales.

La respuesta inmune a patógenos implica inicialmente la presentación de antígeno a células T CD4⁺, seguido de expansión clonal y diferenciación de las células T en
35 subpoblaciones Th1 y Th2 (Paul, W. (1992), en Inflammation, J. Gallin, I. Goldstein y R. Snyderman

(eds.) págs. 775-790. Raven Press; Abbas, A. et al. (1996), Nature 383:787). Las dos subpoblaciones de células T producen diferentes tipos de citokinas que median la inducción de diferentes tipos de respuestas inmunes. Las células Th1 producen IFN α , IL-2, IL-12 y TNF β que funcionan para generar inmunidad antiviral en forma de células T citotóxicas, células asesinas naturales y subclases de anticuerpos que median citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). Las células Th2 producen las IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 las cuales generan respuestas inmunes alérgicas y antiparasitarias al inducir la proliferación y activación de eosinófilos y mastocitos y la síntesis de anticuerpos IgE. La MCP-1, además de su efecto directo en la migración de monocitos y células T, se ha demostrado que juega un papel en la regulación de respuestas de las células T. La MCP-1 se ha demostrado que predispone la diferenciación de las células T activadas hacia el fenotipo Th2, en ambos casos: in vitro e in vivo (Karpus, W. et al (1997), J. Immunol. 158: 4129; Gu, L. et al (2000), Nature 404: 407.

La producción y actividad biológica de la MCP-1 la convierte en protagonista central en la patogénesis de enfermedades inflamatorias al actuar a muchos niveles. Por ejemplo, en el asma atópico, la exposición a alérgenos induce liberación inmediata de MCP-1 por mastocitos activados y producción de MCP-1 a tiempos tardíos por el epitelio y macrófagos endógenos. Posteriormente, la MCP-1 induce la quimiotaxis de linfocitos T, macrófagos y basófilos hacia los tejidos requeridos e induce que las células T se diferencien al subtipo Th2. Esto da por resultado la generación de IL-4 e IL-5 y posteriormente la producción de IgE y la proliferación y migración de eosinófilos. Estas respuestas biológicas coordinadas, con mediación central por MCP-1, conducen a la infiltración y activación de

células inmunes efectoras, sensibilización incrementada de los mastocitos en el pulmón y mantenimiento de la condición asmática.

Es evidente que el CCR2 es un blanco adecuado para inhibir la respuesta inflamatoria excesiva que contribuye a la enfermedad. La presente invención está basada en el descubrimiento de compuestos que antagonizan el CCR2. Al antagonizar este receptor, los compuestos bloquean los efectos biológicos de la MCP-1 inhibiendo de este modo los procesos inflamatorios mediados por las quimiokinas.

La publicación de la solicitud de patente internacional n° WO 95/19362 describe genéricamente ciertos derivados de dihidropirroles como intermedios. Dichos compuestos se revelan solamente como racematos y no se hace referencia alguna a isómeros o isomería. Además, los únicos compuestos de este tipo revelados específicamente en el documento WO 95/19362 tienen la posición 5 del anillo de dihidropirrol sin sustituir.

La síntesis de ciertas 1,5-dihidro-2H-pirrol-2-onas es conocida por: 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. La síntesis de ciertos 3-amino-2-mercaptopirroles es conocida por Phos. Sulf. Silic. Relat. Elem. (1999) 148: 117-130.

El compuesto 1 de la tabla que se expone más adelante fue adquirido en Biospeca in Rijswijk, Holanda, y los compuestos 2, 3, 4 y 122 de la tabla que se expone más adelante fueron adquiridos en Ambinter, en París, Francia.

En ninguno de estos casos se hace referencia a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos o a su uso como fármacos.

5

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona pirrolidinonas y pirrolidin-tionas y análogos de las mismas, los cuales actúan inter alia como antagonistas del CCR2.

10 Los compuestos de la invención están indicados para uso en el tratamiento o prevención de condiciones en las cuales es probable que exista un componente que implique a MCP-1, CCR2 o a la interacción entre estos dos. Estas condiciones incluyen una o más de las siguientes: asma, 15 rinitis alérgica estacional o perenne, sinusitis, conjuntivitis, alergia a los alimentos, intoxicación escombroides, psoriasis, urticaria, prurito, eczema, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad trombotica, 20 otitis media, enfermedades neuroinflamatorias tales como esclerosis múltiple, aterosclerosis, o enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide y nefritis, cirrosis hepática, enfermedades cardíacas, fibrosis pulmonar, restenosis tales como restenosis vascular, 25 enfermedad de Alzheimer, sepsis, esclerosis sistémica, colitis ulcerosa, dermatitis atópica, ataque apoplético, lesiones nerviosas agudas, sarcoidosis, hepatitis, endometriosis, infección por HIV, SIDA, enfermedades autoinmunes y cáncer.

30 En conformidad, la invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención y métodos para tratar y/o prevenir las enfermedades expuestas anteriormente.

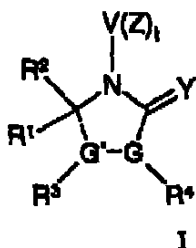
Los compuestos revelados en el presente documento se 35 puedan usar también como útiles de investigación para

estudiar rutas biológicas que impliquen a ambos MCP-1 y CCR2.

Todas las solicitudes de patente, patentes y otras publicaciones citadas en el presente documento se incorporan por ello enteramente por referencia.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

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



en donde

- Y es oxígeno o azufre;
- G y G', junto con el enlace que los une, son HC-CH o C=C;
- V es arilo, heterociclo o cicloalquilo;
- Z es halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, amino, alcoxi, ariloxi, nitro o ciano;
- R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo 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 que R¹;
- R⁴ es hidroxilo, sulfanilo o amino;
- t es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

o una sal farmacéuticamente aceptable o degradable metabólicamente derivada del mismo.

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de las varias entidades químicas que forman los compuestos de la invención y están concebidos para ser aplicados uniformemente a través de la especificación y reivindicaciones, a menos que se indique expresamente lo contrario.

El término alquilo, tal como se usa en el presente documento, se define como incluyendo una entidad alcano monovalente saturada, lineal o ramificada, conteniendo preferiblemente de uno a diez, especialmente de uno a seis átomos de carbono e incluye específicamente, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo.

El término cicloalquilo, tal como se usa en el presente documento, se define como incluyendo una entidad alcano mono- o poli-cíclica que contiene de tres a diez átomos de carbono e incluye específicamente, pero no se limita a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo y noradamantilo.

El término alqueno, tal como se usa en el presente documento, se define como incluyendo un hidrocarburo monovalente lineal o ramificado con al menos un doble enlace, conteniendo preferiblemente de dos a diez átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo y 2-butenilo.

El término cicloalqueno, tal como se usa en el presente documento, se define como incluyendo un hidrocarburo mono- o poli-cíclico, con al menos un doble enlace, que contiene preferiblemente de tres a diez átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, 2-ciclohexenilo o biciclo[2.2.1]hept-5-enilo.

El término alquinilo, tal como se usa en el presente documento, se define como incluyendo un hidrocarburo monovalente lineal o ramificado con al menos un triple enlace, conteniendo preferiblemente de dos a diez átomos de carbono e incluye específicamente, pero no se limita a, acetenilo, propinilo y $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2(\text{alquilo})$ incluyendo $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2(\text{CH}_3)$.

El término arilo, tal como se usa en el presente documento, se define como incluyendo fenilo (preferiblemente), bifenilo, naftilo o heteroarilo (como se definirá más adelante).

El término heterociclo, tal como se usa en el presente documento, se define como incluyendo una entidad aromática que incluye al menos un heteroátomo en el anillo aromático (heteroarilo) así como una entidad cicloalquilo o cicloalqueno como las definidas anteriormente, en donde uno o más átomos de carbono del anillo están reemplazados por un heteroátomo. Los ejemplos incluyen furilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazinilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzofurilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, benzimidazolilo, purinilo, carbazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isoxazolilo, quinazolilo, piridazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, xantinilo, hipoxantinilo, pteridinilo, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo y pirazolopirimidinilo así como pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo.

Alcoxí y ariloxi, tal como se usan en el presente documento se refieren respectivamente a alquilo o arilo enlazados al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno.

Amino, tal como se usa en el presente documento se refiere a -NH_2 , en el cual uno o ambos átomos de

hidrógeno pueden estar opcionalmente reemplazados por alquilo o arilo o uno de cada.

Los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están en la forma "n" a menos que se indique lo contrario y
5 opcionalmente pueden estar sustituidos con algún grupo adecuado que incluye, pero no se limita a, una o más entidades iguales o distintas seleccionadas del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alcoxi, heterociclo, arilo o ariloxi.

10 Los grupos arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclo pueden estar opcionalmente mono- o poli- (preferiblemente bi- o tri-) -sustituídos con algún grupo adecuado que incluye, pero no se limita a, una o más entidades iguales o distintas seleccionadas del grupo
15 compuesto por halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, metileno ($\text{CH}_2=$), hidroxilo, amino, alcoxi, arilo, ariloxi, nitro o ciano con lo que, si están presentes dos o más sustituyentes no cíclicos, éstos pueden estar opcionalmente enlazados entre sí formando un ciclo.

20 Los grupos arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclo pueden estar enlazados al anillo de pirrolidina bien directamente o a través de alquilenilo (tal como en el caso de bencilo), alquenilenilo (tal como en el caso de estirilo) o alquinilenilo (tal como en el
25 caso de feniletinilo).

El término halógeno se refiere a cloro, flúor, bromo o yodo.

Los términos sulfanilo y mercapto se refiere cada uno a -SH, análogamente a como hidroxilo se refiere a -
30 OH.

El término heteroátomo significa O, S ó N.

Cuando V está sustituido por más de una entidad Z, éstas pueden ser iguales o distintas y, si no son cíclicas, pueden estar opcionalmente enlazadas formando
35 un ciclo.

Las valencias no sustituidas están satisfechas por hidrógeno.

Las valencias abiertas en los radicales descritos en el presente documento pueden estar sobre uno cualquiera (o más para radicales divalentes) de los átomos de la entidad. Por ejemplo, un alquilo C_3 monovalente incluye ambos, propilo e isopropilo. Como un ejemplo más, un alquileo C_4 divalente incluye todos ellos tetrametileno ($-CH_2(CH_2)_2CH_2-$), 1,2-dimetiletileno ($-CH(CH_3)(CH_3)CH-$), 1,1-dimetiletileno ($-C(CH_3)_2CH_2-$) y etiletileno ($-CH(CH_2CH_3)CH_2-$).

A los "derivados degradables metabólicamente" se hace referencia frecuentemente con el término "profármacos", que se refiere a formas de compuestos que son rápidamente transformadas in vivo en el compuesto conforme a la invención emparentado, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre. De este modo, los profármacos son compuestos que llevan grupos que son eliminados por biotransformación antes de exhibir su acción farmacológica. Tales grupos incluyen entidades que son fácilmente disociadas in vivo del compuesto que las lleva, cuyo compuesto, después de la disociación permanece o se hace farmacológicamente activo. Tales grupos disociables metabólicamente forman una clase bien conocida por los especialistas en la materia. Incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como alcanóilo (es decir, acetilo, propionilo, butirilo y análogos), aroílo carbocíclico no sustituido y sustituido (tales como benzoílo, benzoílo sustituido y 1- y 2-naftoílo), alcoxycarbonilo (tal como etoxycarbonilo), trialkilsililo (tales como trimetil- y trietil-sililo), monoésteres formados con ácidos dicarboxílicos (tales como succinilo), fosfato, sulfato, sulfonato, sulfonilo, sulfinilo y análogos. Los compuestos que llevan los grupos disociables metabólicamente tienen la ventaja de que puedan exhibir biodisponibilidad aumentada como

resultado de solubilidad y/o velocidad de absorción mejoradas conferidas por el compuesto emparentado en virtud de la presencia del grupo metabólicamente disociable. T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel
5 Delivery System", Vol. 14 de A.C.S. Symposium Series; "Bioreversible Carriers in Drug Design", ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

Ejemplos de tales compuestos incluyen los
10 siguientes:

Carbonato de (5R)-4-acetil-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-ciclohexil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo y etilo. P.f. 74°C (compuesto P1 = compuesto n° 125 en el cual hidroxilo está reemplazado por etoxycarbonilo);

15 Benzoato de 4 acetil-5-ciclohexil-1-(4-metilfenil)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo (MS 418) (compuesto P2 = compuesto n° 10 en el cual hidroxilo está reemplazado por benzoíloxi).

Tal como se usa en el presente documento, el término
20 "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada de los compuestos identificados anteriormente y exhiben efectos tóxicos indeseados mínimos o ninguno. Los ejemplos de tales sales incluyen, pero no se limitan a, sales de
25 adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y análogos) y sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico,
30 ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido palmítico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido poligalacturónico así como sales de adición de base,
35 tales como aquellas formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos tales como sodio, potasio y calcio. Los

compuestos también se pueden administrar en forma de sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por los especialistas en la materia, las cuales incluyen específicamente, pero no se limitan a, la sal de amonio cuaternario de fórmula $-NR^+Z^-$, en donde R es hidrógeno, alquilo o bencilo y Z es un contraión, incluyendo cloruro, bromuro, yoduro, O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (tal como fumarato, benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, benzoato, cinamato, mandelato, benzoilato y difenilacetato).

De acuerdo con la invención, están incluidas todas las formas estereoisómeras, tales como las formas enantiómeras y diastereoisómeras de los compuestos de fórmula I o mezclas de las mismas (incluyendo todas las posibles mezclas de estereoisómeros y racematos). Típicamente, una de las formas enantiómeras (eutómero) será más atractiva terapéuticamente que la otra (distómero). En el caso de los compuestos conforme a la invención es la forma (-)- la que es el eutómero y, por lo tanto, la preferida. En compuestos donde el átomo de carbono en la posición 5 del anillo de pirrolidinona o pirrolidin-tiona es asimétrico, es típicamente el enantiómero "R" el que es preferido. El análisis por rayos X ha confirmado que en el presente caso se corresponden los enantiómeros "R" y "-".

Además, ciertos compuestos de fórmula I que contienen grupos alquenoilo pueden existir como isómeros Z (zusammen) o E (entgegen). En cada caso, la invención incluye ambos: mezclas e isómeros individuales separados.

Los sustituyentes múltiples en el andamiaje anular también pueden estar entre sí en relación bien cis o trans con respecto al plano del anillo. En cada caso, la invención incluye ambos: mezclas e isómeros individuales separados.

Algunos de los compuestos de fórmula I pueden existir también en formas tautómeras. Tales formas, aunque no están expresamente indicadas en la fórmula precedente, la intención es incluirlas dentro de la extensión de la presente invención.

Con respecto a la referencia de la presente invención a un compuesto, se intenta abarcar ese compuesto en cada una de sus posibles formas, incluyendo isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos (racematos) a menos que se haga referencia específica a la forma isómera particular.

En los compuestos de fórmula I, los sustituyentes tienen preferiblemente los siguientes significados:

- Para Y, oxígeno;
- 15 - Para G y G', junto con el enlace que les une, C=C;
- Para V,
 - a) Arilo; especialmente fenilo, bencilo, naftilo, naftilmetilo, indenilo, dihidroindenilo; heterociclo, especialmente piridilo;
 - 20 b) fenilo, bencilo o dihidroindenilo;
 - c) fenilo o dihidroindenilo;
 - d) fenilo o bencilo;
 - e) fenilo;
- Para Z,
 - 25 a) Halógeno, alquilo, alcoxi, OH, NO₂ ó NH₂;
 - b) Halógeno, alquilo, alcoxi, NO₂ ó NH₂;
 - c) Flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), especialmente metoxi, trifluorometilo, NO₂ ó NH₂;
 - 30 d) Flúor, cloro, bromo, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), especialmente metoxi, trifluorometilo, NO₂ ó NH₂;
 - e) Flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo(C₁-C₄), especialmente metilo o etilo;
 - f) Flúor, cloro, bromo, alquilo(C₁-C₄), especialmente
 - 35 metilo o etilo;
- Para t, 0, 1, 2 ó 3, especialmente 0, 1 ó 2;

- Para R^1

- a) Alquilo, en particular alquilo(C_1-C_{10}), especialmente
 -(C_1-C_8), cicloalquilo, especialmente
 cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquenilo, especialmente
 5 cicloalquenilo(C_6-C_8), fenilo o heterociclo;
- b) alquilo(C_1-C_8), especialmente metilo, etilo,
 propilo, i-propilo, 3,3,3-trifluoropropilo, t-
 butilo, pentilo, 1-etilpropilo, neo-pentilo, 1,2-
 10 dimetilbutilo o propilbutilo, particularmente 1-
 etilpropilo, cicloalquilo(C_3-C_{10}), especialmente
 ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo,
 ciclohexilmetilo, cicloheptilo, ciclooctilo,
 adamantilo o noradamantilo, particularmente
 15 ciclopentilo o ciclohexilo, notablemente
 ciclohexilo, cicloalquenilo(C_6-C_8), especialmente 2-
 ciclohexenilo o biciclo[2.2.1]hept-5-enilo,
 particularmente el último, furilo, tienilo o fenilo,
 opcionalmente sustituidos por uno o más alquilo,
 20 especialmente metilo, halógeno, especialmente flúor,
 cloro o bromo o ciano;
- Para R^2 , hidrógeno;
- Para R^3 , $-C(O)R^{3a}$, en donde R^{3a} es alquilo, arilo o
 heterociclo; son especialmente preferidos como R^{3a}
 25 alquilo(C_1-C_5), fenilo, bencilo, feniletilo o tienilo,
 siendo metilo el más preferido;
- Para R^4 , hidroxilo.

Son preferidas especialmente combinaciones de los
 precedentes significados preferidos de los sustituyentes.

30 Son compuestos de fórmula I particularmente
 preferidos, aquellos en donde Y es oxígeno, R^4 es
 hidroxilo, G y G' junto con el enlace que les une son C=C y
 los demás sustituyentes son lo definido anteriormente con
 tal variedad, y sales farmacéuticamente aceptables de los
 mismos (compuestos IA).

35 Dentro de los compuestos IA, son particularmente
 preferidos aquellos compuestos en donde R^1 es acetilo y

R^2 es hidrógeno y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (compuestos IB).

Son compuestos individuales preferidos los que se describen más adelante con los números 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, con lo que 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 son especialmente preferidos, siendo los más preferidos 51, 125, 129, 140, 144, 148, 149, 155 y 156.

Dentro de los compuestos de fórmula I, ciertos compuestos son nuevos y se pueden definir del modo siguiente con respecto a los significados de los sustituyentes individuales:

- Para Y, azufre (compuestos IIA);
- Para R^1 y R^2 ,
 - 20 a) R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo o heterociclo y R^2 es hidroxilo (compuestos IIB); o
 - 25 b) R^1 es lo definido anteriormente excepto hidrógeno, alquilo(C_1-C_7), fenilo, cicloalquilo(C_3-C_5) o metilen- cicloalquilo(C_3-C_5), en donde cada grupo alquilo o fenilo puede estar sustituido con uno o dos metilo, metoxi, etilo o trifluorometilo o hasta con tres halógenos y R^2 es hidrógeno (compuestos IIC);
 - 30 c) Uno de R^1 y R^2 es distinto de hidrógeno (compuestos IID);
- Para R^3 , lo definido anteriormente excepto $-C(O)R^{3c}$, en donde R^{3c} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_7), alquenilo(C_2-C_3), fenilo, cicloalquilo(C_3-C_5) o metilen(cicloalquilo(C_3-C_5)), en donde cada grupo alquilo, fenilo o alquenilo puede estar sustituido con

un nitro, metoxi o etoxi, con uno o dos metilo, etilo o trifluorometilo o con hasta tres halógenos (compuestos IIE);

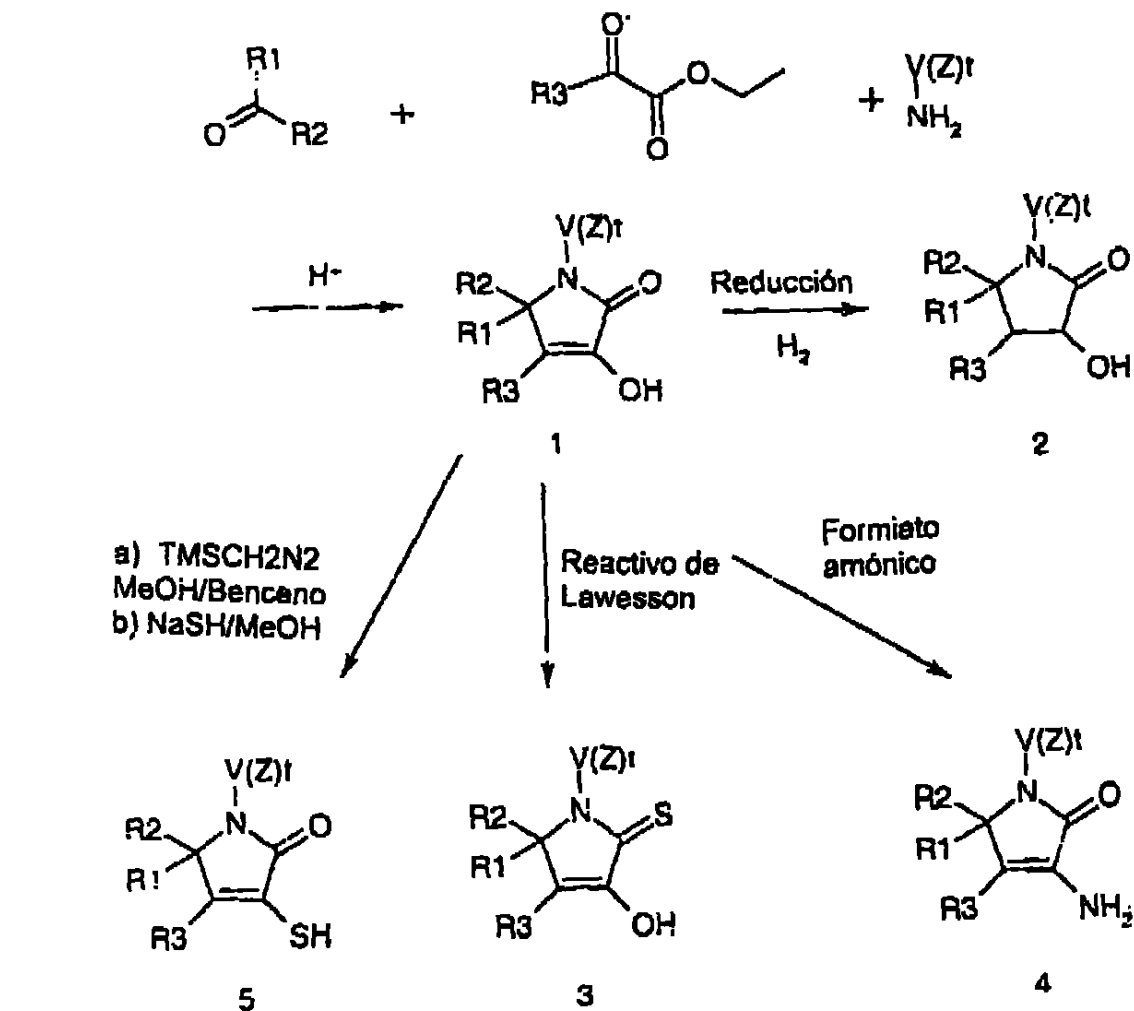
5 y, en cada caso, el resto de sustituyentes son lo definido anteriormente.

Los compuestos de fórmula I en forma isómera total o parcialmente resuelta (compuestos IIF) también son nuevos, como lo son todos los compuestos individuales de la tabla que se expresa más adelante, con la excepción de los compuestos n^o 1, 2, 3, 4, 5, 9 y 122 (compuestos IIG).

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

15 La presente invención se refiere, además, a un proceso para preparar los compuestos que tienen la fórmula general I.

El esquema sintético revelado debajo ilustra cómo se pueden preparar los compuestos conforme a la invención. Los especialistas en la materia serán capaces de 20 modificar y/o adaptar de modo rutinario el siguiente esquema para sintetizar cualquier compuesto de la invención cubierto por la fórmula I



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

- 5 Del compuesto 1 se pueden obtener varios análogos. Por ejemplo, el compuesto 2 se puede obtener por reducción de compuesto 1 con un agente reductor adecuado. El grupo carbonílico en posición 2 se puede convertir en el correspondiente grupo tío después de someterlo al
- 10 reactivo de Lawesson (pentasulfuro de fósforo). La función enólica se puede convertir en la correspondiente amina después de reacción en presencia de formiato amónico. El compuesto 5 se puede preparar por conversión

del compuesto 1 en el correspondiente compuesto metoxi en presencia de trimetilsilildiazometano y posterior conversión al análogo sulfanilo en presencia de hidrosulfuro sódico.

5 Como será evidente a los especialistas en la materia, las formas isómeras individuales se pueden obtener por separación de mezclas de las mismas en forma convencional.

10 Por ejemplo, en el caso de isómeros geométricos, se puede emplear separación cromatográfica.

15 Para separación de isómeros ópticos individuales de formas racémicas, por ejemplo la mezcla racémica de un compuesto enólico emparentado se puede derivatizar y resolver por cromatografía LMS (lecho móvil simulado) y después volverlo a disociar a los enantiómeros individuales con la función enol.

20 De modo alternativo, la separación se puede realizar por cristalización fraccionada de sales diastereómeras.

UTILIDAD

25 Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la invención poseen acción antagonista de CCR2 y están indicados, por lo tanto, para uso en el tratamiento de una variedad de condiciones en las cuales es probable que exista un componente que implique a MCP-1, CCR2 o a la interacción entre estos dos tales como asma, rinitis alérgica estacional o perenne, sinusitis, conjuntivitis, 30 alergia a los alimentos, intoxicación escombroides, psoriasis, urticaria, prurito, eczema, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad trombótica, otitis media, enfermedades neuroinflamatorias tales como esclerosis 35 múltiple, aterosclerosis, otras enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide y nefritis,

cirrosis hepática, enfermedades cardíacas, fibrosis pulmonar, restenosis tales como restenosis vascular, enfermedad de Alzheimer, sepsis, esclerosis sistémica, colitis ulcerosa, dermatitis atópica, ataque apoplético, lesiones nerviosas agudas, sarcoidosis, hepatitis, endometriosis, infección por HIV, SIDA, enfermedades autoinmunes y cáncer.

Además, ciertos compuestos de la invención exhiben reacción cruzada con otros receptores de quimiokinas, especialmente CCR1 y CCR5.

Como se describirá más adelante, se han usado varios modelos de enfermedades para demostrar la eficacia de la inhibición de la interacción entre MCP-1 y CCR2. Además, los estudios clínicos han proporcionado evidencia de la fuerte correlación entre la expresión de MCP-1 y CCR2 y la incidencia y gravedad de enfermedades humanas.

Varios estudios han relacionado el CCR2 con la patogénesis del asma. En modelos murinos de inflamación e hiperreactividad pulmonar, la inhibición de MCP-1 con un anticuerpo monoclonal disminuye significativamente la infiltración inducida por alérgenos de leucocitos en el pulmón y también disminuye la hiperreactividad de las vías aéreas (Lukacs, N. et al (1997), J. Immunol. 158: 4398; Gonzalo, J. et al (1998), J. Exp. Med. 188: 157). El efecto de bloquear la MCP-1 era mayor que el de bloquear otras quimiokinas tales como eotaxina, MIP-1 α , y RANTES. En CCR2 de ratones aturdidos, la hiperreactividad inducida por alérgenos también estaba disminuida, como lo estaba la liberación de histamina en el pulmón (Campbell, E. et al (1999), Immunol. 163: 2160). En estudios en seres humanos, se ha demostrado que la MCP-1 está significativamente incrementada en asmáticos en ambos: lavage broncoalveolar y tejido bronquial (Sousa, A. et al (1994), Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 10: 142; Alarm, R. et al (1996), Am. J. Resp. Crit. Care Med. 153: 1398; Holgate, S. et al (1997), A. J. Respir. Crit. Care Med.

156: 1377). Además, los niveles de MCP-1 están correlacionados con la incidencia de ataques y la gravedad de los síntomas (Souza, A. et al (1994), Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 10: 142; Alarm, R. et al (1996),
5 Am. J. Resp. 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). Los
10 pacientes asmáticos que responden positivamente a inmunoterapia muestran también una reducción en los niveles en plasma de MCP-1 (Hsieh, K. et al. (1996), J. Allergy Clin Immunol. 98: 580).

También se ha demostrado que la MCP-1 está elevada en los tejidos y secreciones pulmonares de pacientes con
15 otras enfermedades respiratorias tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Capelli, A. et al (1999), Eur. Resp. J. 14: 160; de Boer, W. et al (2000), J. Pathol. 190: 619), rinitis alérgica (Kimura et al. (1998), Lab. Invest. 78: 571; Fujikura et al (2001), J.
20 Allergy Clin. Immunol. 107:123) y fibrosis pulmonar (Antoniades, H. et al (1992), Proc. Nat. Acad. Sci. 89: 5371; Iyonaga, K. et al (1994), Hum. Pathol. 25: 455; Hasegawa, M. et al (1999), Clin. Exp. Immunol. 117:159). En un modelo animal de fibrosis pulmonar que usaba
25 ratones (aturdidos) deficientes en CCR2, se demostró que el daño pulmonar estaba significativamente disminuido en los ratones aturdidos (Moore et al (2001), J. Immunol. 167:4368).

Varios estudios han demostrado una asociación de
30 MCP-1 y CCR2 con la enfermedad neuroinflamatoria esclerosis múltiple (EM). La encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), la cual es un modelo animal de EM, se inicia por una respuesta autoinmune de células T a la mielina, seguida de la infiltración de macrófagos en el
35 SNC, lo que provoca desmielinización y parálisis. Los estudios con el modelo de EAE han demostrado que los

niveles de MCP-1 en el SNC de ratones se correlacionan con la gravedad de las recaídas (Kennedy, K. et al (1998), J. Neuroimmunol. 92: 98). Además, el tratamiento con un anticuerpo anti-MCP-1 reducía la gravedad clínica de la enfermedad reincidente. Los ratones aturdidos carentes de cualquiera de ambos MCP-1 (Huang, D. et al (2001), J. Exp. Med. 193: 713) o CCR2 (Fife, B. et al (2000), J. Exp. Med. 192: 899; Izikson, L. et al (2000), J. Exp. Med. 192: 1075) muestran una resistencia significativamente aumentada a la EAE en comparación con ratones tipo salvaje. En estudios post-mortem con tejido cerebral humano, se ha demostrado que la MCP-1 está elevada en lesiones de EM desmielinizantes (Simpson, J. et al (1998), J. Neuroimmunol. 84: 238; Van der Voorn, P. et al (1999), Am. J. Path. 154:45).

La aterosclerosis es una enfermedad por la cual la hipercolesterolemia induce un influjo de monocitos al subendotelio, el cual se diferencia posteriormente en células espumosas que crecen en placas ateroscleróticas. Los estudios en animales y seres humanos han demostrado que la MCP-1 está implicada en la patogénesis de esta enfermedad. En ratones hipercolesterolémicos (deficientes en Apo E), la expresión de ambos MCP-1 y CCR2 está elevada en lesiones ateroscleróticas (Rayner, K. et al (2000), J. Vasc. Res. 37: 93). La sobreexpresión de la MCP-1 en ratones transgénicos da por resultado un incremento en la incidencia de aterosclerosis en animales (Aiello, R. et al (1999), Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 19: 1518). Los ratones aturdidos que carecen o de MCP-1 (Gu, L. et al (1998), Mol. Cell 2: 275; Gosling, J. et al (1999), J. Clin. Invest. 103: 773) o de CCR2 (Boring, L. et al. (1998), Nature 394: 894; Dawson, T. et al (1999), Atherosclerosis 143: 205) muestran una significativa reducción en lesiones ateroscleróticas. En seres humanos, se ha demostrado que la expresión del CCR2 en monocitos sanguíneos está incrementada en pacientes

hipercolesterolémicos y que esto se correlaciona con respuesta incrementada a la MCP-1 (Han, K. et al (1999), J. Lipid Res. 40: 1053).

Se ha demostrado que los niveles en plasma de la MCP-1 aumentan significativamente en los pacientes después de angioplastia y se han correlacionado con la incidencia de restenosis vascular (Hokimoto et al (2000), Japan Circ. J. 64: 831; Cipollone et al (2000), Arter. Thromb. Vasc. Biol. 21: 327; Economou et al (2001), Int. J. Cardiol. 80: 55). Resultados similares se han observado después de la implantación de stent (Oshima et al (2001), Japan Circ. J. 65: 261). Los estudios con anticuerpos bloqueantes anti-MCP-1 han demostrado incidencia y gravedad disminuidas del engrosamiento neointimal en modelos animales (Furukawa et al (1999), Circ. Res. 84: 306; Koyanagi et al (2000), Circulation 102: 2243). Hiperplasia neointimal disminuida se ha demostrado también en un modelo de CCR2 de ratón aturdido (Egashira et al (2002), Circ. Res. 90: 1167).

Los estudios han relacionado la MCP-1 con otras dos enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide (AR) y nefritis. En modelos animales de artritis, se encontró que ambos: un anticuerpo neutralizante anti-MCP-1 (Ogata, H. et al (1997), J. Pathol. 182: 106) y un péptido MCP-1 mutado antagonista de CCR2 (Gong, J. et al (1997), J. Exp. Med. 186:131) inhibían la enfermedad. Los estudios en seres humanos han demostrado que la MCP-1 está elevada en ambos: sangre y líquido sinovial de pacientes de AR (Benedetti, F. et al (1999), J. Reumathol. 26:425; Ross, E. et al (2000), J. Reumathol. 27: 2432; Ellingsen, T. et al (2001), J. Reumathol. 28: 41). Los niveles de MCP-1 en el líquido sinovial se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. Los modelos animales de glomerulonefritis han demostrado que la MCP-1 está elevada durante la enfermedad, y esto se correlaciona con la infiltración incrementada de macrófagos en el riñón así como con la

- proteinuria. Varios experimentos han demostrado que el bloqueo de MCP-1 con anticuerpos da por resultado la disminución de la gravedad de la enfermedad (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). La MCP-1 de ratones aturdidos también muestra una reducción en lesiones tubulares (Tesch, G. et al (1999), *J. Clin. Invest.* 103: 73). En nefropatías humanas, la MCP-1 está elevada en el riñón y en la orina y los niveles de la quimiokina se correlacionan con la actividad enfermiza (Yokoyama, H. et al (1998), *J. Leuk. Biol.* 63: 493; Saitoh, A. et al (1998), *J. Clin. Lab. Anal.* 12:1).
- Varios estudios adicionales en ambos: animales y seres humanos han demostrado la asociación de la MCP-1 con otras varias enfermedades. Estas incluyen ataque apoplético (Haro et al (1996), *Spine* 21: 1647; Umchara et al (1996), *Acta Neuropathol.* 91: 343), enfermedades de la piel tal como dermatitis atópica (Kaburagi, Y. et al (2000), *Arch. Dermatol. Res.* 293: 350) y psoriasis (Deleuran, M. et al (1996), *J. Dermatol. Sci.* 13: 228), cirrosis hepática (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), hepatitis alcohólica (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), enfermedades cardíacas (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), enfermedad de Alzheimer (Grammas et al (2001), *Neurobiol. Aging* 22: 837), esclerosis sistémica (Hasegawa, M. et al (1999), *Clin.*

Exp. Immunol. 117: 159); enfermedades inflamatorias del intestino tal como colitis ulcerosa (Ugoccioni, M. et al (1999), Am. J. Pathol. 155: 331) y enfermedad de Crohn (McCormack, G. et al (2001), Inflamm. Res. 50: 491), y
5 endometriosis (Akoum et al (1996), Fertil. Steril. 66:17). Numerosos estudios con anticuerpos neutralizantes anti-MCP-1 han demostrado mejoras en los síntomas de enfermedad en modelos animales de infarto de miocardio (Ono, K. et al (1999), Lab. Invest. 79: 195); ataque
10 apoplético (Galasso et al (2000), Neuroscience 101: 737), dermatitis (Gordon, J. et al (2000), J. Allergy Clin. Immunol. 106: 110) y sarcoidosis (Ichiyasu et al (2001), Microsc. Res. Tech. 53: 288).

El tratamiento o prevención se puede llevar a cabo
15 administrando al paciente una cantidad eficaz de uno o más compuestos conforme a la invención in un vehículo diluyente farmacéuticamente aceptable. Los materiales activos se pueden administrar por una vía adecuada, por ejemplo oral, parenteral, intravenosa, intradérmica,
20 subcutánea, intramuscular o tópica, en forma de líquido, crema, gel, o sólido, vía un espray o aerosol bucal o nasal.

El compuesto activo se incluye en el vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una cantidad
25 suficiente para suministrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz sin causar serios efectos tóxicos en el paciente tratado. Una dosis preferida del compuesto activo para todas las condiciones mencionadas anteriormente está comprendida en el intervalo de
30 aproximadamente 0,01 a 300 mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 100 mg/kg por día, más generalmente 0,5 a aproximadamente 25 mg por kilo de peso corporal del sujeto receptor por día. Una dosificación tópica típica estará en el intervalo de 0,01-3% p/p en un vehículo
35 adecuado. El intervalo de dosificación eficaz de los derivados farmacéuticamente aceptables se puede calcular

basándose en el peso del compuesto emparentado a suministrar. Si el propio derivado exhibe actividad, la dosificación eficaz se puede estimar como anteriormente usando el peso del derivado o por otros medios conocidos por los especialistas en la materia.

Los métodos de la invención comprenden la administración a un mamífero (preferiblemente un ser humano) que padece de una condición mediada por MCP-1 ó CCR2 (preferiblemente asma o rinitis) de una composición farmacéutica conforme a la invención en una cantidad suficiente para aliviar la condición. El compuesto se administra convenientemente en alguna forma adecuada de dosificación unitaria incluyendo, pero no limitándose a, una que contenga de 1 a 3.000 mg, preferiblemente 5 a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria. Usualmente es conveniente una dosificación oral de 1-500, preferiblemente 10-250, más preferiblemente 25-250 mg.

El ingrediente activo se debería administrar para alcanzar picos de concentración del compuesto activo en el plasma de aproximadamente 0,001-30 μM , preferiblemente de aproximadamente 0,01-10 μM . Esto se puede conseguir, por ejemplo, por la inyección intravenosa de una solución o formulación del ingrediente activo, opcionalmente en solución salina o un medio acuoso o administrada en forma de bolos del ingrediente activo.

La concentración de compuesto activo en la composición de la droga depende de las velocidades de absorción, distribución, inactivación y excreción de la droga así como de otros factores conocidos por los especialistas en la materia. Es de notar que los valores de dosificación variarán también con la gravedad de la condición a aliviar. Es de comprender, además, que para cualquier sujeto particular, los regímenes específicos de dosificación se deberían ajustar en el tiempo de acuerdo con las necesidades individuales y el juicio profesional

de la persona que prescribe o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración manifestados aquí lo son solamente a título de ejemplo y no tienen intención de limitar la extensión o práctica de la composición reivindicada. El ingrediente activo se puede administrar de una vez o se puede dividir en varias dosis más pequeñas para ser administrado en varios intervalos de tiempo.

Las composiciones orales incluirán generalmente un diluyente inerte o un vehículo comestible. Pueden estar incluidas en cápsulas de gelatina o comprimidas en pastillas. Para el propósito de la administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede incorporar con excipientes y usarse en forma de comprimidos, trociscos o cápsulas. Los agentes aglutinantes y/o sustancias coadyuvantes compatibles farmacéuticamente pueden estar incluidos como parte de la composición.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y análogos pueden contener alguno de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente dispersante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterores; un agente de recubrimiento tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina, o un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula puede contener, además del material del tipo mencionado anteriormente, un vehículo líquido tal como aceite de grasa. Además, las formas de dosificación unitarias pueden contener otros varios materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo recubrimientos de azúcar, goma laca o agentes entéricos.

El compuesto activo o sal farmacéuticamente aceptable o derivado de los mismos se puede administrar como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, galleta, goma de mascar o análogos. Un jarabe puede
5 contener, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, tintes y colorantes y condimentos.

Otros componentes usados en composiciones orales o tópicas incluyen agentes emulsionantes o mejorantes de
10 penetración tales como ácido oleico y agentes estabilizantes o solubilizantes tales como ciclodextrinas.

Las soluciones o suspensiones usados para administración parenteral, intradérmica, subcutánea o
15 tópica pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para usos inyectables, solución salina, aceites secantes, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o
20 metil-parabén; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. La
25 preparación parenteral puede estar incluida en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechos de cristal o de plástico.

Si la administración es intravenosa, los vehículos preferidos son solución salina fisiológica o solución
30 salina tamponada con fosfato (PBS).

En una realización, los componentes activos se preparan con vehículos que protegerán el compuesto ante la rápida eliminación por el cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo
35 implantes y sistemas de entrega microencapsulados. Se pueden usar polímeros biocompatibles biodegradables tales

como etilen vinil acetato, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes a los especialistas en la materia. Los materiales también se pueden adquirir comercialmente en Alza Corporation (CA) y Guilford Pharmaceuticals (Baltimore, Md). Las suspensiones liposómicas también pueden ser vehículos farmacéuticamente aceptables. Estas se pueden preparar conforme a métodos conocidos por los especialistas en la materia, por ejemplo como se describe en la patente de EE.UU. n° 4,522,811 (la cual se incorpora en su integridad en el presente documento por referencia). Por ejemplo, se pueden preparar formulaciones de liposomas disolviendo lípido(s) adecuado(s) (tales como estearoil fosfatidiletanolamina, estearoil fosfatidilcolina, araquidoil fosfatidilcolina y colesterol) en un disolvente orgánico, que se evapora después dejando tras de sí una fina película de lípido seco sobre la superficie del contenedor. Después se introduce en el contenedor una solución acuosa del compuesto activo o sus derivados monofosfato, difosfato y/o trifosfato. Después se arremolina el contenedor a mano para separar material lipídico de los lados del contenedor y para dispersar agregados de lípidos, formando con ello la suspensión liposómica.

El compuesto activo o sal o derivado del mismo farmacéuticamente aceptable también se puede mezclar con otros materiales activos que no impiden la acción deseada o con materiales que suplementan la acción deseada, tales como agonistas adrenérgicos como pseudoefedrina, antibióticos, antifúngicos, otros antiinflamatorios o agentes antivirales.

La presente invención se refiere también a un método para tratar o prevenir condiciones mediadas por CCR2, MCP-1 o la interacción de los mismos, comprendiendo el

método la administración a un paciente de una cantidad de un compuesto que tiene la fórmula I o un derivado o sal del mismo, suficientemente activo farmacéuticamente para prevenir, reducir o eliminar la condición.

- 5 El método es particularmente útil en el tratamiento o prevención de una condición seleccionada entre asma, rinitis alérgica estacional o perenne, sinusitis, conjuntivitis, alergia a los alimentos, intoxicación escombroides, psoriasis, urticaria, prurito, eczema, 10 enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad trombótica, otitis media, enfermedades neuroinflamatorias tales como esclerosis múltiple, aterosclerosis, otras enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide y nefritis, 15 cirrosis hepática, enfermedades cardíacas, fibrosis pulmonar, restenosis tales como restenosis vascular, enfermedad de Alzheimer, sepsis, esclerosis sistémica, colitis ulcerosa, dermatitis atópica, ataque apoplético, lesiones nerviosas agudas, sarcoidosis, hepatitis, 20 endometriosis, infección por HIV, SIDA, enfermedades autoinmunes y cáncer.

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

- 25 La presente invención se refiere también al uso de un compuesto que tiene la fórmula general I o un derivado o sal del mismo, farmacéuticamente activo, para la producción de un medicamento para una aplicación terapéutica.

- 30 La presente invención se refiere también a un método para producir un medicamento concebido para aplicación terapéutica, en donde se usa un compuesto que tiene fórmula general I o un derivado o sal del mismo farmacéuticamente activo.

- 35 Los siguientes ejemplos se proporcionan solamente con propósitos ilustrativos y no intentan, ni se deberían

considerar, como limitantes de la invención de cualquier otra manera. Los especialistas en la materia apreciarán que se pueden hacer variaciones y modificaciones rutinarias de los ejemplos siguientes sin exceder la extensión 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)

10

A una solución agitada de p-toluidina (430 mg, 4.0 mmol) en 4 ml de ácido acético a temperatura ambiente, se añaden ciclohexanocarboxaldehído (450 mg, 4.0 mmol) y acetopiruvato de etilo (640 mg, 4.0 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 95°C, se agita durante 120 minutos, se enfría a temperatura ambiente y se elimina el disolvente a presión reducida. Se añade al residuo dietiléter (10 ml) y la mezcla se agita durante 30 minutos, con lo que se forma un precipitado blanco. Después de la filtración se recolecta el compuesto final en forma de sólido cristalino blanco de p.f.: 222°C. El filtrado se puede concentrar para proporcionar compuesto adicional.

¹H-RMN (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 se puede resolver en una columna quiral de HPLC (Chiral Cel OD-H) usando una mezcla de alcohol isopropílico (15)/hexanos (85) y 0,1% de TFA, caudal 0,5 ml/min, o se puede resolver usando un auxiliar quiral.

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

35

A una solución agitada de 4-hidroxibencilacetona en 40 ml de DMF seca a temperatura ambiente se le añaden 0,96 g (40 mmol) de hidruro sódico. La mezcla de reacción vira a amarillo intenso y después de 30 minutos se añade oxalato de dietilo (5,43 ml, 40 mmol). La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente, después de extingue con HCl del 10% y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y el disolvente se evapora a presión reducida. La formación del deseado 6-(4-hidroxifenil)-2,4-dioxohexanoato de etilo se comprueba por ^1H -RMN antes de usos posteriores sin purificación.

A una solución agitada de p-cloroanilina (320 mg, 2.5 mmol) en 2,5 ml de ácido acético a temperatura ambiente, se añaden ciclohexanocarboxaldehído (0,30 ml, 2.5 mmol) y 6-(4-hidroxifenil)-2,4-dioxohexanoato de etilo (618 mg, 2.5 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Después de 30 minutos se forma un precipitado blanco. El disolvente se elimina a presión reducida y el material bruto se recrystaliza en una mezcla de éter/metanol. Después de la filtración se recolecta el compuesto final en forma de sólido cristalino blanco de p. f. 259°C.

^1H -RMN (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 amónico (342 mg, 4.44 mmol) en

etanol (0,2M, 2.2 ml) se calienta a reflujo durante 16 horas. El disolvente se elimina a vacío para proporcionar un residuo blanco. Se añade agua al residuo para disolver parte del sólido blanco dejando un precipitado color arena. Entonces se filtra esta mezcla, se lava con una

pequeña cantidad de dietiléter y se seca bajo alto vacío a temperatura ambiente, para proporcionar un sólido marrón pálido.

¹H-RMN (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).

Ejemplo 4. Preparación y resolución racémica de 4-acetil-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

A. Preparación de 4-acetil-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (compuesto 72)

A una solución agitada de 4-cloro-2-fluoroanilina (727 mg, 5.0 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente, se añade gota a gota ciclohexanocarboxaldehído (0,6 ml, 5.0 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Después se añade gota a gota 2,4-dioxovalerato de etilo (0,7 ml, 5.0 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agita durante otras 12 horas. El disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo negro se disuelve en acetonitrilo. La mezcla se agita durante 15 minutos, se filtra y se seca bajo alto vacío para proporcionar el producto en forma de sólido blanco (220 mg).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 0.63 (dq, 1H), 0.82-1.18 (m, 4H), 1.42-1.78 (m, 5H), 1.93 (tq, 1H), 2.51 (s, 3H), 4.96 (d, 1H),

7.23-7.26 (m, 2H), 7.36 (dt, 1H). IR (NaCl) 3151, 2929, 1689, 1643, 1501, 1220. EM (ES⁺) 352.1 (M⁺).

B. Preparación de (2R)-([4-acetil-1-(4-clorofenil)-5-ciclohexil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]oxi)(fenil)-etanoato de metilo

A una mezcla enfriada (0°C) de 4 acetil 1-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (2,05 g, 5.84 mmol), (S)-mandelato de metilo (1,36 g, 8.18 mmol) y trifenilfosfina (2,0 g, 7.6 mmol) en THF (50 ml), se añade gota a gota DIAD (1,6 ml, 7.6 mmol). Después se deja que la reacción se caliente a temperatura ambiente y se agita durante 12 horas. El disolvente se elimina bajo vacío y el residuo oleoso se impulsa a través de un lecho de gel de sílice (eluyente 1/1 hexanos/acetato de etilo). El disolvente se elimina y el aceite residual se purifica por cromatografía radial (eluyente 9/1 hexanos/acetato de etilo) para proporcionar cada diastereómero (1 g) en forma de una espuma blanca.

C. Preparación de (5R)-4-acetil-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (compuesto 125)

A una solución agitada de (2R)-([4-acetil-1-(4-clorofenil)-(5R)-ciclohexil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]oxi)(fenil)-etanoato de metilo (diastereómero eluido primero) (1,0 g, 2.0 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml), se añade en porciones Pd/C al 10% (300 mg). La vasija de reacción se inunda con hidrógeno y se adapta al matraz un balón relleno con H₂. La reacción se sigue por cromatografía en capa fina. Al completarse, la mezcla de reacción se filtra a través de algodón y el disolvente se elimina bajo vacío. El residuo se purifica por cromatografía en fase invertida (acetonitrilo/agua 20%

ACN a 100% ACN sobre 8 mm). El disolvente se elimina bajo alto vacío para proporcionar el producto en forma de espuma blanca (364 mg).

5 ^1H -RMN (CDCl_3): δ 0.63 (dq, 1H), 0.82-1.18 (m, 4H), 1.42-1.78 (m, 5H), 1.93 (tq, 1H), 2.51 (s, 3H), 4.96 (d, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.36 (dt, 1H). IR (NaCl) 3151, 2929, 1689, 1643, 1501, 1220. EM (ES^+) 352.1 (M^+).

10 Los compuestos siguientes se pueden preparar análogamente. Tal como se usa en el presente documento RACEMATO se refiere a una mezcla de todos los enantiómeros, MEZCLA se refiere a una mezcla de diastereoisómeros y QUIRAL se refiere a un enantiómero
15 puro.

TABLA 1

Comp. n°	Nombre	Estereo- química	Punto de fusión en °C ó (esp masa)
1	4-acetil-1-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-1-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-1-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-1-bencil-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(314)
8	4-acetil-1-bencil-5-(2-fenil)-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	4-acetil-5-1-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-	RACEMATO	204

	2H-pirrol-2-ona		
17	4-acetil-1-(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	QUIRAL (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-(fenil-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	228
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-1-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	(378.2)
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-(trifluorometilbencil))-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(394.2)
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-1-bencil-3-hidroxi-5-propil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(274.2)

34	4-acetil-1-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	(386.2)
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-dimetilpropanol)-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	188
42	1-bencil-5-(4-bromofenil)-4-(2,2-dimetilpropanol)-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-1-(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-butilil-1-(4-clorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	197
47	4-acetil-5-ciclohexil-1-(3-fluor-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	QUIRAL (Racemato =	(334)

		nº 24)	
52	4-acetil-5-ciclohexil-3-hidroxi-1-(4-isopropilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	227
53	4-acetil-1-(4-cloro-3-metilfenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	217
54	4-acetil-5-ciclohexil-1-(2-fluor-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-1H-inden-5-il)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	210
64	4-acetil-5-ciclohexil-1-(4-fluor-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-1-(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

89	4-acetil-1-(4-cloro-3-metilfenil)-5-ciclopentil-3-idroxi-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-1-(3-amino-4-clorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	162
72	4-acetil-1-(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-1-(3,4-dimetilfenil)-3-hidroxi-5-propil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(288)
75	4-acetil-1-(3,4-dimetilfenil)-3-hidroxi-5-pentil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(316)
76	4-acetil-1-(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	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	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	198
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-	RACEMATO	(394)

	1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona		
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	(458)
91	4-acetil-5-(4-bromofenil)-3-hidroxi-1-(3-metoxibencil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(416)
92	4-acetil-1-(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	(382)
94	4-acetil-1-(3,5-difluorobencil)-3-hidroxi-5-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(358)
95	4-acetil-1-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-butiril-5-ciclohexil-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	237
99	4-acetil-1-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	227
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-fluor-3-nitrofenil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	254
106	4-acetil-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-5-(ten-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-1-(3,4-dimetilfenil)-3-hidroxi-5-isobutil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(302)
109	4-acetil-1-(3-fluor-4-metilfenil)-3-hidroxi-5-propil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(292)
110	4-acetil-1-(3-fluor-4-metilfenil)-3-hidroxi-5-pentil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(320)
111	4-acetil-1-(3-cloro-4-metilfenil)-3-hidroxi-5-pentil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(338)
112	4-acetil-1-(3-cloro-4-metilfenil)-3-hidroxi-5-isobutil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(322)
113	4-acetil-1-(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-1-(3,4-dimetilfenil)-3-hidroxi-5-(ten-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-1-(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-benzil-1-bencil-3,5-dihidroxi-5-fenil-1,5-dihidro-2H-	RACEMATO	114

	pirrol-2-ona		
123	4-acetil-1-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-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	QUIRAL (Racemato = n° 72)	(352)
126	2-ciclohexil-4-hidroxi-N-metil-1-(4-metilfenil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida	RACEMATO	(329)
127	4-acetil-1-(4-clorofenil)-3-hidroxi-5-(4-metilenciclohexil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	195
128	1-(4-clorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-4-(metililo)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	120
129	[R]-4-acetil-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-ciclopentil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	QUIRAL (Racemato = n° 119)	188
130	[S]-4-acetil-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-ciclopentil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	QUIRAL (Racemato = n° 119)	188
131	2-ciclohexil-4-hidroxi-1-(4-metilfenil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida	RACEMATO	(314)
132	4-acetil-1-(4-clorofenil)-3-hidroxi-5-(4-metoxiciclohexil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	233
133	5-ciclohexil-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-4-pent-4-enil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(353)
134	4-acetil-1-(4-clorofenil)-5-(ciclopentilmetil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	209
135	[R]-4-acetil-1-(4-cloro-3-metilfenil)-5-ciclopentil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	QUIRAL (Racemato = n° 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	QUIRAL	118

138	4-acetil-1-(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	QUIRAL (Racemato = n° 25)	160
140	[R]-4-acetil-1-(4-bromofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	QUIRAL (Racemato = n° 17)	98
141	4-acetil-1-(4-clorofenil)-3-hidroxi-5-(3-noradamantil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	230
142	4-acetil-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	228
143	5-ciclohexil-3-hidroxi-1-(4-metilfenil)-4-[5-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)pentanol]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	(513)
144	[R]-4-acetil-1-(4-clorofenil)-5-clolopentil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	QUIRAL (Racemato = n° 118)	(318)
145	4-acetil-1-(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-enil]-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	185
147	[S]-4-acetil-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	QUIRAL (Racemato = n° 120)	(388)
148	[R]-4-acetil-1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	QUIRAL (Racemato = n° 120)	90
149	[R]-4-acetil-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	QUIRAL (Racemato = n° 142)	96
150	4-acetil-1-(4-clorofenil)-3-hidroxi-5-(4-metilciclohexil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	185
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-(4-1-butilciclohexil)-1-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	188
153	4-acetil-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-5-(4-metilenciclohexil)-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-1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	QUIRAL (Racemato = n° 154)	91
156	[F]-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	QUIRAL (Racemato = n° 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	QUIRAL (Racemato = n° 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	QUIRAL (Racemato = n° 24)	(334)
164	1-(4-bromofenil)-5-ciclohexil-4-hexanil-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	(389)

168	2-ciclohexil-4-hidroxi-1-(4-metilfenil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida	RACEMATO	(314)
169	4-acetil-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-ciclohexil-3-sulfenil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	66
170	4-acetil-1-(5-cloro-2-tienil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	226
171	4-acetil-1-(6-cloro-3-piridinil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	224
172	4-acetil-1-(5-cloro-2-piridinil)-5-ciclohexil-3-hidroxi-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona	RACEMATO	214

Ejemplo 4. Ensayo de unión

- 5 El antagonismo del receptor CCR2 se determina por un ensayo de unión usando la línea celular monocítica humana THP-1. Las células se suspenden en tampón de ensayo (RPMI + 1% BSA + 25 mM HEPES) a 3×10^6 células/ml y se añade una alícuota (180 μ l) de 0,5 ml a un tubo Eppendorf
- 10 siliconado. Se añade compuesto (10 μ l), a varias concentraciones, a la suspensión de células y se añaden 10 μ l de 125 I-MCP-1 para proporcionar una concentración final 0,1 nM. Después de incubación durante 1 hora a temperatura ambiente, la suspensión de células se
- 15 centrifuga a través de aceite y se efectúa conteo de los aglomerados celulares para cuantificar el ligando unido a células. La unión no específica (NE) de ligando radioactivo se determina mediante la adición de 100 nM de MCP-1 fría. La unión de control se determina por la
- 20 adición de tampón sin compuesto. La inhibición de la unión de 125 I-MCP-1 a células THP-1 se determinó en forma de un IC50. Los compuestos n° 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,
- 25 65, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 76, 77, 78, 79, 116, 118, 119, 120, 121, 125, 126, 127, 128, 129, 131, 132,

134, 135, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 144, 145, 147, 148, 149, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 157, 168, 169, 170 y 172 exhibieron un IC50 de 5 μ M o menos.

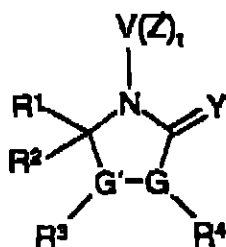
5 Ejemplo 5. Ensayo de quimiotaxis

El antagonismo de la función de CCR2 se determina por un ensayo de quimiotaxis. Se prepara MCP-1 en tampón (Hanks + albúmina de suero humano, 0,1%) a concentración 10 3 nM y en alícuotas en las cámaras del fondo de una placa de quimiotaxis de 96 pocillos (Neuroprobe). Las células THP-1 se suspenden en el mismo tampón a 1 x 10⁷ células/ml y se añade compuesto a varias concentraciones a las alícuotas de células. La mezcla de células y 15 compuesto se añade a la parte superior de la membrana de polycarbonato (diámetro de poro 5 μ m) y la placa de quimiotaxis se incuba a 37°C durante 2 horas. Después de haber desechado de la parte superior del filtro las células que no han migrado, la placa se centrifuga 20 suavemente y se retira la membrana. Las células que migraron a la cámara del fondo se cuantifican por conteo con un hemacitómetro. La quimiotaxis espontánea se determina midiendo la migración de células en ausencia de quimioquinas. La quimiotaxis de un control positivo se 25 determina midiendo la migración de células sin compuesto. La inhibición de la quimiotaxis de las células se determina en forma de IC50.

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

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto conforme a la fórmula I



en donde

Y es oxígeno o azufre;

G y G', junto con el enlace que los une, son HC-CH o C=C;

V es arilo, heterociclo o cicloalquilo;

Z es halógeno, alquilo, alqueno, alquino, hidroxilo, amino, alcoxi, ariloxi, nitro o ciano;

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo 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 que R¹;

R⁴ es hidroxilo, sulfanilo o amino;

t es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

o una sal farmacéuticamente aceptable o degradable metabólicamente derivada del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

2. Una composición conforme a la reivindicación 1, en donde en la fórmula I

Y es oxígeno;

G y G', junto con el enlace que les une, son C=C;

y el significado de V se selecciona entre,

- a) Arilo, especialmente fenilo, bencilo, naftilo, naftilmetilo, indenilo, dihidroindenilo; heterociclo, especialmente piridilo;
- b) fenilo, bencilo, naftilo, naftilmetilo, indenilo, dihidroindenilo o piridilo;
- c) fenilo, bencilo o dihidroindenilo;
- d) fenilo o dihidroindenilo;
- e) fenilo o bencilo; y
- f) fenilo.
3. Una composición conforme a la reivindicación 1, en donde en la fórmula I
- Y es oxígeno;
- G y G', junto con el enlace que les une, son C=C; y el significado de Z se selecciona entre,
- a) Halógeno, alquilo, alcoxi, OH, NO₂ ó NH₂;
- b) Halógeno, alquilo, alcoxi, NO₂ ó NH₂;
- c) Flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), trifluorometilo, NO₂ ó NH₂;
- d) Flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo(C₁-C₄), metoxi, trifluorometilo, NO₂ ó NH₂;
- e) Flúor, cloro, bromo, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), trifluorometilo, NO₂ ó NH₂;
- f) Flúor, cloro, bromo, alquilo(C₁-C₄), metoxi, trifluorometilo, NO₂ ó NH₂;
- g) Flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo(C₁-C₄);
- h) Flúor, cloro, bromo, yodo, metilo o etilo;
- i) Flúor, cloro, bromo, alquilo(C₁-C₄); y
- j) Flúor, cloro, bromo, metilo o etilo.
4. Una composición conforme a la reivindicación 1, en donde en la fórmula I
- Y es oxígeno;
- G y G', junto con el enlace que les une, son C=C, y t se selecciona entre,
- a) 0, 1, 2 ó 3, y
- b) 0, 1 ó 2.

5. Una composición conforme a la reivindicación 1, en donde en la fórmula I
Y es oxígeno;
G y G', junto con el enlace que les une, son C=C,
5 Y el significado de R¹ se selecciona entre
a) Alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo; fenilo o heterociclo opcionalmente sustituidos;
b) Alquilo(C₁-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₁₀), cicloalquenilo-(C₅-C₈); fenilo o heterociclo
10 opcionalmente sustituidos;
c) Alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₁₀), cicloalquenilo-(C₅-C₈); fenilo o heterociclo opcionalmente sustituidos;
d) Alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₁₀), cicloalquenilo-(C₅-C₈), furilo, tienilo o fenilo
15 opcionalmente sustituido por uno o más alquilo o halógeno;
e) metilo, etilo, propilo, i-propilo, 3,3,3-trifluoropropilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, 1-etilpropilo, neo-pentilo, 1,2-dimetilbutilo o 1-propilbutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo o noradamantilo, 2-ciclohexenilo o biciclo[2.2.1]hept-5-enilo,
20 furilo, tienilo o fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo o halógeno; y
f) 1-etilpropilo, ciclohexilo, fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más metilo, flúor, cloro, bromo o ciano.
- 30 6. Una composición conforme a la reivindicación 1, en donde en la fórmula I
Y es oxígeno;
G y G', junto con el enlace que les une, son C=C,
y R² es hidrógeno.
- 35 7. Una composición conforme a la reivindicación 1, en donde en la fórmula I

Y es oxígeno;

G y G', junto con el enlace que les une, son C=C,
y R³ es -C(O)R^{3a} en donde el significado de R^{3a} se
selecciona entre

- 5 a) Alquilo; arilo o heterociclo opcionalmente
 sustituido;
 b) Alquilo(C₁-C₃); fenilo, bencilo, feniletilo o
 tienilo opcionalmente sustituido; y
 c) Metilo.

- 10 8. Una composición conforme a la reivindicación 1, en
 donde en la fórmula I

Y es oxígeno;

G y G', junto con el enlace que les une, son C=C,
y R⁴ es hidroxil.

- 15 9. Una composición conforme a la reivindicación 1, en
 donde el compuesto de fórmula I se selecciona entre
 aquellos numerados en la Tabla 1 como 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,
20 140, 141, 142, 144, 148, 149, 150, 151, 153, 154,
 155, 156, 157 y 169.

10. Una composición conforme a la reivindicación 9, en
 donde el compuesto de fórmula I se selecciona entre
 aquellos numerados en la Tabla 1 como 10, 17, 18,
25 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.

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

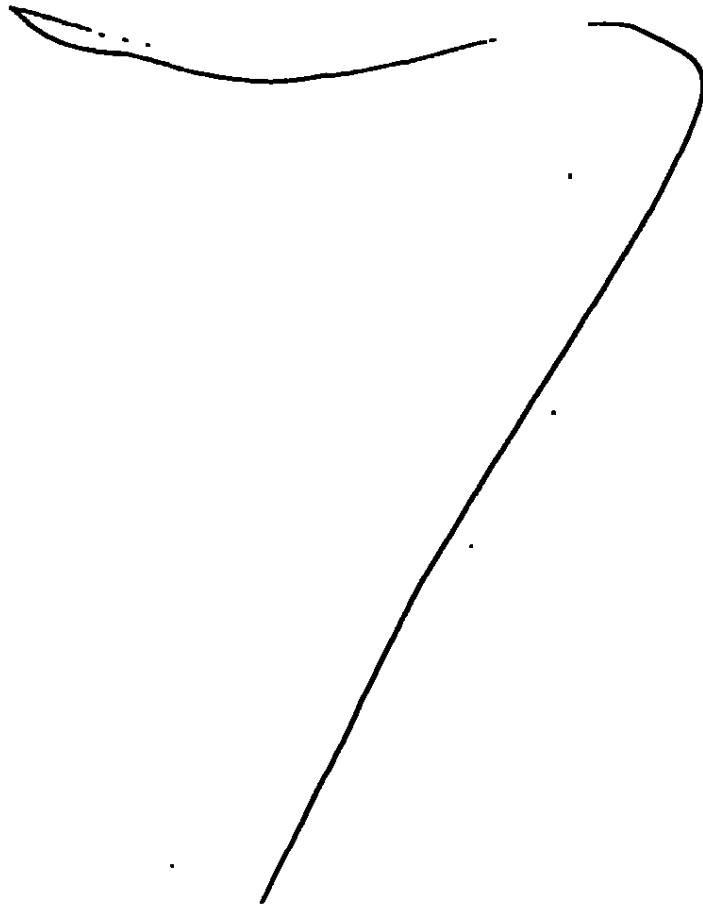
12. Una composición conforme a la reivindicación 1, en
 donde el compuesto de fórmula I se encuentra en
 forma de su enantiómero (-).

13. Una composición conforme a la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula I se encuentra en forma de su enantiómero (R).
- 5 14. Un compuesto de fórmula I como se ilustra en la reivindicación 1, en donde Y es azufre y los demás sustituyentes son lo definido en la reivindicación 1.
- 10 15. Un compuesto de fórmula I como se ilustra en la reivindicación 1, en donde R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo o heterociclo y R^2 es hidroxilo y los demás sustituyentes son lo definido en la reivindicación 1.
- 15 16. Un compuesto de fórmula I como se ilustra en la reivindicación 1, en donde R^1 es lo definido anteriormente excepto hidrógeno, alquilo(C_1-C_7), fenilo, cicloalquilo(C_3-C_5) o metilencicloalquilo(C_3-C_5), en donde cada grupo alquilo o fenilo puede estar sustituido con uno o dos metilo, metoxi, etilo o trifluorometilo o hasta con tres
- 20 halógenos y R^2 es hidrógeno y los demás sustituyentes son lo definido en la reivindicación 1.
- 25 17. Un compuesto de fórmula I como se ilustra en la reivindicación 1, en donde uno de R^1 y R^2 es distinto de hidrógeno y los demás sustituyentes son lo definido en la reivindicación 1.
- 30 18. Un compuesto de fórmula I como se ilustra en la reivindicación 1, en donde R^3 es lo definido en la reivindicación 1 excepto $-C(O)R^{3c}$, donde R^{3c} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_7), alquenilo(C_2-C_3), fenilo, cicloalquilo(C_3-C_5) o metilencicloalquilo(C_3-C_5), en donde cada grupo alquilo, fenilo o alquenilo puede estar sustituido con un nitro, metoxi o etoxi, con uno o dos metilo, etilo o trifluorometilo o con
- 35 hasta tres halógenos y los demás sustituyentes son lo definido en la reivindicación 1.

19. Un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1, donde cuando Y es oxígeno; y G y G', junto con el enlace que les une, son C=C, entonces
- 5 R¹ es distinto de hidrógeno, alquilo(C₁-C₇), fenilo, cicloalquilo(C₃-C₅) o metilen-cicloalquilo(C₃-C₅), en donde cada grupo alquilo o fenilo puede estar sustituido con uno o dos metilo, metoxi, etilo o
- 10 trifluorometilo o hasta con tres halógenos cuando R² es hidrógeno, o R³ es distinto de -C(O)R^{3c}, donde R^{3c} es hidrógeno, alquilo(C₁-C₇), alquenilo(C₂-C₃), fenilo, cicloalquilo(C₃-C₅) o metilen(cicloalquilo(C₃-C₅)),
- 15 en donde cada grupo alquilo, fenilo o alquenilo puede estar sustituido con un nitro, metoxi o etoxi, con uno o dos metilo, etilo o trifluorometilo o con hasta tres halógenos.
20. Un compuesto de fórmula I como se ilustra en la reivindicación 1 en forma isómera total o
- 20 parcialmente resuelta.
21. Un compuesto de fórmula I como se ilustra en la reivindicación 1, el cual se selecciona entre los compuestos de la Tabla 1, excepto aquellos numerados
- 25 como 1, 2, 3, 4, 5, 9 y 122.
- (c) 22. Un método para tratar o prevenir condiciones mediadas por CCR2, MCP-1 o la interacción de los mismos, comprendiendo el método la administración a un paciente de una cantidad de un antagonista de
- 30 CCR2 suficiente para prevenir, reducir o eliminar la condición.
- (c) 23. Un método conforme a la reivindicación 22, en donde el antagonista de CCR2 es un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1 o un derivado
- 35 o sal del mismo farmacéuticamente activos.

24. Un método para tratar o prevenir condiciones mediadas por CCR2, MCP-1 o la interacción de los mismos, comprendiendo el método la administración a un paciente de una cantidad de un compuesto de fórmula I, como se define en la reivindicación 1, o de un derivado o sal del mismo farmacéuticamente activos, suficiente para prevenir, reducir o eliminar la condición.
25. Un método conforme a la reivindicación 22, en donde la condición se selecciona entre asma, rinitis alérgica estacional o perenne, sinusitis, conjuntivitis, alergia a los alimentos, intoxicación escombroides, psoriasis, urticaria, prurito, eczema, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad trombótica, otitis media, enfermedades neuroinflamatorias tales como esclerosis múltiple, aterosclerosis, otras enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide y nefritis, cirrosis hepática, enfermedades cardíacas, fibrosis pulmonar, restenosis tales como restenosis vascular, enfermedad de Alzheimer, sepsis, esclerosis sistémica, colitis ulcerosa, dermatitis atópica, ataque apoplético, lesiones nerviosas agudas, sarcoidosis, hepatitis, endometriosis, infección por HIV, SIDA, enfermedades autoinmunes y cáncer.
26. Un método conforme a la reivindicación 24, en donde la condición se selecciona entre asma, rinitis alérgica estacional o perenne, sinusitis, conjuntivitis, alergia a los alimentos, intoxicación escombroides, psoriasis, urticaria, prurito, eczema, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad trombótica, otitis media, enfermedades neuroinflamatorias tales como esclerosis múltiple, aterosclerosis, otras enfermedades inflamatorias tales como artritis

- reumatoide y nefritis, cirrosis hepática, enfermedades cardíacas, fibrosis pulmonar, restenosis tales como restenosis vascular, enfermedad de Alzheimer, sepsis, esclerosis sistémica, colitis ulcerosa, dermatitis atópica, ataque apoplético, lesiones nerviosas agudas, sarcoidosis, hepatitis, endometriosis, infección por HIV, SIDA, enfermedades autoinmunes y cáncer.
- 5
27. Un método conforme a la reivindicación 25, en donde la condición se selecciona entre asma, aterosclerosis, esclerosis múltiple y artritis reumatoide.
- 10
28. Un método conforme a la reivindicación 26, en donde la condición se selecciona entre asma, aterosclerosis, esclerosis múltiple y artritis reumatoide.
- 15



RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas y nuevos compuestos útiles en el
5 tratamiento de condiciones mediadas por CCR2, MCP-1 o la interacción de los mismos.

Los compuestos de la presente invención son pirrolidinonas y pirrolidin-tionas.

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRÁMITE

USUARIO RADICAR

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

[] []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA [] []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA [] []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA [] []

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 2 m
Consultador 382 08 -
Fax 350 52 20 e-mail info@superind.com.co
BOGOTÁ D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 02-89166

Fecha: 23 de octubre de 2002

Se certifica que:

Desde fecha 16 de enero de 1997,
del folio 89.032 al folio 89.037 del
libro de Protocolo N° 306, obra el poder
N° 17.161 conferido por UCB, S.A.

domiciliado(a) en Bruselas - Bélgica

al doctor RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR
GOMEZ MEJIA

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir SI.

Revisado 202027.

Folio 68

2020
Bogotá, D. C.

Doctor(a)
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado(a)

Oficio No. 15950

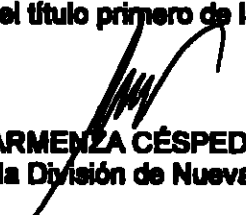
REFERENCIA:	Radicación	02-89168
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Allegar copia del documento en que conste la cesión del derecho a la patente otorgado por los inventores a los solicitantes o a sus causantes. (art. 28-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

07 de mayo de 2002

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de las solicitudes cuya prioridad se invoca, copia de las mismas certificadas por la autoridad que las expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027

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