



No. 13-001893- -00000-0000

Fecha: 2013-01-04 16:43:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 154



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMPUESTO DE PIPERIDINILU COMO MODULADOR DE LA
ACTIVIDAD DE RECEPTOR DE QUINOLINAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDONEZ

22. BOGOTÁ, D.C., Enero 3, 2013

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-001893-00000-0000

Fecha: 2013-01-04 16:43:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 154

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL SOLICITUD DE :

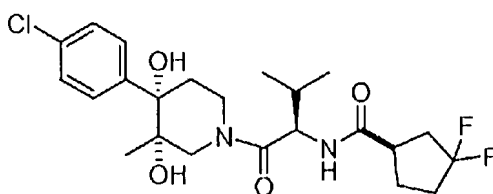
- 1
- ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II:

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY Dirección: Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543-4000, U.S.A. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América Lugar de Constitución: Estados Unidos de América Teléfono: Fax: E-Mail	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6 Teléfono: 6341500 Fax: 3762211 E-Mail: Alvaro.Correa@bakermckenzie.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número 79.143.366 Usaquén TP 20281
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: CHERNEY, Robert J.; DUNCIA, John V.; GARDNER, Daniel S.; SANTELLA, Joseph B.; WANG, Zhongyu Dirección: c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543 (US) Nacionalidad o Domicilio: Estados unidos de América (Respectivamente)	
5 PCT (85) Solicitud Internacional No. PCT/US2011/040605 Fecha 16-06-2011 Publicación Internacional No. WO 2011/159852 Fecha 22-12-2011		
6 Título (54) COMPUESTO DE PIPERIDINILO COMO MODULADOR DE LA ACTIVIDAD DE RECEPTOR DE QUIMIOCINAS		
7 Clasificación Internacional (51) C07D 211/52; A61K 31/451		
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US	(32) Fecha 16-06-2010
(31) Número de Solicitud 61/355,225		
9 Comprobante de pago No. 13-0008AA 13-0008A3 Fecha: 04/01/13		

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante con traducción.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ 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
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos



(I)

11

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20281

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 000844	
				Bogotá D.C., Enero 04 de 2013 - 16:00:04	
RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE				NI 900.034.906	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	189773813	04/01/2013	2.145.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1. TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN		500.000.00	500.000.00
					\$500.000.00
=====					
SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: 			SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO		
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
			No. 13-001893- -00000-0000		
			Fecha: 2013-01-04 16:43:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR		
			Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI		
			Act. 411 PRESENTACION Folios: 154		
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Enero 4 de 2013 - 16:00:04					

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 000843	
				Bogotá D.C., Enero 04 de 2013 - 16:00:04	
RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE				NI 900.034.906	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	189773813	04/01/2013	2.145.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	BENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO	
4 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	120.000.00	
				\$120.000.00	
SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: 					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-001893- -00000-0000 Fecha: 2013-01-04 16:43:00 Tra. 11 PATENTEIYII Act. 411 PRESENTACION Dep. 2020 DIR. NUEVASCR Eve: 378 FASENACIONALI Folios: 154					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Enero 4 de 2013 - 16:00:04					



5

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional: C07D 211/52; A61K 31/451	
(71) Solicitante(s): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	
(72) Inventor(es): CHERNEY, Robert J.; DUNCIA, John V.; GARDNER, Daniel S.; SANTELLA, Joseph B.; WANG, Zhongyu	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 61/355,225
(32) Fecha 16-06-2010	(33) País US
(85) Fecha inicio fase nacional: 16-01-2013	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	
Fecha de presentación de la solicitud: 16-06-2011	
No. de solicitud: PCT/US2011/040605	
(87) Publicación internacional	
Fecha: 22-12-2011	
N° publicación: WO 2011/159852	
(54) Título: COMPUESTO DE PIPERIDINILO COMO MODULADOR DE LA ACTIVIDAD DE RECEPTOR DE QUIMIOCINAS	

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 211/52; A61K 31/451	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	
(30) Prioridad	(31) No.	(32) Fecha	(33) País
	61/355,225	16-06-2010	US
		(72) Inventor(es) CHERNEY, Robert J.; DUNCIA, John V.; GARDNER, Daniell S.; SANTELLA, Joseph B.; WANG, Zhongyu	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 16-01-2013		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 22-12-2011
	Fecha de presentación de la solicitud: 16-06-2011		N° publicación: WO 2011/159852
	No. de solicitud: PCT/US2011/040605		
(54) Titulo: COMPUESTO DE PIPERIDINILO COMO MODULADOR DE LA ACTIVIDAD DE RECEPTOR DE QUIMIOCLINAS			

RESUMEN:

La presente solicitud describe el compuesto de Fórmula (I): o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Además, se describen métodos de tratar y prevenir enfermedades inflamatorias, tales como asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide y arterosclerosis, usando el compuesto de la invención.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date:
22 December 2011 (22.12.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/159852 A1(51) International Patent Classification:
C07D 211/52 (2006.01) A61K 31/451 (2006.01)Squibb Company, Route 206 and Province Line Road,
Princeton, New Jersey 08543 (US).(21) International Application Number:
PCT/US2011/040605(74) Agents: DUNCAN, Laurelee A. et al.; Bristol-Myers
Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey
08543-4000 (US).(22) International Filing Date:
16 June 2011 (16.06.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/355,225 16 June 2010 (16.06.2010) US(71) Applicant (for all designated States except US): BRIS-
TOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; Route
206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey
08543-4000 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHERNEY,
Robert J. [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company,
Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jer-
sey 08543 (US). DUNCIA, John V. [US/US]; c/o Bris-
tol-Myers Squibb Company, Route 206 and Province
Line Road, Princeton, New Jersey 08543 (US). GARD-
NER, Daniel S. [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb
Company, Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543 (US). SANTELLA, Joseph B.
[US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206
and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543
(US). WANG, Zhongyu [CN/US]; c/o Bristol-Myers(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

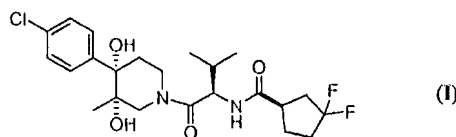
Published:

— with international search report (Art. 21(3))



WO 2011/159852 A1

(54) Title: PIPERIDINYL COMPOUND AS A MODULATOR OF CHEMOKINE RECEPTOR ACTIVITY



(57) Abstract: The present application describes the compound of formula (I); or stereoisomers or pharmaceutically acceptable salts thereof. In addition, methods of treating and preventing inflammatory diseases such as asthma and allergic diseases, as well as autoimmune pathologies such as rheumatoid arthritis and atherosclerosis using the compound of the invention are disclosed.

**PIPERIDINYL COMPOUND AS A MODULATOR OF
CHEMOKINE RECEPTOR ACTIVITY**

[0001] This application claims the benefit of U.S. Provisional Application Serial
5 Number 61/355,225 filed on June 16, 2010, which is hereby incorporated by reference
in its entirety.

FIELD OF THE INVENTION

[0002] This invention relates generally to a piperidinyl compound which is a
10 modulator of chemokine receptor activity, pharmaceutical compositions containing
said compound, and methods of using the compound as an agent for treatment and
prevention of inflammatory diseases, allergic and autoimmune diseases, and in
particular, rheumatoid arthritis and transplant rejection.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0003] Chemokines are chemotactic cytokines, of molecular weight 6-15 kDa,
that are released by a wide variety of cells to attract and activate, among other cell
types, monocytes, macrophages, T and B lymphocytes, eosinophils, basophils and
neutrophils. There are two major classes of chemokines, CXC and CC, depending on
20 whether the first two cysteines in the amino acid sequence are separated by a single
amino acid (CXC) or are adjacent (CC). The CXC chemokines, such as interleukin-8
(IL-8), neutrophil-activating protein-2 (NAP-2) and melanoma growth stimulatory
activity protein (MGSA) are chemotactic primarily for neutrophils and T
lymphocytes, whereas the CC chemokines, such as RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , the
25 monocyte chemotactic proteins (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, and MCP-5) and
the eotaxins (-1 and -2) are chemotactic for, among other cell types, macrophages, T
lymphocytes, eosinophils, dendritic cells, and basophils.

[0004] The chemokines bind to specific cell-surface receptors belonging to the
family of G-protein-coupled seven-transmembrane-domain proteins which are termed
30 "chemokine receptors." On binding their cognate ligands, chemokine receptors
transduce an intracellular signal through the associated trimeric G proteins, resulting
in, among other responses, a rapid increase in intracellular calcium concentration,

changes in cell shape, increased expression of cellular adhesion molecules, degranulation, and promotion of cell migration. There are at least ten human chemokine receptors that bind or respond to CC chemokines with the following characteristic patterns: CCR-1 (or "CKR-1" or "CC-CKR-1") [MIP-1 α , MCP-3, MCP-4, RANTES] CCR-2A and CCR-2B (or "CKR-2A"/"CKR-2B" or "CC-CKR-2A"/"CC-CKR-2B") [MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MCP-5]; CCR-3 (or "CKR-3" or "CC-CKR-3") [eotaxin-1, eotaxin-2, RANTES, MCP-3, MCP-4]; CCR-4 (or "CKR-4" or "CC-CKR-4") [TARC, MDC]; CCR-5 (or "CKR-5" or "CC-CKR-5") [MIP-1 α , RANTES, MIP-1 β]; CCR-6 (or "CKR-6" or "CC-CKR-6") [LARC]; CCR-7 (or "CKR-7" or "CC-CKR-7") [ELC]; CCR-8 (or "CKR-8" or "CC-CKR-8") [I-309]; CCR-10 (or "CKR-10" or "CC-CKR-10") [MCP-1, MCP-3]; and CCR-11 [MCP-1, MCP-2, and MCP-4].

[0005] In addition to the mammalian chemokine receptors, mammalian cytomegaloviruses, herpesviruses and poxviruses have been shown to express, in infected cells, proteins with the binding properties of chemokine receptors. Human CC chemokines, such as RANTES and MCP-3, can cause rapid mobilization of calcium via these virally encoded receptors. Receptor expression may be permissive for infection by allowing for the subversion of normal immune system surveillance and response to infection. Additionally, human chemokine receptors, such as CXCR4, CCR2, CCR3, CCR5 and CCR8, can act as co-receptors for the infection of mammalian cells by microbes as with, for example, the human immunodeficiency viruses (HIV).

[0006] The chemokines and their cognate receptors have been implicated as being important mediators of inflammatory, infectious, and immunoregulatory disorders and diseases, including asthma and allergic diseases, as well as autoimmune pathologies such as rheumatoid arthritis and atherosclerosis (reviewed in: Carter, P.H., *Current Opinion in Chemical Biology* **2002**, 6, 510; Trivedi et al., *Ann. Reports Med. Chem.* **2000**, 35, 191; Saunders et al., *Drug Disc. Today* **1999**, 4, 80; Premack et al., *Nature Medicine* **1996**, 2, 1174). For example, the chemokine macrophage inflammatory protein-1 (MIP-1 α) and its receptor CC Chemokine Receptor 1 (CCR-1) play a pivotal role in attracting leukocytes to sites of inflammation and in subsequently activating these cells. When the chemokine MIP-1 α binds to CCR-1, it induces a

rapid increase in intracellular calcium concentration, increased expression of cellular adhesion molecules, cellular degranulation, and the promotion of leukocyte migration.

[0007] In addition, demonstration of the chemotactic properties of MIP-1 α in humans has been provided experimentally. Human subjects, when injected intradermally with MIP-1 α , experienced a rapid and significant influx of leukocytes to the site of injection (Brummet, M.E., *J. Immun.* **2000**, *164*, 3392-3401).

[0008] It is known that MIP-1 α is elevated in the synovial fluid and blood of patients with rheumatoid arthritis. Moreover, several studies have demonstrated the potential therapeutic value of antagonism of the MIP-1 α /CCR1 interaction in treating rheumatoid arthritis.

[0009] It should also be noted that CCR-1 is also the receptor for the chemokines RANTES, MCP-3, HCC-1, Lkn-1/HCC-2, HCC-4, and MPIF-1 (Carter, P.H., *Curr. Opin Chem. Bio.* **2002**, *6*, 510-525). Since it is presumed that the new compound of formula (I) described herein antagonizes MIP-1 α by binding to the CCR-1 receptor, it may be that this compound is also an effective antagonist of the actions of the aforementioned ligand that are mediated by CCR-1. Accordingly, when reference is made herein to "antagonism of MIP-1 α ," it is to be assumed that this is equivalent to "antagonism of chemokine stimulation of CCR-1."

[0010] Recently, a number of groups have described the development of small molecule antagonists of MIP-1 α (reviewed in: Carson, K.G. et al., *Ann. Reports Med. Chem.* **2004**, *39*, 149-158).

SUMMARY OF THE INVENTION

[0011] Accordingly, the present invention provides a piperidinyl compound which is an antagonist or partial agonist/antagonist of MIP-1 α or CCR-1 receptor activity, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0012] The present invention provides pharmaceutical compositions comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a therapeutically effective amount of the compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt form thereof.

[0013] The present invention provides a method for treating rheumatoid arthritis and transplant rejection, comprising administering to a host in need of such treatment

a therapeutically effective amount of the compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt form thereof.

[0014] The present invention provides a method for treating inflammatory diseases, comprising administering to a host in need of such treatment a

5 therapeutically effective amount of the compounds of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt form thereof.

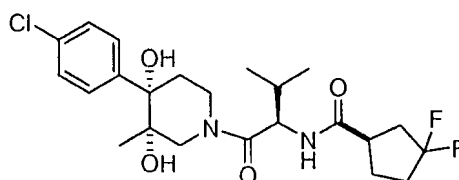
[0015] The present invention provides a compound for use in therapy.

[0016] The present invention provides the use of a compound for the manufacture of a medicament for the treatment of inflammatory diseases.

10

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0017] In one embodiment, the present invention provides a compound of formula (I):



15

(I)

or a stereoisomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0018] The present invention provides a compound that has an unexpectedly advantageous profile as compared to known inhibitors of CCR-1 activity, for example, the compounds described in U.S. Patent No. 7,601,844, and assigned to applicant. More preferably, the compound exhibits a superior pharmacokinetic profile and other properties that make it an attractive candidate for clinical development. Accordingly, it is these unexpected properties alone and/or in combination that make the compound of formula (I) desirable for use as a pharmaceutical agent.

20 [0019] In another embodiment, the present invention is directed to a pharmaceutical composition, comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a therapeutically effective amount of a compound of formula (I).

[0020] In another embodiment, the present invention is directed to a method for modulation of chemokine or chemokine receptor activity comprising administering to

25

a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I).

[0021] In another embodiment, the present invention is directed to a method for modulation of CCR-1 receptor activity comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I).

[0022] In another embodiment, the present invention is directed to a method for modulation of MIP-1 α , MCP-3, MCP-4, RANTES activity, preferably modulation of MIP-1 α activity, that is mediated by the CCR-1 receptor comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I).

[0023] In another embodiment, the present invention is directed to a method for treating disorders, comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), wherein said disorder is selected from osteoarthritis, aneurysm, fever, cardiovascular effects, Crohn's disease, congestive heart failure, autoimmune diseases, HIV-infection, HIV-associated dementia, psoriasis, idiopathic pulmonary fibrosis, transplant arteriosclerosis, physically- or chemically-induced brain trauma, neuropathic pain, inflammatory bowel disease, alveolitis, ulcerative colitis, systemic lupus erythematosus, nephrotoxic serum nephritis, glomerulonephritis, asthma, multiple sclerosis, arthrosclerosis, rheumatoid arthritis, restenosis, organ transplantation, psoriatic arthritis, multiple myeloma, allergies, such as skin and mast cell degranulation in eye conjunctiva, hepatocellular carcinoma, colorectal cancer, osteoporosis, renal fibrosis, and other cancers. Preferably, the invention is directed to a method of treating Crohn's disease, psoriasis, inflammatory bowel disease, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, multiple myeloma, allergies, such as skin and mast cell degranulation in eye conjunctiva, hepatocellular carcinoma, osteoporosis or renal fibrosis.

[0024] In another embodiment, the present invention is directed to a method for treating inflammatory diseases, comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I).

[0025] In another embodiment, the present invention is directed to a method for treating inflammatory diseases, for example, inflammatory diseases which are at least

partially mediated by CCR-1, comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I).

[0026] In another embodiment, the present invention is directed to a method for modulation of CCR1 activity comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I).

[0027] In another embodiment, the present invention is directed the use of a compound of formula (I) in the preparation of a medicament for the treatment of a disorder, said disorder is selected from osteoarthritis, aneurysm, fever, cardiovascular effects, Crohn's disease, congestive heart failure, autoimmune diseases, HIV-infection, HIV-associated dementia, psoriasis, idiopathic pulmonary fibrosis, transplant arteriosclerosis, physically- or chemically-induced brain trauma, neuropathic pain, inflammatory bowel disease, alveolitis, ulcerative colitis, systemic lupus erythematosus, nephrotoxic serum nephritis, glomerulonephritis, asthma, multiple sclerosis, arthrosclerosis, rheumatoid arthritis, restenosis, organ transplantation, psoriatic arthritis, multiple myeloma, allergies, such as skin and mast cell degranulation in eye conjunctiva, hepatocellular carcinoma, colorectal cancer, osteoporosis, renal fibrosis and other cancers. Preferably, the present invention is directed the use of a compound of formula (I) in the preparation of a medicament for the treatment of Crohn's disease, psoriasis, inflammatory bowel disease, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, multiple myeloma, allergies, such as skin and mast cell degranulation in eye conjunctiva, hepatocellular carcinoma, osteoporosis or renal fibrosis.

[0028] In another embodiment, the present invention is directed to a compound of formula (I) for use in therapy.

[0029] In another embodiment, the present invention is directed to a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) and one or more active ingredients.

[0030] In another embodiment, the present invention is directed to a method for modulation of chemokine or chemokine receptor activity comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprised of a compound of formula (I) and one or more active ingredients.

[0031] In another embodiment, the present invention is directed to a method for modulation of CCR-1 receptor activity comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprised of a compound of formula (I) and one or more active ingredients.

5 [0032] In yet another embodiment, the present invention is directed to a method for modulation of MIP-1 α , MCP-3, MCP-4 or RANTES activity, preferably modulation of MIP-1 α activity, that is mediated by the CCR-1 receptor, comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprised of a compound of formula (I) and one or more
10 active ingredients.

[0033] In another embodiment, the present invention is directed to a method for treating a disorder, comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprised of a compound of formula (I) and one or more active ingredients, wherein said disorder is
15 selected from osteoarthritis, aneurysm, fever, cardiovascular effects, Crohn's disease, congestive heart failure, autoimmune diseases, HIV-infection, HIV-associated dementia, psoriasis, idiopathic pulmonary fibrosis, transplant arteriosclerosis, physically- or chemically-induced brain trauma, neuropathic pain, inflammatory bowel disease, alveolitis, ulcerative colitis, systemic lupus erythematosus, nephrotoxic
20 serum nephritis, glomerulonephritis, asthma, multiple sclerosis, arthrosclerosis, rheumatoid arthritis, restenosis, organ transplantation, psoriatic arthritis, multiple myeloma, allergies, such as skin and mast cell degranulation in eye conjunctiva, hepatocellular carcinoma, colorectal cancer, osteoporosis, renal fibrosis and other cancers, preferably, Crohn's disease, psoriasis, inflammatory bowel disease, systemic
25 lupus erythematosus, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, multiple myeloma, allergies, for example, skin and mast cell degranulation in eye conjunctiva, hepatocellular carcinoma, osteoporosis and renal fibrosis.

[0034] In yet another embodiment, the present invention, is directed to a method for treating inflammatory diseases, preferably, inflammatory diseases which are at
30 least partially mediated by CCR-1, comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprised of a compound of formula (I) and one or more active ingredients.

[0035] In another embodiment, the present invention is directed to a method for modulation of CCR-1 activity comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprised of a compound of formula (I) and one or more active ingredients.

5 [0036] In another embodiment, the present invention is directed to the use of a pharmaceutical composition comprised of a compound of formula (I) and one or more active ingredients in the preparation of a medicament for the treatment of a disorder, said disorder is selected from osteoarthritis, aneurysm, fever, cardiovascular effects, Crohn's disease, congestive heart failure, autoimmune diseases, HIV-infection, HIV-
10 associated dementia, psoriasis, idiopathic pulmonary fibrosis, transplant arteriosclerosis, physically- or chemically-induced brain trauma, neuropathic pain, inflammatory bowel disease, alveolitis, ulcerative colitis, systemic lupus erythematosus, nephrotoxic serum nephritis, glomerulonephritis, asthma, multiple sclerosis, arthrosclerosis, rheumatoid arthritis, restenosis, organ transplantation,
15 psoriatic arthritis, multiple myeloma, allergies, such as skin and mast cell degranulation in eye conjunctiva, hepatocellular carcinoma, colorectal cancer, osteoporosis, renal fibrosis and other cancers, preferably, Crohn's disease, psoriasis, inflammatory bowel disease, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, multiple myeloma, allergies, for example, skin and mast cell
20 degranulation in eye conjunctiva, hepatocellular carcinoma, osteoporosis and renal fibrosis.

[0037] In still yet another embodiment, the present invention is directed to the use of a pharmaceutical composition comprised of a compound of formula (I) and one or more active ingredients in therapy.

25 [0038] The invention may be embodied in other specific forms without departing from the spirit or essential attributes thereof. This invention also encompasses all combinations of alternative aspects of the invention noted herein. It is understood that any and all embodiments of the present invention may be taken in conjunction with any other embodiment to describe additional embodiments of the present invention.
30 Furthermore, any elements of an embodiment may be combined with any and all other elements from any of the embodiments to describe additional embodiments.

DEFINITIONS

[0039] The compound herein described may have asymmetric centers. The compound of the present invention containing an asymmetrically substituted atom may be isolated in optically active or racemic forms. It is well known in the art how
5 to prepare optically active forms, such as by resolution of racemic forms or by synthesis from optically active starting materials. Many geometric isomers of olefins, C=N double bonds, and the like can also be present in the compounds described herein, and all such stable isomers are contemplated in the present invention. Cis and trans geometric isomers of the compounds of the present invention are described and
10 may be isolated as a mixture of isomers or as separated isomeric forms. All chiral, diastereomeric, racemic forms and all geometric isomeric forms of a structure are intended, unless the specific stereochemistry or isomeric form is specifically indicated.

[0040] One enantiomer of a compound of Formula I may display superior activity
15 compared with the other. Thus, all of the stereochemistries are considered to be a part of the present invention. When required, separation of the racemic material can be achieved by HPLC using a chiral column or by a resolution using a resolving agent as known to one of ordinary skill in the art.

[0041] The phrase “pharmaceutically acceptable” is employed herein to refer to
20 those compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of human beings and animals without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

[0042] As used herein, “pharmaceutically acceptable salts” refer to derivatives of
25 the disclosed compound wherein the parent compound is modified by making acid or base salts thereof. Examples of pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, mineral or organic acid salts of basic residues such as amines; alkali or organic salts of acidic residues such as carboxylic acids; and the like. The pharmaceutically acceptable salts include the conventional non-toxic salts or the
30 quaternary ammonium salts of the parent compound formed, for example, from non-toxic inorganic or organic acids. For example, such conventional non-toxic salts include those derived from inorganic acids such as hydrochloric, hydrobromic,

sulfuric, sulfamic, phosphoric, nitric and the like; and the salts prepared from organic acids such as acetic, propionic, succinic, glycolic, stearic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, pantoic, maleic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, sulfanilic, 2-acetoxybenzoic, fumaric, toluenesulfonic, methanesulfonic, ethane
5 disulfonic, oxalic, isethionic, and the like.

[0043] The pharmaceutically acceptable salts of the present invention can be synthesized from the parent compound which contains a basic or acidic moiety by conventional chemical methods. Generally, such salts can be prepared by reacting the free acid or base forms of these compounds with a stoichiometric amount of the
10 appropriate base or acid in water or in an organic solvent, or in a mixture of the two; generally, nonaqueous media like ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, or acetonitrile are preferred. Lists of suitable salts are found in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, the disclosure of which is hereby incorporated by reference.

15 Said references are incorporated herein by reference.

[0044] In addition, the compound of formula I is, subsequent to its preparation, preferably isolated and purified to obtain a composition containing an amount by weight equal to or greater than 99% formula I compound ("substantially pure" compound I), which is then used or formulated as described herein. Such
20 "substantially pure" compounds of formula I are also contemplated herein as part of the present invention.

[0045] All stereoisomers of the compound of the instant invention are contemplated, either in admixture or in pure or substantially pure form. The compound of the present invention can have asymmetric centers at any of the carbon
25 atoms including any one of the R substituents and/or exhibit polymorphism. Consequently, the compound of formula I can exist in enantiomeric, or diastereomeric forms, or in mixtures thereof. The processes for preparation can utilize racemates, enantiomers, or diastereomers as starting materials. When diastereomeric or enantiomeric products are prepared, they can be separated by conventional methods
30 for example, chromatographic or fractional crystallization.

[0046] "Stable compound" and "stable structure" are meant to indicate a compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity

from a reaction mixture, and formulation into an efficacious therapeutic agent. The present invention is intended to embody stable compounds.

[0047] “Therapeutically effective amount” is intended to include an amount of a compound of the present invention alone or an amount of the combination of
5 compounds claimed or an amount of a compound of the present invention in combination with other active ingredients effective to inhibit MIP-1 α or effective to treat or prevent inflammatory disorders.

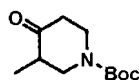
[0048] As used herein, “treating” or “treatment” cover the treatment of a disease-state in a mammal, particularly in a human, and include: (a) preventing the disease-
10 state from occurring in a mammal, in particular, when such mammal is predisposed to the disease-state but has not yet been diagnosed as having it; (b) inhibiting the disease-state, i.e., arresting its development; and/or (c) relieving the disease-state, i.e., causing regression of the disease state.

15

SYNTHESIS

[0049] The compound of formula I was prepared as shown in the following Example, reaction scheme and descriptions thereof, as well as relevant literature procedures that may be used by one skilled in the art. Exemplary reagents and procedures for these reactions appear hereinafter.

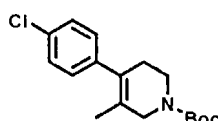
20 [0050] Step 1: *tert*-butyl 3-methyl-4-oxopiperidine-1-carboxylate



[0051] A mixture of 1-benzyl-3-methylpiperidin-4-one (11.4 g, 56.1 mmol), Boc-anhydride (14.32 mL, 61.7 mmol), and 10% palladium on carbon (0.597 g, 5.61 mmol) in ethanol (100 mL) was degassed under vacuum and nitrogen, then
25 hydrogenated at 50 psi for 4 hours at room temperature. The catalyst was removed by filtration, rinsed with methanol, and the combined filtrate and rinses were concentrated *in vacuo*. The residue was purified over a 330 g silica gel column, eluting at 100 mL/min with an ethyl acetate/hexanes gradient to yield *tert*-butyl 3-methyl-4-oxopiperidine-1-carboxylate (11.66 g, 54.7 mmol, 97 % yield) as an oil,
30 which solidified upon standing. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.15 (m, 2H), 3.22 (m,

1H), 2.79 (br m, 1H), 2.52-2.38 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.01 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); $m/z = 158.2$ (M-tBu)⁺.

[0052] Step 2: *tert*-butyl 4-(4-chlorophenyl)-3-methyl-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate



[0053] A solution of 1-bromo-4-chlorobenzene (21.87 g, 114 mmol) in anhydrous THF (250 mL) was cooled to -78 °C and treated dropwise with *n*-butyllithium (43.5 mL, 109 mmol, 1.6 M in hexanes). The mixture was stirred at -78 °C for 45 minutes, during which time a precipitate was observed, then the slurry was treated dropwise with a solution of *tert*-butyl 3-methyl-4-oxopiperidine-1-carboxylate (11.6 g, 54.4 mmol) in anhydrous THF (50 mL). The reaction was stirred at -78 °C for 2 hours, then allowed to slowly warm to -20 °C and quenched with saturated ammonium chloride. The layers were separated, and the organic phase was concentrated *in vacuo*. The aqueous phase was extracted once with ethyl acetate (300 mL), and the organic phase was combined with the residue from the original organic phase. The mixture was washed 3 times with water, and once with brine, then dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was digested in boiling hexanes (200 mL) for 1 hour, and then the mixture was cooled to room temperature. The solids were collected by filtration, rinsed with a small amount of hot hexanes, and dried under vacuum to yield *tert*-butyl 4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-3-methylpiperidine-1-carboxylate (13.96 g, 42.8 mmol, 79 % yield) as a powder. $m/z = 252.2$ (M-tBuO)⁺.

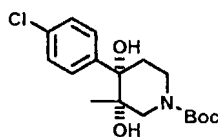
[0054] In a 250 mL round-bottom flask, *tert*-butyl 4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-3-methylpiperidine-1-carboxylate (4.3 g, 13.2 mmol) was treated with concentrated HCl (25 mL, 300 mmol). The mixture was stirred at room temperature until the vigorous foaming ceased and a heterogeneous free-stirring mixture was observed. The mixture was heated at reflux for 19 hours, during which a clear solution was observed.

[0055] The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue was concentrated twice from toluene to remove residual HCl. The residue was suspended

in THF (50 mL), and added Boc-anhydride (3.00 mL, 12.9 mmol) followed by triethylamine (5.52 mL, 40 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was then concentrated *in vacuo*, and the residue was taken up in ethyl acetate (150 mL). The heterogeneous mixture was washed with 1 N HCl (3 x),
 5 once with water, and once with brine, then dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to yield *tert*-butyl 4-(4-chlorophenyl)-3-methyl-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (4.3 g) as an oil. ¹H NMR (400 MHz, MeOD₄) δ 7.34 (m, 2H), 7.14 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 3.87 (br s, 2H), 3.58 (br s, 2H), 2.33 (m, 2H), (1.58 (s, 3H), 1.48 (s, 9H); *m/z* (ESI+) = 252.1 (M - *tert*-Bu)⁺.

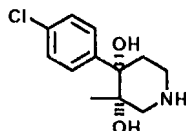
10

[0056] Step 3: 3*S*,4*S*)-*tert*-butyl 4-(4-chlorophenyl)-3,4-dihydroxy-3-methylpiperidine-1-carboxylate



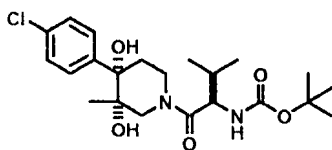
[0057] A solution of *tert*-butyl 4-(4-chlorophenyl)-3-methyl-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (2.2 g, 7.15 mmol) in 50% *tert*-butanol/water (50 mL) was cooled to 5 °C, and treated with methanesulfonamide (0.680 g, 7.15 mmol) and AD-Mix alpha (11 g, 7.15 mmol). The resulting suspension was stirred at 5 °C for 4 hours, then allowed to slowly come to room temperature and stirred for 3 days. The mixture was then cooled to 5 °C and treated with solid sodium sulfite, and the mixture was
 15 stirred for 1 hour, during which time a clear solution was observed. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x), then the combined organic phases were washed twice with water, and once with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via MPLC over a 120 g silica gel column, eluting at 85 mL/min with 25% then 30% then 35% ethyl acetate/hexanes to yield (3*S*,4*S*)-*tert*-
 20 butyl 4-(4-chlorophenyl)-3,4-dihydroxy-3-methylpiperidine-1-carboxylate (2.1 g, 5.53 mmol, 77 % yield) as an oil. ¹H NMR (400 MHz, MeOD₄) δ 7.53 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.05 (br d, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.48 (ddd, *J*=12.7, 4.8 Hz, 1H), 1.65 (d, *J*=14.1 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.92 (s, 3H); *m/z* (ESI+) = 342.1 (M + H)⁺, 286.1 (M - *tert*-Bu)⁺.

[0058] Step 4: (3*S*,4*S*)-4-(4-chlorophenyl)-3-methylpiperidine-3,4-diol hydrochloride



[0059] A solution of (3*S*,4*S*)-*tert*-butyl 4-(4-chlorophenyl)-3,4-dihydroxy-3-methylpiperidine-1-carboxylate (2.08 g, 6.08 mmol) in 4 M HCl in dioxane (30.4 mL, 122 mmol) was stirred at room temperature for 45 minutes. The mixture was concentrated *in vacuo*, then concentrated from methylene chloride (3 ×) to remove residual HCl, to yield (3*S*,4*S*)-4-(4-chlorophenyl)-3-methylpiperidine-3,4-diol hydrochloride (1.7 g, 6.11 mmol, 100 % yield) as a powder. ¹H NMR (400 MHz, MeOD₄) δ 7.55 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.05 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 2.71 (ddd, *J*=13.2, 4.8 Hz, 1H), 1.97 (dt, *J*=14.5, 3.1 Hz, 1H), 1.08 (s, 3H); *m/z* (ES⁺) = 242.1 (M+H)⁺.

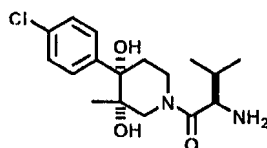
[0060] Step 5: *tert*-butyl (*R*)-1-((3*S*,4*S*)-4-(4-chlorophenyl)-3,4-dihydroxy-3-methylpiperidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate



[0061] To a mixture of (3*S*,4*S*)-4-(4-chlorophenyl)-3-methylpiperidine-3,4-diol (91 g, 376 mmol), Boc-*D*-Valine (83.1 g, 382 mmol), HOBt (69.2 g, 452 mmol), EDC (87 g, 452 mmol) in CH₂Cl₂ (800 mL) and DMF (80 mL) was added DIPEA (132 mL, 753 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was concentrated and the residue partitioned between EtOAc and water. The EtOAc layer was washed with 1N HCl, sat. aq. NaHCO₃, and brine to give the crude product (180 g, ~80% purity) which was used directly in the next transformation.

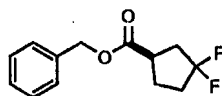
25

[0062] Step 6: (3*S*,4*S*)-4-(4-chlorophenyl)-3-methyl-1-*D*-valyl-3,4-piperidinediol



- [0063] A solution of *tert*-butyl (*R*)-1-((3*S*,4*S*)-4-(4-chlorophenyl)-3,4-dihydroxy-3-methylpiperidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate (0.150 kg, 0.34 mol) and HCl (408 mL, 1.02 mol, 2.5 M) in EtOH (18 mL) was stirred at 60 °C for 2 hours.
- 5 The solvent was then removed to give a oil which was added EtOAc (1L), water (1L) and TEA (2 mol). The two layer solution was stirred at room temperature for 2h and the product precipitated as a solid (70 g, 98% purity). An additional recrystallization from MeOH enhanced purity to 99.8%. An additional 11 g was recovered from mother liquors to provide (3*S*,4*S*)-4-(4-chlorophenyl)-3-methyl-1-*D*-valyl-3,4-
- 10 piperidinediol (81g, 70% yield) as a solid. ¹H NMR (400 MHz, MeOD₄, rotameric) δ 7.54 (n, 2H), 7.31 (m, 2H), 4.53 (m, 0.5H), 4.27 (dd, *J*=12.4, 1.2 Hz, 0.5H), 3.93 (br d, 0.5H), 3.70 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 3.69 (m, 1.5H), 3.14 (m, 1H), 2.49 (ddd, *J*=13.9, 4.8 Hz, 1H), 1.96-1.71 (m, 2H), 1.07-0.89 (m, 9H); *m/z* = 341.12 (*M*+H)⁺.

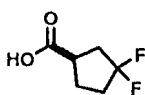
- 15 [0064] Step 7: (*R*)-benzyl 3,3-difluorocyclopentanecarboxylate



- [0065] (*R*)-benzyl 3-oxocyclopentanecarboxylate (62.8 g, 288 mmol) was dissolved in dichloroethane (220 mL) and cooled to 10 °C with an ice-bath. To this mixture was added (diethylamino)sulfur trifluoride (86 mL, 647 mmol) and the
- 20 reaction temperature was kept below rt during the addition. After warming to room temperature, the solution was heated at 40 °C for 12 hr and then stirred at room temperature for 12 hr to give a black solution. The resulting solution was cooled with dry ice/MeOH and quenched with MeOH (30 mL). The mixture was then poured into a 4 L beaker cooled with dry ice /MeOH and an aqueous NaHCO₃ + Na₂CO₃ solution
- 25 was added slowly to adjust to pH 5–7. The product was extracted with DCM and the organic layer was concentrated to give a liquid (> 80 g). The crude product was purified via column chromatography EtOAc/hexanes (0–10% gradient, 15 min) to furnish 44 g of (*R*)-benzyl 3,3-difluorocyclopentanecarboxylate as a liquid. ¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz) δ 7.23 (m, 5H), 3.05 (m, 1H), 2.34-2.45 (m, 2H), 2.01-2.16 (m, 4H). m/z = 263.2 (M+Na)⁺.

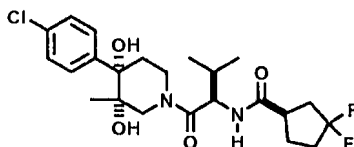
[0066] Step 8: (*R*)-3,3-difluorocyclopentanecarboxylic acid



5

[0067] (*R*)-benzyl 3,3-difluorocyclopentanecarboxylate (13 g, 54.1 mmol) was dissolved in MeOH (200 mL) at room temperature with stirring then 0.5 M LiOH (216 mL, 108 mmol) was added. After stirring for 2 h, water was added to the reaction mixture and concentrated to remove volatile solvents. The aqueous layer was
10 rinsed with Et₂O (2 $\times$) then acidified to pH 3 with 1N HCl. The aqueous layer was extracted with methylene chloride (2 $\times$) and the organic layers were combined, dried (Na₂SO₄), and concentrated to give (*R*)-3,3-difluorocyclopentanecarboxylic acid (6.58 g, 43.8 mmol, 81 % yield) as an oil. ¹H NMR (MeOD₃, 400 MHz) δ 3.03 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 1.95-2.20 (m, 4H); m/z = 149.2 (M-H).

15 [0068] Step 9: (*R*)-N-((*R*)-1-((3*S*,4*S*)-4-(4-chlorophenyl)-3,4-dihydroxy-3-methylpiperidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-3,3-difluorocyclopentanecarboxamide



[0069] To a mixture of (*R*)-2-amino-1-((3*S*,4*S*)-4-(4-chlorophenyl)-3,4-
20 dihydroxy-3-methylpiperidin-1-yl)-3-methylbutan-1-one (22.49 g, 66.0 mmol), (*R*)-3,3-difluorocyclopentanecarboxylic acid (10.21 g, 68.0 mmol) in CH₂Cl₂ (300 mL) and DMF (75 mL) were added HOBT (12.50 g, 82 mmol), EDC (15.65 g, 82 mmol) and Hunig's base (23.76 mL, 136 mmol). The reaction was stirred for 20h at rt then concentrated to remove the CH₂Cl₂. Ethyl acetate was added and the organic layer
25 was washed twice with 1N HCl, twice with saturated sodium carbonate and three times with water. The organic layer was dried over sodium sulfate and concentrated to give a glass solid which was crystallized from CH₃CN to give (*R*)-N-((*R*)-1-((3*S*,4*S*)-4-(4-chlorophenyl)-3,4-dihydroxy-3-methylpiperidin-1-yl)-3-methyl-1-

oxobutan-2-yl)-3,3-difluorocyclopentanecarboxamide (31.03 g, 65.6 mmol, 99 % yield).

¹H NMR (500 MHz, *DMSO-d*₆, rotameric) δ 8.11 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.34 (app t, 2H), 5.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.76 (m, 0.5H), 4.68-4.58 (m, 1.5H), 4.43 (br m, 0.5H), 4.09 (br d, 0.5H), 3.97 (br d, 0.5H), 3.50 (m, 1H), 3.35 (m, 3H), 3.00 (m, 2H), 2.31 (m, 0.5H), 2.32-1.94 (m, 6.5H), 1.77 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.92-0.83 (m, 6H), 0.74 (m, 3H); *m/z* = 473.2 (*M*+*H*)

UTILITY

[0070] In general, the compound of formula (I) has been shown to be a modulator of chemokine receptor activity. By displaying activity as a modulator of chemokine receptor activity, the compound of formula (I) is expected to be useful in the treatment of human diseases associated with chemokines and their cognate receptors.

Comparative Pharmacological Characteristics

[0071] Assays and data comparing the pharmacological and physiochemical characteristics of Compound 1 and compounds found in US2007/0208056A1 (corresponding to WO 2007/092681) is presented below.

[0072] The compound of the present invention (Compound 1) has been compared to other compounds that have been found to be useful inhibitors of CCR-1 activity, and found to be especially advantageous. For example, the surprising advantage over the other compounds is shown below in Tables 1 and 2.

Human CCR1 THP-1 Binding Assay

[0073] For radioligand competition studies, a final concentration of 1×10^5 THP-1 monocytic leukemia cells are combined with 100 μg of LS WGA PS beads (Amersham, Cat.#: RPNQ 0260) in 40 μL of assay buffer (RPMI 1640 without phenol red, 50 mM HEPES, 5 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 0.1% BSA). The THP-1 cell/bead mixture was added to each well of a 384-well assay plate (PerkinElmer, Cat. #:6007899) containing test compound in 3-fold serial dilution, with final concentrations ranging from 8 μM to 0.14 nM. A final concentration of 0.1 nM [¹²⁵I]-

MIP-1 α (PerkinElmer, Cat. # NEX298) in 20 μ L assay buffer was added to the reaction. Unlabeled MIP-1 α was added in excess to some wells to determine non-specific binding. Sealed assay plates were incubated at room temperature for 12 h then analyzed by LEADseekerTM.

5 [0074] The competition data of the test compound over a range of concentrations is plotted as percentage inhibition of radioligand specifically bound in the absence of test compound (percent of total signal). After correcting for non-specific binding, IC₅₀ values are determined. The IC₅₀ value is defined as the concentration of test compound needed to reduce [¹²⁵I]-MIP-1α specific binding by 50% and is calculated using the four parameter logistic equation to fit the normalized data. The K_i values are determined by application of the Cheng-Prusoff equation to the IC₅₀ values, where K_i = IC₅₀/(1 + ligand concentration/K_d). The K_d of [¹²⁵I]-MIP-1α in THP-1 cells is 0.1 nM. Each experiment was run in duplicate.

15 hERG Patch Clamp Assay

[0075] Whole-cell patch-clamp was used to directly measure hERG tail currents in HEK-293 cells stably expressing the cloned hERG potassium channel α subunit. Effects of compounds were calculated by measuring inhibition of peak tail current. Experiments were carried out using an aqueous buffer with pH 7.4 at room temperature. There was no protein in the assay buffer. The test concentrations reported are nominal free drug levels. Data is reported as percent inhibition at a fixed concentration.

Sodium and L-Type Calcium Channel Assays

25 **[0076]** Whole-cell patch-clamp was used to directly measure inward sodium currents in HEK-293 cells expressing the human cardiac sodium channel, SCN5A. After reach steady-state effect in the presence of drug, rate-dependence was assessed by stimulation at frequencies of 1Hz and 4Hz. Experiments were carried out using an aqueous buffer at pH 7.4 and at room temperature. There is no protein in the buffer

30 and drug concentrations reported are nominal free drug levels. Test article was evaluated up to 10 μ M (protein-free buffer). Rate-dependence of inhibition was

assessed by stimulation at frequencies of 1 Hz and 4 Hz. Data is reported as percent inhibition at a fixed concentration.

[0077] In addition to the potential for interaction with the L-type calcium channel, whole-cell patch-clamp was used to directly measure inward calcium currents in
5 HEK-293 cells stably expressing the cloned human cardiac L-type Ca channel ($\alpha 1C$) and its β subunit. Effects of compounds were calculated by measuring inhibition of peak current. Experiments were carried out using an aqueous buffer at pH 7.4 and at room temperature. There is no protein in the buffer and drug concentrations reported are nominal free drug levels. Data is reported as percent inhibition at a fixed
10 concentration.

Electrocardiography in Anesthetized Rabbits

[0078] A dose-response study of test compound was conducted in anesthetized rabbits to assess the cardiac electrophysiologic profile established in the cellular ion
15 channel assays.

[0079] Experiments were performed in propofol-fentanyl anesthetized closed-chest male rabbits. A body surface electrocardiogram (ECG) and an intra-cardiac His-bundle electrogram were continuously monitored and recorded during the studies, using a PoNeMah system and a Prucka electrophysiological recording system,
20 respectively. Test compound was prepared on the day of study in a vehicle of PEG400:ethanol:water (1:1:1) at a dosing concentration of 30 mg/mL. Test compound (n=3) or vehicle (n=3) was given intravenously over 5 minutes via an infusion pump at incremental doses of 3, 10 and 30 mg/kg. The interval between doses was 10 minutes, allowing for a 5-minute test agent infusion and a 5-minute rest period.
25 Blood was sampled at baseline (pre-drug infusion) and immediately at the end of each infusion. For the 30 mg/kg dose, additional blood samples were taken at 10, 20 and 30 minutes after the end of infusion.

[0080] PR interval, QRS duration and QT interval were averaged from a 1 minute ECG recording period at time of blood sampling. QT interval was corrected for heart
30 rate effects using both Fridericia (QTcf) and Van der Water (QTcv) formulae. AH and HV intervals, representing A-V node conduction and His-Purkinje conduction, respectively, were assessed by manual measurements from the His-bundle

electrogram. Data were expressed as percent change from pre-drug baseline (mean ± SEM) for PR, QRS, AH and HV intervals as well as delta change from the pre-drug infusion baseline (mean ± SEM) for QTc intervals. Changes of ≥ 10% in PR, QRS, and AH intervals, and 20% in HV interval, as well as >10 ms in QTc interval are considered significant based on experience with the model.

[0081] As shown below in Table 1, the *in vivo* data demonstrates the superior safety profile of Compound I. In particular, while showing a lower *in vitro* CCR1 Ki as compared to the other compounds, Compound I also had a No Observed Effect Level (NOEL) in the rabbit of 30 mg/kg. While the compound of Example 491 had a similar NOEL, it had a higher absolute QT prolongation as well as a lower free fraction of circulating drug relative to Compound I.

Table 1: In Vitro and In Vivo Cardiovascular Safety Profile

Assay	Compound I	EX# 491*	EX# 572*
CCR1 Ki (nM)	1.6	2.1	1.5
hERG channel, % inh	22% @ 30 µM	27% @ 30 µM	32% @ 30 µM
Na channel, % inh	21% @ 10 µM	13% @ 10 µM	25% @ 10 µM
Ca channel, % inh	29% @ 30 µM	22% @ 10 µM	19% @ 30 µM
Protein binding Human	68% (rabbit 54%)	95% (rabbit 94%)	84% (rabbit 87%)
Rabbit In Vivo EP Effect			
QTcf, delta	No effect	+17 ms	+22 ms
QT effect Dose Cmax: Total drug/Free drug	No effect up to 30 mg/kg 96/52 µM	30 mg/kg 138.5/5.5 µM	10 mg/kg 48.6/6.3 µM
NOEL dose, Cmax: Total drug/Free drug	30 mg/kg 96/52 µM	10 mg/kg 77/3.1 µM	Not identified <10 mg/kg <48.6/6.3 µM

(*)- Examples from US2007/0208056 as shown below:

containing 20% serum and 10% DMSO). The cell suspension is aliquoted into 15-mL polypropylene tubes, 5 mL per tube. Cells are slowly frozen by placing in a Styrofoam-insulated container at -80 °C overnight. Vials are transferred to an Ultracold (-140 °C) freezer after 24 hours for long-term storage.

- 5 [0085] Vials of cryopreserved cells are thawed rapidly in a warm water bath for five minutes. Cells are pooled and diluted to 50 mL in a 50-mL conical vial. The thawed cells are centrifuged at 1500 rpm for 5 minutes to collect the cells and the supernatant discarded. Cells are then resuspended in fresh Media II (DMEM containing 5% charcoal/dextran-treated FBS, 1% Penicillin/Streptomycin, 100 μ M
- 10 Non-essential Amino Acids, 1 mM Sodium Pyruvate, and 2 mM L-Glutamine), counted using the Guava Cell Counter, and diluted to 1.6×10^5 cells/ml in the same media.

- [0086] Fifty microliters of cell mixture is added to wells in columns 1-23 of white tissue-culture treated 384-well plates containing 0.25 μ L of test compound dissolved
- 15 in 100% DMSO. Fifty microliters of Media II is added to wells in column 24. The plates are incubated at 37°C (5% CO₂) for 24 hours, then 5 μ L of Alamar Blue reagent (Trek Diagnostics, Cat #00-100) is added to each well. Plates are then incubated an additional two hours at 37 °C, 5% CO₂ and then one hour at room temperature. Fluorescence is read at Ex525/Em598. After the fluorescence is
- 20 measured, 25 μ L of luciferase substrate (Steady-Glo, Promega) is added to each well. The plates are incubated for fifteen minutes at room temperature, after which the luminescence is read on a PheraStar (BMG Labtech) plate reader.

- Rifampicin (10 μ M), a well-known agonist of PXR, is included in each plate as an internal standard and positive control. The data is then expressed as percent control
- 25 (% CTRL), where the control signal is the signal from the 10 μ M rifampicin and the blank signal is that from the DMSO vehicle.

$$\%CTRL = ((\text{Compound signal} - \text{Blank signal})/(\text{Control signal} - \text{Blank signal})) * 100$$

- [0087] Compounds are tested at ten concentrations (2.5 nM - 50 μ M, 1:3 serial dilution). Assay results are reported as EC₅₀, the concentration of compound at which
- 30 50% of the maximal response is observed, and as YMAXOBS, the maximal response (highest percent CTRL) observed for that compound. The EC₅₀ is defined as the

concentration corresponding to half of the maximal response derived from the fitted 20-point curve as determined using a four-parameter logistic regression model. Additionally, compounds may also be reported as EC₂₀ or EC₆₀.

Data Analysis for HepG2 Cytotoxicity Assay

- 5 [0088] Compounds are tested at ten concentrations (2.5 nM - 50 μ M, 1:3 serial dilution). Assay results are reported as IC₅₀, defined as the concentration corresponding to 50 percent inhibition as derived from the fitted 20-point curve determined using a four-parameter logistic regression model.

In Vitro Metabolism Assays

Assay Conditions A:

- [0089] Test compound is received as a 3.5 mM stock solution in 100 percent DMSO. Compound is diluted to create a 50 μ M acetonitrile (ACN) solution
- 5 containing 1.4% DMSO, which is then used as a 100x stock for incubation with microsomes. Each compound is tested in duplicate separately in each of three species in the Metabolic Stability-Human, Rat, and Mouse assay suite or as individual species in the Metabolic Stability-Dog or Metabolic Stability-Monkey suites. Compound, NADPH and liver microsome solutions are combined for incubation in three steps:
- 10 152 μ L of liver microsome suspension, protein concentration of 1.1 mg/mL in 100 mM NaP_i, pH 7.4, 6.6 mM MgCl₂ buffer, is pre-warmed at 37°C.
- 1) 1.7 μ L of 50 μ M compound (98.6% ACN, 1.4% DMSO) is added to the same tube and pre-incubated at 37 °C for 5 minutes.
- 2) The reaction is initiated by the addition of 17 μ L of pre-warmed 10 mM NADPH
- 15 solution in 100 mM NaP_i, pH 7.4.
- 3) Reaction components are mixed well, and 75 μ L are immediately transferred into 150 μ l quench/stop solution (zero-time point, T₀). Reactions are incubated at 37°C for 10 minutes and then an additional 75 μ L aliquot is transferred into 150
- 20 μ L quench solution. Acetonitrile containing 100 μ M DMN (a UV standard for injection quality control), is used as the quench solution to terminate metabolic reactions.
- 4) Quenched mixtures are centrifuged at 1500 rpm (~500 X g) in an Allegra X-12 centrifuge, SX4750 rotor (Beckman Coulter Inc., Fullerton,CA) for fifteen minutes to pellet denatured microsomes. A volume of 90 μ L of supernatant
- 25 extract, containing the mixture of parent compound and its metabolites, is then transferred to a separate 96-well plate for UV-LC/MS-MS analysis to determine the per cent of parent compound that is remaining in the mixture.

Metabolic Stability Assay - Reaction Components	
Reaction Components	Final Concentration in the Metabolic Stability Assay

Metabolic Stability Assay - Reaction Components	
Compound (Substrate)	0.5 μ M
NaPi Buffer, pH 7.4	100 mM
DMSO	0.014%
Acetonitrile	0.986%
Microsomes (human, rat, mouse) (BD/Gentest)	1 mg/mL protein
NADPH	1.0 mM
MgCl ₂	6.66 mM
37° C Incubation time	0 minutes and 10 minutes
Quench/Stop Solution (ACN+100 μ M DMN)	150 μ L
Sample of Reaction	75 μ L
Sedimentation of Denatured Microsomes	15 minutes
UV-LC/MS analysis of supernatant	0.17 μ M

Assay Conditions B:

[0090] Test compound is received as 20 mM in DMSO. Compound is diluted to create a 300 μ M acetonitrile (ACN) solution containing 1.5% DMSO, which is then used as a 100x stock for incubation with microsomes. Each compound is tested in duplicate separately in each of three species in the Metabolic Stability-Human, Rat, Mouse assay suite or individual species in the Metabolic Stability-Dog or Metabolic Stability-Monkey suites. Compound, NADPH and liver microsome solutions are combined for incubation in three steps:

1. 450 μ L of liver microsome suspension, protein concentration of 1 mg/mL in 100 mM NaPi, pH 7.4, 6.6 mM MgCl₂ buffer, are pre-warmed at 37°C.
2. 5 μ L of 300 μ M compound (98.5% CAN, 1.5% DMSO) is added to the same tube.
3. The reaction is initiated by the addition of 50 μ L of pre-warmed 5 mM NADPH solution in 100 mM NaPi, pH 7.4.

[0091] Reaction components are mixed well and 150 μ L removed to quench/stop solution immediately for the zero-minute time point. Reactions are incubated at 37°C for 10 minutes and then an additional 150 μ L removed from incubation. Aliquots

removed are combined with 300 μ L ACN which contains 100 μ M DMN as a UV standard for detection.

Reaction Components	Final Concentration in the Metabolic Stability Assay
Compound (Substrate)	3 μ M
NaPi Buffer, pH 7.4	100 mM
DMSO	0.015%
ACN	0.985%
Microsomes (human, rat, mouse) (BD/Gentest)	1 mg/ml protein
NADPH	0.5 mM
MgCl ₂	6.66 mM
37° C Incubation time	0 minutes and 10 minutes
Quench/Stop Solution (ACN+100 μ M DMN)	300 μ L
Sample of Reaction	150 μ L
Sedimentation of Denatured Microsomes	15 minutes
UV-LC/MS analysis of supernatant-	1.0 μ M

- 5 [0092] Quenched mixtures are centrifuged at 1500 rpm (~500 X g) in an Allegra X-12 centrifuge, SX4750 rotor (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA) for fifteen minutes to pellet denatured microsomes. A volume of 110 μ L of supernatant extract, containing the mixture of parent compound and its metabolites, is then transferred to a separate 96-well plate for UV-LC/MS-MS analysis to determine the percent of parent
- 10 compound that is remaining in the mixture.

[0093] As shown below in Table 2, Compound 1 can also be positively differentiated through 2 critical parameters, PXR transactivation and human liver microsome stability.

15

[0094] PXR transactivation predicts potential drug-drug interactions. If a compound activates this receptor, other drugs may be metabolized quicker than normal leading to lower drug levels and reduced efficacy. This is clearly an unwanted characteristic in a compound that is being considered for development.

[0095] The in vitro screen indicates that Compound I is not a significant activator of this receptor relative to all but one of the compounds listed.

[0096] Finally, the compounds were tested in the human liver microsome stability assay which is a good predictor of *in vivo* clearance of a compound. For development purposes, compounds with less than 70% were dropped from further consideration.

[0097] Thus, the combination of the low risk of PXR transactivation along with the 100% of compound remaining in the human liver microsome metabolism assay shows that Compound I has superior pharmacological characteristics when compared with other known and structurally similar CCR-1 antagonists.

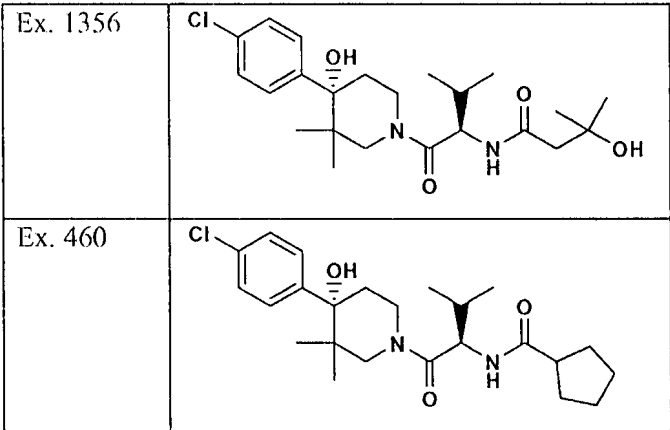
10

Table 2: PXR/Cyp 3A4 Induction potential and Metabolic Stability – In Vitro:

Example #*	CCR1 K _i (nM)	PXR EC ₅₀ (μM)	Human Liver Microsomal Metabolism % remaining (Assay Conditions)
Compound I	1.6	>50	96% (B)
#1356	3.7	1.83	100% (A)/ 100% (B)
#1083	2.6	1.9 (EC ₂₀)	13% (A)
#460	0.7	0.53	47% (A)/ 16% (B)
#466	2.6	1.12 (EC ₆₀)	67% (A)/ 33% (B)
#850	0.5	10.2 (EC ₆₀)	99% (A)
#897	2.1	>50 (EC ₆₀)	59% (A)

(*)- Examples from US2007/0208056 as shown below:

15



Ex. 466	
Ex. 850	
Ex. 897	
Ex. 1083	

[0098] Single-dose Pharmacokinetics in Rats

[0099] Male Sprague-Dawley rats were dosed with compound (N = 3 animals) in a solution orally or by IV infusion. Serial blood samples were collected for all studies from the jugular vein at various time points post dose (0.17 (or 0.25 for oral), 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8 and 24h, for example). Plasma samples were analyzed by LC-MS/MS.

[00100] Additional studies evaluating suspensions of crystalline drug substance in aqueous medium were performed as described above.

10 [00101] Single-dose Pharmacokinetics in Dogs

[00102] Male beagle dogs were dosed with compound (N = 3 animals) in a solution orally or by IV infusion. Serial blood samples were collected for all studies at various time points post dose (0.17 (or 0.25 for oral), 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8 and 24h, for example). Plasma samples were analyzed by LC-MS/MS.

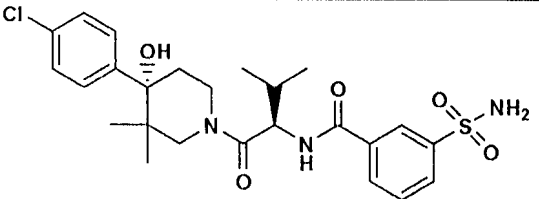
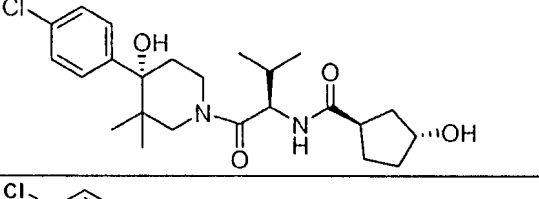
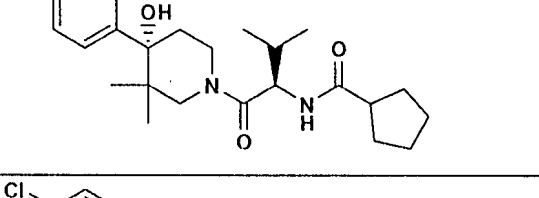
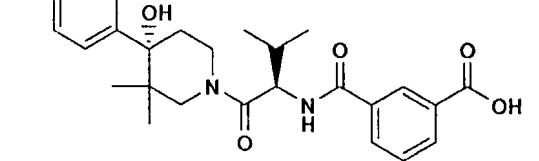
[00103] As shown below in Table 3, the *in vivo* pharmacokinetic profile demonstrates the superiority of Compound I in two different species. In particular, either solution or aqueous crystalline suspension in rats demonstrated a higher level of exposure relative to other compounds in the table. The advantage of this profile is the predicted superior performance of solid dosage formulations in the clinic. Additionally, in dogs, compound 1 shows a superior profile with respect to in vivo clearance (CL). Relative to the compared compounds, an 8-13-fold decrease is demonstrated. The combined superior performance of the suspension formulations and decreased clearance positively differentiates Compound 1.

10

[00104] Table 3: Pharmacokinetic Profile of Compound 1

	Compound I	EX# 491*	EX# 572*	EX#460	EX#463
Species	rat	rat	rat	rat	rat
Rat oral bioavailability when dosed as solution	43%	23%	37%	8%	9%
Relative bioavailability when dosed as a crystalline suspension	84%	0%	>90%	Not tested	Not tested
CL (mL/min/kg)	26	67	29	10	75
Species	dog	dog	dog		
dog oral bioavailability when dosed as solution	82	100	72	Not tested	Not tested
CL (mL/min/kg)	0.6	7.9	4.9		

(*)- Examples from US2007/0208056 as shown below:

Ex. 491	
Ex. 572	
Ex. 460	
Ex. 463	

[00105] Mammalian chemokine receptors provide a target for interfering with or promoting immune cell function in a mammal, such as a human. Compounds that

5 inhibit or promote chemokine receptor function are particularly useful for modulating immune cell function for therapeutic purposes.

[00106] Accordingly, the present invention is directed to a compound of formula (I) which is believed to be useful in the prevention and/or treatment of a wide variety of inflammatory, infectious, and immunoregulatory disorders and diseases, including

10 asthma and allergic diseases, infection by pathogenic microbes (which, by definition, includes viruses), as well as autoimmune pathologies such as the rheumatoid arthritis and arthrosclerosis.

[00107] For example, the instant compound which inhibits one or more functions of a mammalian chemokine receptor (e.g., a human chemokine receptor) may be

15 administered to inhibit (i.e., reduce or prevent) inflammation or infectious disease. As a result, one or more inflammatory process, such as leukocyte emigration, adhesion,

chemotaxis, exocytosis (e.g., of enzymes, histamine) or inflammatory mediator release, is inhibited.

[00108] Similarly, the instant compound which promotes one or more functions of the mammalian chemokine receptor (e.g., a human chemokine) as administered to
5 stimulate (induce or enhance) an immune or inflammatory response, such as leukocyte emigration, adhesion, chemotaxis, exocytosis (e.g., of enzymes, histamine) or inflammatory mediator release, resulting in the beneficial stimulation of inflammatory processes. For example, eosinophils can be recruited to combat
10 allergic and autoimmune diseases can also be contemplated for the instant compound which promotes one or more functions of the mammalian chemokine receptor if one contemplates the delivery of sufficient compound to cause the loss of receptor expression on cells through the induction of chemokine receptor internalization or the delivery of compound in a manner that results in the misdirection of the migration of
15 cells.

[00109] In addition to primates, such as humans, a variety of other mammals can be treated according to the method of the present invention. For instance, mammals, including but not limited to, cows, sheep, goats, horses, dogs, cats, guinea pigs, rats or other bovine, ovine, equine, canine, feline, rodent or murine species can be treated.
20 However, the method can also be practiced in other species, such as avian species. The subject treated in the methods above is a mammal, male or female, in whom modulation of chemokine receptor activity is desired. "Modulation" as used herein is intended to encompass antagonism, agonism, partial antagonism and/or partial agonism.

25 [00110] Diseases or conditions of human or other species which can be treated with inhibitors of chemokine receptor function, include, but are not limited to: inflammatory or allergic diseases and conditions, including respiratory allergic diseases such as asthma, allergic rhinitis, hypersensitivity lung diseases, hypersensitivity pneumonitis, eosinophilic cellulitis (e.g., Wells' syndrome),
30 eosinophilic pneumonias (e.g., Loeffler's syndrome, chronic eosinophilic pneumonia), eosinophilic fasciitis (e.g., Shulman's syndrome), delayed-type hypersensitivity, interstitial lung diseases (ILD) (e.g., idiopathic pulmonary fibrosis, or ILD associated

- with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, systemic sclerosis, Sjogren's syndrome, polymyositis or dermatomyositis); systemic anaphylaxis or hypersensitivity responses, drug allergies (e.g., to penicillin, cephalosporins), eosinophilia-myalgia syndrome due to the ingestion of contaminated
- 5 tryptophan, insect sting allergies; autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, myasthenia gravis, juvenile onset diabetes; glomerulonephritis, autoimmune thyroiditis, Behcet's disease; graft rejection (e.g., in transplantation), including allograft rejection or graft-versus-host disease; inflammatory bowel diseases, such as Crohn's disease and
- 10 ulcerative colitis; spondyloarthropathies; scleroderma; psoriasis (including T-cell mediated psoriasis) and inflammatory dermatoses such as an dermatitis, eczema, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis, urticaria; vasculitis (e.g., necrotizing, cutaneous, and hypersensitivity vasculitis); eosinophilic myositis, eosinophilic fasciitis; cancers with leukocyte infiltration of the skin or organs. Other diseases or
- 15 conditions in which undesirable inflammatory responses are to be inhibited can be treated, including, but not limited to, reperfusion injury, arthrosclerosis, certain hematological malignancies, cytokine-induced toxicity (e.g., septic shock, endotoxic shock), polymyositis, dermatomyositis. Infectious diseases or conditions of human or other species which can be treated with inhibitors of chemokine receptor function,
- 20 include, but are not limited to, HIV.
- [00111]** Diseases or conditions of humans or other species which can be treated with promoters of chemokine receptor function, include, but are not limited to: immunosuppression, such as that in individuals with immunodeficiency syndromes such as AIDS or other viral infections, individuals undergoing radiation therapy,
- 25 chemotherapy, therapy for autoimmune disease or drug therapy (e.g., corticosteroid therapy), which causes immunosuppression; immunosuppression due to congenital deficiency in receptor function or other causes; and infections diseases, such as parasitic diseases, including, but not limited to helminth infections, such as nematodes (round worms); (Trichuriasis, Enterobiasis, Ascariasis, Hookworm, Strongyloidiasis,
- 30 Trichinosis, filariasis); trematodes (flukes) (Schistosomiasis, Clonorchiasis), cestodes (tape worms) (Echinococcosis, Taeniasis saginata, Cysticercosis); visceral worms, visceral larva migraines (e.g., Toxocara), eosinophilic gastroenteritis (e.g., Anisaki

sp., *Phocanema* sp.), cutaneous larva migraines (*Ancylostoma braziliense*, *Ancylostoma caninum*). The compounds of the present invention are accordingly useful in the prevention and treatment of a wide variety of inflammatory, infectious and immunoregulatory disorders and diseases.

5 **[00112]** In addition, treatment of the aforementioned inflammatory, allergic and autoimmune diseases can also be contemplated for promoters of chemokine receptor function if one contemplates the delivery of sufficient compound to cause the loss of receptor expression on cells through the induction of chemokine receptor internalization or delivery of compound in a manner that results in the misdirection of
10 the migration of cells.

[00113] In another aspect, the instant invention may be used to evaluate the putative specific agonists or antagonists of a G protein coupled receptor. The present invention is directed to the use of the compound of formula (I) in the preparation and execution of screening assays for compounds that modulate the activity of chemokine
15 receptors. Furthermore, the compound of this invention is useful in establishing or determining the binding site of other compounds to chemokine receptors, e.g., by competitive inhibition or as a reference in an assay to compare its known activity to a compound with an unknown activity. When developing new assays or protocols, the compound according to the present invention could be used to test their effectiveness.
20 Specifically, such compound may be provided in a commercial kit, for example, for use in pharmaceutical research involving the aforementioned diseases. The compound of the instant invention is also useful for the evaluation of putative specific modulators of the chemokine receptors. In addition, one could utilize the compound of this invention to examine the specificity of G protein coupled receptors that are not
25 thought to be chemokine receptors, either by serving as examples of compounds which do not bind or as structural variants of compounds active on these receptors which may help define specific sites of interaction.

[00114] The compound of formula (I) is used to treat or prevent disorders selected from rheumatoid arthritis, osteoarthritis, septic shock, arthrosclerosis, aneurysm,
30 fever, cardiovascular effects, haemodynamic shock, sepsis syndrome, post ischemic reperfusion injury, malaria, Crohn's disease, inflammatory bowel diseases, mycobacterial infection, meningitis, psoriasis, congestive heart failure, fibrotic

- diseases, cachexia, graft rejection, autoimmune diseases, skin inflammatory diseases, multiple sclerosis, radiation damage, hyperoxic alveolar injury, HIV, HIV dementia, non-insulin dependent diabetes mellitus, asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, idiopathic pulmonary fibrosis, bullous pemphigoid, helminthic parasitic infections,
- 5 allergic colitis, eczema, conjunctivitis, transplantation, familial eosinophilia, eosinophilic cellulitis, eosinophilic pneumonias, eosinophilic fasciitis, eosinophilic gastroenteritis, drug induced eosinophilia, cystic fibrosis, Churg-Strauss syndrome, lymphoma, Hodgkin's disease, colonic carcinoma, Felty's syndrome, sarcoidosis, uveitis, Alzheimer, glomerulonephritis, and systemic lupus erythematosus.
- 10 **[00115]** In another aspect, the compound of formula (I) is used to treat or prevent inflammatory disorders selected from rheumatoid arthritis, osteoarthritis, arthrosclerosis, aneurysm, fever, cardiovascular effects, Crohn's disease, inflammatory bowel diseases, psoriasis, congestive heart failure, multiple sclerosis, autoimmune diseases, skin inflammatory diseases.
- 15 **[00116]** In another aspect, the compound is used to treat or prevent inflammatory disorders selected from rheumatoid arthritis, osteoarthritis, arthrosclerosis, Crohn's disease, inflammatory bowel diseases, and multiple sclerosis.
- [00117]** Combined therapy to prevent and treat inflammatory, infectious and immunoregulatory disorders and diseases, including asthma and allergic diseases, as
- 20 well as autoimmune pathologies such as rheumatoid arthritis and arthrosclerosis, and those pathologies noted above is illustrated by the combination of the compound of this invention and other compounds which are known for such utilities. For example, in the treatment or prevention of inflammation, the present compound may be used in conjunction with an anti-inflammatory or analgesic agent such as an opiate agonist, a
- 25 lipoygenase inhibitor, a cyclooxygenase-2 inhibitor, an interleukin inhibitor, such as an interleukin-1 inhibitor, a tumor necrosis factor inhibitor, an NMDA antagonist, an inhibitor of nitric oxide or an inhibitor of the synthesis of nitric oxide, a non-steroidal anti-inflammatory agent, a phosphodiesterase inhibitor, or a cytokine-suppressing anti-inflammatory agent, for example with a compound such as acetaminophen,
- 30 aspirin, codeine, fentanyl, ibuprofen, indomethacin, ketorolac, morphine, naproxen, phenacetin, piroxicam, a steroidal analgesic, sufentanyl, sunlindac, interferon alpha and the like. Similarly, the instant compound may be administered with a pain

reliever; a potentiator such as caffeine, an H₂-antagonist, simethicone, aluminum or magnesium hydroxide; a decongestant such as phenylephrine, phenylpropanolamine, pseudophedrine, oxymetazoline, ephinephrine, naphazoline, xylometazoline, propylhexedrine, or levodesoxy-ephedrine; and antitussive such as codeine,

5 hydrocodone, caramiphen, carbetapentane, or dexamethorphan; a diuretic; and a sedating or non-sedating antihistamine. Likewise, the compound of formula (I) may be used in combination with other drugs that are used in the treatment/prevention/suppression or amelioration of the diseases or conditions for which the compound of the present invention is useful. Such other drugs may be

10 administered, by a route and in an amount commonly used therefore, contemporaneously or sequentially with a compound of the present invention. When the compound of formula (I) is used contemporaneously with one or more other drugs, a pharmaceutical composition containing such other drugs in addition to the compound of formula (I) may be used. Accordingly, the pharmaceutical

15 compositions of the present invention include those that also contain one or more other active ingredients, in addition to the compound of formula (I).

[00118] Examples of other active ingredients that may be combined with the compound of the present invention, either administered separately or in the same pharmaceutical compositions, include, but are not limited to: (a) integrin antagonists

20 such as those for selectins, ICAMs and VLA-4; (b) steroids such as beclomethasone, methylprednisolone, betamethasone, prednisone, dexamethasone, and hydrocortisone; (c) immunosuppressants such as cyclosporin, tacrolimus, rapamycin and other FK-506 type immunosuppressants; (d) antihistamines (H₁-histamine antagonists) such as bromopheniramine, chlorpheniramine, dexchlorpheniramine, triprolidine, clemastine,

25 diphenhydramine, diphenylpyraline, triprolennamine, hydroxyzine, methdilazine, promethazine, trimeprazine, azatadine, cyproheptadine, antazoline, pheniramine pyrilamine, astemizole, terfenadine, loratadine, cetirizine, fexofenadine, descarboethoxyloratadine, and the like; (e) non-steroidal anti-asthmatics such as b₂-agonists (terbutaline, metaproterenol, fenoterol, isoetharine, albuteral, bitolterol, and pirbuterol), theophylline, cromolyn sodium, atropine, ipratropium bromide,

30 leukotriene antagonists (zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast, SKB-102,203), leukotriene biosynthesis inhibitors (zileuton, BAY-1005); (f) non-

steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) such as propionic acid derivatives (alminoprofen, benxaprofen, bucloxic acid, carprofen, fenbufen, fenoprofen, fluprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indoprofen, ketoprofen, mioprofen, naproxen, oxaprozin, piroprofen, pranoprofen, suprofen, tiaprofenic acid, and tioxaprofen), acetic acid derivatives (indomethacin, acemetacin, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, fenclozic acid, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetin, zidometacin, and zomepirac), fenamic acid derivatives (flufenamic acid, meclofenamic acid, mefenamic acid, niflumic acid and tolfenamic acid), biphenylcarboxylic acid derivatives (diflunisal and flufenisal), oxicams (isoxicam, piroxicam, sudoxicam and tenoxicam), salicylates (acetyl salicylic acid, sulfasalazine) and the pyrazolones (apazone, bezpiperylon, feprazone, mofebutazone, oxyphenbutazone, phenylbutazone); (g) cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors; (h) inhibitors of phosphodiesterase type IV (PDE-IV); (i) other antagonists of the chemokine receptors; (j) cholesterol lowering agents such as HMG-CoA reductase inhibitors (lovastatin, simvastatin and pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, and other statins), sequestrants (cholestyramine and colestipol), nicotinic acid, fenofibric acid derivatives (gemfibrozil, clofibrat, fenofibrate and benzaifibrate), and probucol; (k) anti-diabetic agents such as insulin, sulfonylureas, biguanides (metformin), α -glucosidase inhibitors (acarbose) and glitazones (troglitazone and pioglitazone); (l) preparations of interferons (interferon alpha-2a, interferon-2B, interferon alpha-N3, interferon beta-1a, interferon beta-1b, interferon gamma-1b); (m) antiviral compounds such as efavirenz, nevirapine, indinavir, ganciclovir, lamivudine, famciclovir, and zalcitabine; (n) other compound such as 5-aminosalicylic acid and prodrugs thereof, anti-metabolites such as azathioprine and 6-mercaptopurine, and cytotoxic cancer chemotherapeutic agents. The weight ratio of the compound of formula (I) to the second active ingredient may be varied and will depend upon the effective doses of each ingredient.

[00119] Generally, an effective dose of each will be used. Thus, for example, when the compound of formula (I) is combined with an NSAID the weight ratio of the compound of the present invention to the NSAID will generally range from about 1000:1 to about 1:1000, or alternatively from about 200:1 to about 1:200. Combinations of the compound of formula (I) and other active ingredients will

generally also be within the aforementioned range, but in each case, an effective dose of each active ingredient should be used.

- [00120] The compound is administered to a mammal in a therapeutically effective amount. By “therapeutically effective amount” it is meant an amount of the
5 compound of Formula I that, when administered alone or in combination with an additional therapeutic agent to a mammal, is effective to prevent or ameliorate the thromboembolic disease condition or the progression of the disease.

DOSAGE AND FORMULATION

- 10 [00121] The compound of this invention can be administered in such oral dosage forms as tablets, capsules (each of which includes sustained release or timed release formulations), pills, powders, granules, elixirs, tinctures, suspensions, syrups, and emulsions. It may also be administered in intravenous (bolus or infusion), intraperitoneal, subcutaneous, or intramuscular form, all using dosage forms well
15 known to those of ordinary skill in the pharmaceutical arts. It can be administered alone, but generally will be administered with a pharmaceutical carrier selected on the basis of the chosen route of administration and standard pharmaceutical practice.

- [00122] The dosage regimen for the compound of the present invention will, of course, vary depending upon known factors, such as the pharmacodynamic
20 characteristics of the particular agent and its mode and route of administration; the species, age, sex, health, medical condition, and weight of the recipient; the nature and extent of the symptoms; the kind of concurrent treatment; the frequency of treatment; the route of administration, the renal and hepatic function of the patient, and the effect desired. A physician or veterinarian can determine and prescribe the
25 effective amount of the drug required to prevent, counter, or arrest the progress of the thromboembolic disorder.

- [00123] By way of general guidance, the daily oral dosage of each active ingredient, when used for the indicated effects, will range between about 0.001 to 1000 mg/kg of body weight, or between about 0.01 to 100 mg/kg of body weight per
30 day, or alternatively, between about 1.0 to 20 mg/kg/day. Intravenously, the doses will range from about 1 to about 10 mg/kg/minute during a constant rate infusion. The compound of this invention may be administered in a single daily dose, or the

total daily dosage may be administered in divided doses of two, three, or four times daily.

[00124] The compound of this invention can be administered in intranasal form via topical use of suitable intranasal vehicles, or via transdermal routes, using transdermal skin patches. When administered in the form of a transdermal delivery system, the dosage administration will, of course, be continuous rather than intermittent throughout the dosage regimen.

[00125] The compound is typically administered in admixture with suitable pharmaceutical diluents, excipients, or carriers (collectively referred to herein as pharmaceutical carriers) suitably selected with respect to the intended form of administration, that is, oral tablets, capsules, elixirs, syrups and the like, and consistent with conventional pharmaceutical practices.

[00126] For instance, for oral administration in the form of a tablet or capsule, the active drug component can be combined with an oral, non-toxic, pharmaceutically acceptable, inert carrier such as lactose, starch, sucrose, glucose, methyl cellulose, magnesium stearate, dicalcium phosphate, calcium sulfate, mannitol, sorbitol and the like; for oral administration in liquid form, the oral drug components can be combined with any oral, non-toxic, pharmaceutically acceptable inert carrier such as ethanol, glycerol, water, and the like. Moreover, when desired or necessary, suitable binders, lubricants, disintegrating agents, and coloring agents can also be incorporated into the mixture. Suitable binders include starch, gelatin, natural sugars such as glucose or beta-lactose, corn sweeteners, natural and synthetic gums such as acacia, tragacanth, or sodium alginate, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol, waxes, and the like. Lubricants used in these dosage forms include sodium oleate, sodium stearate, magnesium stearate, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride, and the like. Disintegrators include, without limitation, starch, methyl cellulose, agar, bentonite, xanthan gum, and the like.

[00127] The compound of the present invention can also be administered in the form of liposome delivery systems, such as small unilamellar vesicles, large unilamellar vesicles, and multilamellar vesicles. Liposomes can be formed from a variety of phospholipids, such as cholesterol, stearylamine, or phosphatidylcholines.

- [00128] The compound of the present invention may also be coupled with soluble polymers as targetable drug carriers. Such polymers can include polyvinylpyrrolidone, pyran copolymer, polyhydroxypropylmethacrylamide-phenol, polyhydroxyethylaspartamidephenol, or polyethyleneoxide-polylysine substituted with palmitoyl residues. Furthermore, the compounds of the present invention may be coupled to a class of biodegradable polymers useful in achieving controlled release of a drug, for example, polylactic acid, polyglycolic acid, copolymers of polylactic and polyglycolic acid, polyepsilon caprolactone, polyhydroxy butyric acid, polyorthoesters, polyacetals, polydihydropyrans, polycyanoacylates, and crosslinked or amphipathic block copolymers of hydrogels.
- [00129] Dosage forms (pharmaceutical compositions) suitable for administration may contain from about 1 milligram to about 100 milligrams of active ingredient per dosage unit. In these pharmaceutical compositions the active ingredient will ordinarily be present in an amount of about 0.5-95% by weight based on the total weight of the composition.
- [00130] Gelatin capsules may contain the active ingredient and powdered carriers, such as lactose, starch, cellulose derivatives, magnesium stearate, stearic acid, and the like. Similar diluents can be used to make compressed tablets. Both tablets and capsules can be manufactured as sustained release products to provide for continuous release of medication over a period of hours. Compressed tablets can be sugar coated or film coated to mask any unpleasant taste and protect the tablet from the atmosphere, or enteric coated for selective disintegration in the gastrointestinal tract.
- [00131] Liquid dosage forms for oral administration can contain coloring and flavoring to increase patient acceptance.
- [00132] In general, water, a suitable oil, saline, aqueous dextrose (glucose), and related sugar solutions and glycols such as propylene glycol or polyethylene glycols are suitable carriers for parenteral solutions. Solutions for parenteral administration may contain a water soluble salt of the active ingredient, suitable stabilizing agents, and if necessary, buffer substances. Antioxidizing agents such as sodium bisulfite, sodium sulfite, or ascorbic acid, either alone or combined, are suitable stabilizing agents. Also used are citric acid and its salts and sodium EDTA. In addition,

parenteral solutions can contain preservatives, such as benzalkonium chloride, methyl- or propyl-paraben, and chlorobutanol.

[00133] Suitable pharmaceutical carriers are described in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, a standard reference text in this field.

[00134] Representative useful pharmaceutical dosage-forms for administration of the compounds of this invention can be illustrated as follows:

Capsules

10 [00135] A large number of unit capsules can be prepared by filling standard two-piece hard gelatin capsules each with 100 milligrams of powdered active ingredient, 150 milligrams of lactose, 50 milligrams of cellulose, and 6 milligrams magnesium stearate.

15 Soft Gelatin Capsules

[00136] A mixture of active ingredient in a digestible oil such as soybean oil, cottonseed oil or olive oil may be prepared and injected by means of a positive displacement pump into gelatin to form soft gelatin capsules containing 100 milligrams of the active ingredient. The capsules should be washed and dried.

20

Tablets

[00137] Tablets may be prepared by conventional procedures so that the dosage unit is 100 milligrams of active ingredient, 0.2 milligrams of colloidal silicon dioxide, 5 milligrams of magnesium stearate, 275 milligrams of microcrystalline cellulose, 11 milligrams of starch and 98.8 milligrams of lactose. Appropriate coatings may be applied to increase palatability or delay absorption.

25

Injectable

[00138] A parenteral composition suitable for administration by injection may be prepared by stirring 1.5% by weight of active ingredient in 10% by volume propylene glycol and water. The solution should be made isotonic with sodium chloride and sterilized.

30

Suspension

[00139] An aqueous suspension can be prepared for oral administration so that each 5 mL contain 100 mg of finely divided active ingredient, 200 mg of sodium
5 carboxymethyl cellulose, 5 mg of sodium benzoate, 1.0 g of sorbitol solution, U.S.P., and 0.025 mL of vanillin.

[00140] Where the compound of this invention is combined with other anticoagulant agents, for example, a daily dosage may be about 0.1 to 100 milligrams of the compound of Formula I and about 1 to 7.5 milligrams of the second
10 anticoagulant, per kilogram of patient body weight. For a tablet dosage form, the compound of this invention generally may be present in an amount of about 5 to 10 milligrams per dosage unit, and the second anti-coagulant in an amount of about 1 to 5 milligrams per dosage unit.

[00141] Where two or more of the foregoing second therapeutic agents are
15 administered with the compound of Formula I, generally the amount of each component in a typical daily dosage and typical dosage form may be reduced relative to the usual dosage of the agent when administered alone, in view of the additive or synergistic effect of the therapeutic agents when administered in combination. Particularly when provided as a single dosage unit, the potential exists for a chemical
20 interaction between the combined active ingredients. For this reason, when the compound of Formula I and a second therapeutic agent are combined in a single dosage unit they are formulated such that although the active ingredients are combined in a single dosage unit, the physical contact between the active ingredients is minimized (that is, reduced). For example, one active ingredient may be enteric
25 coated. By enteric coating one of the active ingredients, it is possible not only to minimize the contact between the combined active ingredients, but also, it is possible to control the release of one of these components in the gastrointestinal tract such that one of these components is not released in the stomach but rather is released in the intestines. One of the active ingredients may also be coated with a material which
30 effects a sustained-release throughout the gastrointestinal tract and also serves to minimize physical contact between the combined active ingredients. Furthermore, the sustained-released component can be additionally enteric coated such that the release

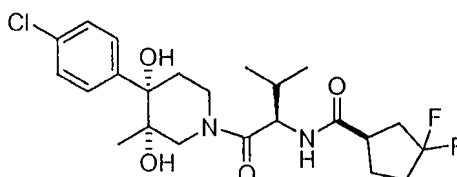
of this component occurs only in the intestine. Still another approach would involve the formulation of a combination product in which the one component is coated with a sustained and/or enteric release polymer, and the other component is also coated with a polymer such as a low-viscosity grade of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) or other appropriate materials as known in the art, in order to further separate the active components. The polymer coating serves to form an additional barrier to interaction with the other component.

[00142] These as well as other ways of minimizing contact between the components of combination products of the present invention, whether administered in a single dosage form or administered in separate forms but at the same time by the same manner, will be readily apparent to those skilled in the art.

[00143] While the invention has been described in detail and with reference to specific embodiments thereof, it will be apparent to one skilled in the art that various changes and modifications can be made therein without departing from the spirit and scope thereof.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of Formula (I):



(I)

or a stereoisomer or pharmaceutically acceptable salt form thereof.

2. A pharmaceutical composition comprised of a pharmaceutically acceptable carrier and a therapeutically effective amount of the compound of claim 1.

3. A method for modulation of chemokine or chemokine receptor activity comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of the compound of claim 1.

4. The method of claim 3, wherein the chemokine or chemokine receptor activity is CCR-1 or CCR-1 receptor activity.

5. A method for treating a disorder comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of the compound of claim 1;

wherein said disorder is selected from the group consisting of osteoarthritis, aneurysm, fever, cardiovascular effects, Crohn's disease, congestive heart failure, autoimmune diseases, HIV-infection, HIV-associated dementia, psoriasis, idiopathic pulmonary fibrosis, transplant arteriosclerosis, physically- or chemically-induced brain trauma, neuropathic pain, inflammatory bowel disease, alveolitis, ulcerative colitis, systemic lupus erythematosus, nephrotoxic serum nephritis, glomerulonephritis, asthma, multiple sclerosis, arthrosclerosis, rheumatoid arthritis, restenosis, organ transplantation, multiple myeloma, colorectal cancer, hepatocellular cancer and other cancers.

6. A method for treating inflammatory diseases comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of the compound of claim 1.
- 5 7. A method for preparing a medicament for the treatment of osteoarthritis, aneurysm, fever, cardiovascular effects, Crohn's disease, congestive heart failure, autoimmune diseases, HIV-infection, HIV-associated dementia, psoriasis, idiopathic pulmonary fibrosis, transplant arteriosclerosis, physically- or chemically-induced brain trauma, neuropathic pain, inflammatory bowel disease, 10 alveolitis, ulcerative colitis, systemic lupus erythematosus, nephrotoxic serum nephritis, glomerulonephritis, asthma, multiple sclerosis, arthrosclerosis, or rheumatoid arthritis comprising formulating the compound of claim 1.
8. A method for treating a patient in need of therapy comprising 15 administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of claim 1.
9. A method for modulation of chemokine or chemokine receptor activity comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective 20 amount of a composition of claim 2.
10. A method for modulation of CCR-1 receptor activity comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a composition of claim 2. 25
11. A method for treating a disorder comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a composition of claim 2, wherein said disorder is selected from the group consisting of osteoarthritis, aneurysm, fever, cardiovascular effects, Crohn's disease, congestive heart failure, 30 autoimmune diseases, HIV-infection, HIV-associated dementia, psoriasis, idiopathic pulmonary fibrosis, transplant arteriosclerosis, physically- or chemically-induced brain trauma, neuropathic pain, inflammatory bowel disease, alveolitis, ulcerative

colitis, systemic lupus erythematosus, nephrotoxic serum nephritis, glomerulonephritis, asthma, multiple sclerosis, arthrosclerosis, rheumatoid arthritis, restenosis, organ transplantation, multiple myeloma, colorectal cancer, hepatocellular cancer and other cancers.

5

12. A method for treating inflammatory diseases comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a composition of claim 2.

10

13. A method for preparing a medicament for the treatment of osteoarthritis, aneurysm, fever, cardiovascular effects, Crohn's disease, congestive heart failure, autoimmune diseases, HIV-infection, HIV-associated dementia, psoriasis, idiopathic pulmonary fibrosis, transplant arteriosclerosis, physically- or chemically-induced brain trauma, neuropathic pain, inflammatory bowel disease, alveolitis, ulcerative colitis, systemic lupus erythematosus, nephrotoxic serum nephritis, glomerulonephritis, asthma, multiple sclerosis, arthrosclerosis, or rheumatoid arthritis comprising formulating a composition of claim 2 into a useful pharmaceutical dosage-form.

15

20

14. A method for treating a patient in need of therapy comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a composition of claim 2.

COMPUESTO DE PIPERIDINILO COMO MODULADOR DE LA ACTIVIDAD DE
RECEPTOR DE QUIMIOCINAS

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere, en general, a un
compuesto de piperidinilo que es un modulador de la actividad
del receptor de quimiocinas, a composiciones farmacéuticas
que contienen el compuesto y a métodos de uso del compuesto
como agente para el tratamiento y prevención de enfermedades
10 inflamatorias, enfermedades alérgicas y autoinmunitarias y,
en particular, artritis reumatoide y rechazo de transplantes.

Antecedentes de la Invención

Las quimiocinas son citocinas quimiotácticas de un peso
molecular de 6-15 kDa, que son liberadas por una amplia
15 variedad de células para atraer y activar, entre otros tipos
celulares, monocitos, macrófagos, linfocitos T y B,
eosinófilos, basófilos y neutrófilos. Hay dos clases
principales de quimiocinas, CXC y CC, en función de si las
primeras dos cisteínas en la secuencia de aminoácidos están
20 separadas por un solo aminoácido (CXC) o si están adyacentes
(CC). Las quimiocinas CXC, tales como la interleucina-8 (IL-
8), la proteína activadora de neutrófilos 2 (NAP-2) y la
proteína de activación estimuladora del crecimiento del
melanoma (MGSA, por sus siglas en inglés), son quimiotácticas
25 principalmente para neutrófilos y linfocitos T, mientras que

las quimiocinas CC, tales como RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , las proteínas quimiotácticas de monocitos (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4 y MCP-5) y las eotaxinas (1 y 2) son quimiotácticas para, entre otros tipos celulares, macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, células dendríticas y basófilos.

Las quimiocinas se unen a receptores específicos de la superficie de las células que pertenecen a la familia de las proteínas con siete dominios transmembrana acopladas a proteína G, que se denominan "receptores de quimiocinas". Al unirse a sus ligandos afines, los receptores de quimiocinas transducen una señal intracelular a través de las proteínas G triméricas, lo que da como resultado, entre otras respuestas, un rápido incremento de la concentración de calcio intracelular, cambios en la forma de la célula, incrementos de la expresión de las moléculas de adhesión celular, desgranulación y estimulación de la migración celular. Al menos, existen diez receptores de quimiocinas que se unen o responden a las quimiocinas CC con los siguientes patrones característicos: CCR-1 (o "CKR-1" o "CC-CKR-1") [MIP-1 α , MCP-3, MCP-4, RANTES] CCR-2A y CCR-2B (o "CKR-2A"/"CKR-2B" o "CC-CKR-2A"/"CC-CKR-2B") [MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MCP-5]; CCR-3 (o "CKR-3" o "CC-CKR-3") [eotaxina-1, eotaxina-2, RANTES, MCP-3, MCP-4]; CCR-4 (o "CKR-4" o "CC-CKR-4") [TARC, MDC]; CCR-5 (o "CKR-5" o "CC-CKR-5") [MIP-1 α , RANTES, MIP-1 β]; CCR-6 (o "CKR-6" o "CC-CKR-6") [LARC]; CCR-7 (o "CKR-7" o "CC-

CKR-7") [ELC]; CCR-8 (o "CKR-8" o "CC-CKR-8") [I-309]; CCR-10 (o "CKR-10" o "CC-CKR-10") [MCP-1, MCP-3]; y CCR-11 [MCP-1, MCP-2, y MCP-4].

Además de los receptores de quimiocinas en mamíferos, se ha demostrado que los citomegalovirus, herpesvirus y poxvirus de mamíferos expresan, en células infectadas, proteínas con las propiedades de unión de los receptores de quimiocinas. Las quimiocinas CC humanas, tales como RANTES y MCP-3, pueden producir una rápida movilización del calcio a través de estos receptores codificados en los virus. La expresión del receptor puede permitir la aparición de infecciones al permitir la destrucción de la vigilancia del sistema inmunitario normal y la respuesta a la infección. De forma adicional, los receptores de quimiocinas humanas, tales como CXCR4, CCR2, CCR3, CCR5 y CCR8, pueden actuar como co-receptores para la infección de células de mamífero por microbios como, por ejemplo, los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Se cree que las quimiocinas y sus receptores afines son mediadores importantes de enfermedades y trastornos inflamatorios, infecciosos e inmunorreguladores, que incluyen asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide y aterosclerosis (recopilado en: Carter, P.H., *Current Opinion in Chemical Biology* 2002, 6, 510; Trivedi et al., *Ann.*

Reports Med. Chem. 2000, 35, 191; Saunders y col., *Drug Disc. Today* 1999, 4, 80; Premack et al., *Nature Medicine* 1996, 2, 1174). Por ejemplo, la quimiocina proteína inflamatoria de macrófagos 1 (MIP-1 α) y su receptor, receptor de quimiocinas CC 1 (CCR-1), desempeñan un papel crucial en la atracción de leucocitos a sitios de inflamación y en la activación posterior de estas células. Cuando la quimiocina MIP-1 α se une a CCR-1, induce un rápido incremento de la concentración de calcio intracelular, un incremento de la expresión de las moléculas de adhesión celular, la desgranulación celular y la estimulación de la migración de leucocitos.

Además, la demostración de las propiedades quimiotácticas de MIP-1 α en seres humanos se ha proporcionado experimentalmente. Cuando se inyectó por vía intradérmica MIP-1 α a sujetos humanos, éstos experimentaron una rápida y significativa entrada de leucocitos en el lugar de la inyección (Brummet, M.E., *J. Immun.* 2000, 164, 3392-3401).

Se sabe que los niveles de MIP-1 α están elevados en el líquido sinovial y la sangre de pacientes con artritis reumatoide. Además, en varios estudios se ha demostrado el potencial valor terapéutico del antagonismo de la interacción MIP-1 α /CCR1 en el tratamiento de la artritis reumatoide.

Cabe destacar que CCR-1 es también el receptor de las quimiocinas RANTES, MCP-3, HCC-1, Lkn-1/HCC-2, HCC-4 y MPIF-1 (Carter, P.H., *Curr. Opin Chem. Bio.* 2002, 6, 510-525). Dado

que se supone que el compuesto nuevo de fórmula (I) descrito en el presente documento es antagonista de MIP-1 α al unirse al receptor CCR-1, es posible que este compuesto también sea un antagonista eficaz de las acciones del ligando mencionado anteriormente mediadas por el CCR-1. De acuerdo con esto, cuando en el presente documento se hace referencia a "antagonismo de MIP-1 α ", debe suponerse que es equivalente a "antagonismo de la estimulación por quimiocinas de CCR-1".

Recientemente, una serie de grupos ha descrito el desarrollo de antagonistas de molécula pequeña de MIP-1 α (revisado en: Carson, K.G. y col., *Ann. Reports Med. Chem.* 2004, 39, 149-158).

Sumario de la Invención

De acuerdo con esto, la presente invención proporciona un compuesto de piperidinilo que es antagonista o agonista/antagonista parcial de MIP-1 α o de la actividad del receptor CCR-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona un método para tratar la artritis reumatoide y el rechazo de transplantes, que

comprende administrar a un huésped que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención o de una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

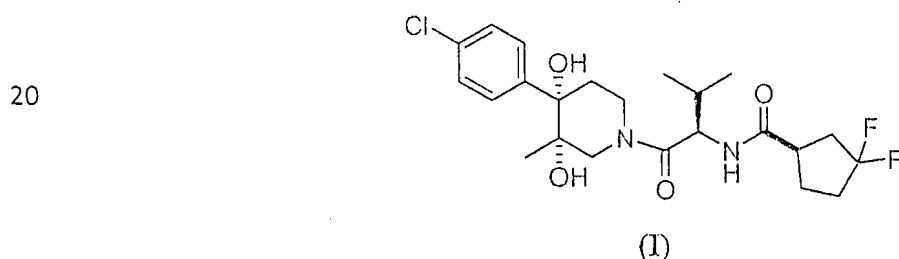
5 La presente invención proporciona un método para tratar enfermedades inflamatorias, que comprende administrar a un huésped que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención o de una forma de sal farmacéuticamente aceptable
10 de los mismos.

La presente invención proporciona un compuesto para uso en terapia.

La presente invención proporciona el uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de
15 enfermedades inflamatorias.

Descripción Detallada de la Invención

En una modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 La presente invención proporciona un compuesto que tiene

un perfil inesperadamente ventajoso en comparación con los inhibidores conocidos de la actividad del CCR-1, por ejemplo los compuestos descritos en la patente de US N° 7,601,844, y cedida al solicitante. Más preferiblemente, el compuesto
5 exhibe un perfil farmacocinético superior y otras propiedades que lo convierten en un candidato atractivo para el desarrollo clínico. De acuerdo con esto, son estas inesperadas propiedades por sí solas y/o combinadas las que hacen que el compuesto de fórmula (I) sea deseable para uso
10 como agente farmacéutico.

En otra modalidad, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

15 En otra modalidad, la presente invención está dirigida a un método para la modulación de quimiocinas o de la actividad de receptor de quimiocinas, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

20 En otra modalidad, la presente invención está dirigida a un método para la modulación de la actividad del receptor CCR-1, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

25 En otra modalidad, la presente invención está dirigida a

un método para la modulación de la actividad de MIP-1 α , MCP-3, MCP-4, RANTES, preferiblemente la modulación de la actividad de MIP-1 α , que está mediada por el receptor CCR-1, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una
5 cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

En otra modalidad, la presente invención está dirigida a un método para tratar trastornos, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente
10 eficaz de un compuesto de fórmula (I), en el que el trastorno se selecciona de osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunitarias, infección por VIH, demencia asociada con el VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar
15 idiopática, arteriosclerosis por transplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, dolor neuropático, enfermedad intestinal inflamatoria, alveolitis, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, nefritis sérica nefrotóxica, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, artrosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis, transplante
20 de órganos, artritis psoriásica, mieloma múltiple, alergias, tales como desgranulación de células de la piel y mastocitos en la conjuntiva del ojo, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, osteoporosis, fibrosis renal y otros cánceres.
25 Preferiblemente, la invención está dirigida a un método de

tratar la enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, mieloma múltiple, alergias, tales como la desgranulación de células de la piel y mastocitos en la conjuntiva del ojo, carcinoma hepatocelular, osteoporosis o fibrosis renal.

En otra modalidad, la presente invención está dirigida a un método para tratar enfermedades inflamatorias, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

En otra modalidad, la presente invención está dirigida a un método para tratar enfermedades inflamatorias, por ejemplo enfermedades inflamatorias que están mediadas, al menos parcialmente, por el CCR-1, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

En otra modalidad, la presente invención está dirigida a un método para la modulación de la actividad de CCR-1, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

En otra modalidad, la presente invención está dirigida al uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno, el trastorno

es seleccionado de osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunitarias, infección por VIH, demencia asociada con el VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis por trasplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, dolor neuropático, enfermedad intestinal inflamatoria, alveolitis, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, nefritis sérica nefrotóxica, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, artrosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis, trasplante de órganos, artritis psoriásica, mieloma múltiple, alergias, tales como desgranulación de células de la piel y mastocitos en la conjuntiva del ojo, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, osteoporosis, fibrosis renal y otros cánceres.

Preferiblemente, la presente invención está dirigida al uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, mieloma múltiple, alergias, tales como la desgranulación de células de la piel y mastocitos en la conjuntiva del ojo, carcinoma hepatocelular, osteoporosis o fibrosis renal.

En otra modalidad, la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I) para uso en terapia.

En otra modalidad, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más ingredientes activos.

En otra modalidad, la presente invención está dirigida a un método para la modulación de quimiocinas o de la actividad de receptor de quimiocinas, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica constituida por un compuesto de fórmula (I) y uno o más ingredientes activos.

En otra modalidad, la presente invención está dirigida a un método para la modulación de la actividad del receptor CCR-1, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica constituida por un compuesto de fórmula (I) y uno o más ingredientes activos.

En otra modalidad más, la presente invención está dirigida a un método para la modulación de la actividad de MIP-1 α , MCP-3, MCP-4 o RANTES, preferiblemente la modulación de la actividad de MIP-1 α , que está mediada por el receptor CCR-1, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica constituida por un compuesto de fórmula (I) y uno o más principios activos.

En otra modalidad, la presente invención está dirigida a un método para tratar un trastorno, que comprende administrar

a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica constituida por un compuesto de fórmula (I) y uno o más ingredientes activos, en el que el trastorno se selecciona de osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunitarias, infección por VIH, demencia asociada con el VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis por transplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, dolor neuropático, enfermedad intestinal inflamatoria, alveolitis, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, nefritis sérica nefrotóxica, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, artrosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis, transplante de órganos, artritis psoriásica, mieloma múltiple, alergias, tales como desgranulación de células de piel y mastocitos en la conjuntiva del ojo, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, osteoporosis, fibrosis renal y otros cánceres, preferiblemente enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria, lupus eritematosos sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo desgranulación de la piel y mastocitos en la conjuntiva del ojo, carcinoma hepatocelular, osteoporosis y fibrosis renal.

En otra modalidad más, la presente invención está

66

dirigida a un método para tratar enfermedades inflamatorias, preferiblemente enfermedades inflamatorias que están mediadas, al menos parcialmente, por el CCR-1, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad
5 terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica constituida por un compuesto de fórmula (I) y uno o más ingredientes activos.

En otra modalidad, la presente invención está dirigida a un método para la modulación de la actividad de CCR-1, que
10 comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica constituida por un compuesto de fórmula (I) y uno o más ingredientes activos..

En otra modalidad, la presente invención está dirigida
15 al uso de una composición farmacéutica constituida por un compuesto de fórmula (I) y uno o más ingredientes activos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno, en el que el trastorno se selecciona de osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares,
20 enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunitarias, infección por VIH, demencia asociada con el VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis por transplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, dolor neuropático, enfermedad
25 intestinal inflamatoria, alveolitis, colitis ulcerosa, lupus

eritematoso sistémico, nefritis sérica nefrotóxica, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, artrosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis, transplante de órganos, artritis psoriásica, mieloma múltiple, alergias, tales como
5 desgranulación de células de la piel y mastocitos en la conjuntiva del ojo, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, osteoporosis, fibrosis renal y otros cánceres, preferiblemente enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria, lupus eritematosos sistémico,
10 esclerosis múltiple, artritis reumatoide, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo desgranulación de la piel y mastocitos en la conjuntiva del ojo, carcinoma hepatocelular, osteoporosis y fibrosis renal.

En todavía otra modalidad más, la presente invención
15 está dirigida al uso de una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más ingredientes activos en terapia.

La invención puede estar incorporada en otras formas específicas sin desviarse del espíritu o las características
20 esenciales de la misma. La presente invención también abarca todas las combinaciones de aspectos alternativos de la invención indicada en el presente documento. Se entiende que todas y cada una de las modalidades de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra modalidad para
25 describir modalidades adicionales de la presente invención.

Además, todos los elementos de una modalidad se pueden combinar con todos y cada uno de los elementos de cualquiera de las modalidades para describir modalidades adicionales.

DEFINICIONES

5 El compuesto descrito en el presente documento puede tener centros asimétricos. El compuesto de la presente invención que contiene un átomo sustituido asimétricamente puede aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. En el arte previo se sabe bien cómo preparar formas ópticamente
10 activas, tal como mediante resolución de formas racémicas o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares pueden también estar presentes en los compuestos descritos en el presente documento y todos
15 estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se han descrito isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y se pueden aislar como mezcla de isómeros o como formas isoméricas distintas. Se pretenden todas las formas quirales, diastereoméricas,
20 racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica específica.

Un enantiómero de un compuesto de Fórmula I puede mostrar una actividad superior en comparación con el otro.
25 Por tanto, todas las estereoquímicas se consideran una parte

de la presente invención. Cuando sea necesario se puede conseguir la separación del material racémico mediante HPLC usando una columna quiral o mediante resolución usando un agente de resolución conocido para una persona experimentada en la técnica.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para hacer referencia a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del firme juicio médico, apropiados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una razonable proporción de beneficios/riesgos.

Como se usa en la presente descripción, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados del compuesto descrito en los que el compuesto parental se modifica preparando sales ácidas o básicas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos, tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por

ejemplo, las sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares,; y las sales preparadas a partir de ácidos
5 orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico,
10 etanodisulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, las sales se pueden
15 preparar mediante la reacción del ácido libre o las formas básicas de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. En *Remington's
20 Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, pág. 1418, la descripción de la cual se incorpora en el presente documento por referencia, se presentan listas de sales apropiadas.

25 Las referencias se incorporan en el presente documento

por referencia.

Además, el compuesto de fórmula (I), después de su preparación, preferiblemente se aísla y purifica para obtener una composición que contenga una cantidad en peso igual o superior al 99 % del compuesto de fórmula (I) (compuesto I "sustancialmente puro"), que después se usa o formula como se ha descrito aquí. Tales compuestos "sustancialmente puros" de fórmula (I) también se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

Se contemplan todos los estereoisómeros del compuesto de la presente invención, bien en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. El compuesto de la presente invención puede tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono, incluido uno de cualquiera de los sustituyentes R, y/o exhibir polimorfismo. En consecuencia, el compuesto de fórmula I puede existir en formas enantioméricas o diastereoméricas, en mezclas de ambas. Los métodos para preparación pueden usar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos diastereoméricos o enantioméricos, se pueden separar por métodos convencionales, por ejemplo cromatográficos o cristalización fraccionada.

"Compuesto estable" y "estructura estable" significa que indica un compuesto que es lo suficientemente sólido como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil

a partir de una mezcla de reacción y la formulación en un agente terapéutico eficaz. En la presente invención se pretende expresar compuestos estables.

Con "cantidad terapéuticamente eficaz" se pretende
5 incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros principios activos eficaces para inhibir MIP-1 α o eficaces para tratar o
10 prevenir enfermedades inflamatorias.

Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubren el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) prevenir que se produzca el estado de enfermedad en un mamífero,
15 en particular cuando el mamífero está predispuesto a sufrir el estado de enfermedad pero todavía no se le ha diagnosticado: (b) inhibir el estado de enfermedad, es decir detener su desarrollo; y/o (c) aliviar el estado de enfermedad, en este caso producir la regresión del estado de enfermedad.

20

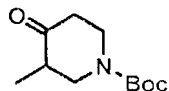
SÍNTESIS

El compuesto de fórmula I se preparó como se muestra en el Ejemplo, esquema de reacción y descripciones del mismo que figuran más adelante, así como los procedimientos pertinentes publicados en la literatura que puede usar una persona
25 experimentada en la técnica. Ejemplos de reactivos y

procedimientos para estas reacciones aparecen en el presente documento a continuación.

Paso 1: 3-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

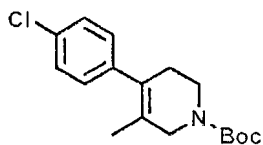
5



Una mezcla de 1-bencil-3-metilpiperidin-4-ona (11.4 g, 56.1 mmoles), Boc-anhídrido (14.32 ml, 61.7 mmoles) y 10 % de paladio sobre carbón (0.597 g, 5.61 mmoles) en etanol (100 ml) se desgasificó al vacío y en nitrógeno, después, se
10 hidrogenó a 0.3 mPa (50 psi) durante 4 horas a temperatura ambiente. El catalizador se eliminó mediante filtración, se enjuagó con metanol y el filtrado combinado y los enjuagues se concentraron al vacío. El residuo se purificó en una
15 columna de gel de sílice de 330 g, eluyendo a 100 ml/min con un gradiente de acetato de etilo/hexanos, dando 3-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (11.66 g, 54.7 mmoles, rendimiento del 97 %) como un aceite, que solidificó durante reposo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.15 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.79 (br m, 1H), 2.52-2.38 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.01 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); m/z = 158.2 ($\text{M}-\text{tBu}$) $^+$.
20

Paso 2: 4-(4-clorofenil)-3-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo

25



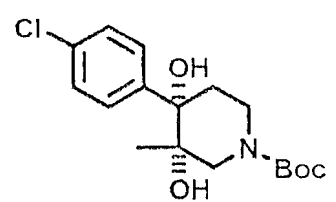
Una solución de 1-bromo-4-clorobenceno (21.87 g, 114 mmoles) en THF anhidro (250 ml) se enfrió hasta -78°C y se trató, gota a gota, con n-butil-litio (43.5 ml, 109 mmoles, 1.6 M en hexanos). La mezcla se agitó a -78°C durante 45 minutos, tiempo durante el cual se observó un precipitado, después, la suspensión espesa se trató, gota a gota, con una solución de 3-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (11.6 g, 54.5 mmoles) en THF anhidro (50 ml). La reacción se agitó a -78°C durante 2 horas, después se dejó calentar lentamente hasta -20°C y se detuvo con cloruro amónico saturado. Se separaron las capas y la fase orgánica se concentró al vacío. La fase acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo (300 ml) y la fase orgánica se combinó con el residuo de la fase orgánica original. La mezcla se lavó 3 veces con agua y una vez con salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se digirió en hexanos en ebullición (200 ml) durante 1 hora y, después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los sólidos se recolectaron mediante filtración, se enjuagaron con una cantidad pequeña de hexanos calientes y se secaron al vacío para producir 4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (13.96 g, 42.8 mmoles, rendimiento del 79 %) como un polvo. m/z = 252.2 (M-tBuO)⁺.

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, el compuesto 4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4.3 g, 13.2 mmoles) se trató con HCl concentrado (25 ml, 300 mmoles). La mezcla se agitó a 5 temperatura ambiente hasta que cesó la espumación energética y se observó una mezcla heterogénea sin agitación. La mezcla se calentó a reflujo durante 19 horas, durante las cuales se observó una solución transparente.

La mezcla de reacción se concentró al vacío y el 10 residuo se concentró dos veces en tolueno para eliminar el HCl residual. El residuo se suspendió en THF (50 ML) y se agregó Boc-anhídrido (3.00 ml, 12.9 mmoles), seguido de trietilamina (5.52 ml, 40 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la 15 mezcla se concentró al vacío y el residuo se suspendió en acetato de etilo (150 ml). La mezcla heterogénea se lavó con HCl 1N (3 x), una vez con agua y una vez con salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío, para producir 4-(4-clorofenil)-3-metil-5,6- 20 dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (4.3 g) como un aceite. RMN de ^1H (400 MHz, MeOD_4) δ 7.34 (m, 2H), 7.14 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 3.87 (s ancho, 2H), 3.58 (s ancho, 2H), 2.33 (m, 2H), (1.58 (s, 3H), 1.48 (s, 9H); m/z (ESI+) = 252.1 (M - *terc*-Bu) $^+$.

25 Paso 3: 4-(4-clorofenil)-3,4-dihidroxi-3-metilpiperidin-

1-carboxilato de (3S,4S)-*terc*-butilo



5

Una solución de 4-(4-clorofenil)-3-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (2.2 g, 7.15 mmoles) en 50 % de *terc*-butanol/agua (50 ml) se enfrió hasta 5°C y se trató con metanosulfonamida (0.680 g, 7.15 mmoles) y

10 AD-Mix alfa (11 g, 7.15 mmoles). La suspensión resultante se agitó a 5°C durante 4 horas, después se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. Después, la mezcla se enfrió hasta 5°C y se trató con sulfito de sodio sólido y la mezcla se agitó durante 1 hora,

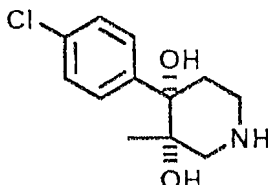
15 durante la cual se observó una solución transparente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x), después, las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se

20 purificó mediante MPLC en una columna de gel de sílice de 120 g, eluyendo a 85 ml/min con un 25 %, después 30 %, después 35 % de acetato de etilo/hexanos, para producir 4-(4-clorofenil)-3,4-dihidroxi-3-metilpiperidin-1-carboxilato de (3S,4S)-*terc*-butilo (2.1 g, 5.53 mmoles, rendimiento del 77

25 %) como un aceite. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD₄) δ 7.53 (d, J=8.8

Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.05 (d ancho, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.48 (ddd, $J=12.7$, 4.8 Hz, 1H), 1.65 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.92 (s, 3H); m/z (ESI+) = 342.1 (M + H)⁺, 286.1 (M - *terc*-Bu)⁺.

5 Paso 4: Clorhidrato de (3*S*,4*S*)-4-(4-clorofenil)-3-metilpiperidin-3,4-diol



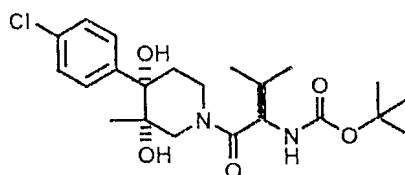
10

Una solución de 4-(4-clorofenil)-3,4-dihidroxi-3-metilpiperidin-1-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*terc*-butilo (2.08 g, 6.08 mmoles) en HCl 4M en dioxano (30.4 ml, 122 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se concentró al vacío, después se concentró en cloruro de metileno (3 x) para eliminar el HCl residual, para producir clorhidrato de (3*S*,4*S*)-4-(4-clorofenil)-3-metilpiperidin-3,4-diol (1.7 g, 6.11 mmoles, rendimiento del 100 %) como un polvo. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD₄) δ 7.55 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.05 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 2.71 (ddd, $J=13.2$, 4.8 Hz, 1H), 1.97 (dt, $J=14.5$, 3.1 Hz, 1H), 1.08 (s, 3H); m/z (ES+) = 242.1 (M+H)⁺.

20 Paso 5: (*R*)-1-((3*S*,4*S*)-4-(4-clorofenil)-3,4-dihidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de

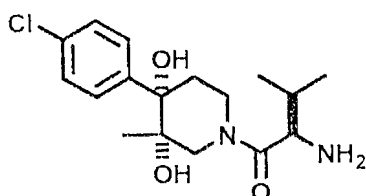
25

terc-butilo



5 A una mezcla de (3S,4S)-4-(4-clorofenil)-3-metilpiperidin-3,4-diol (91 g, 376 mmoles), Boc-D-Valina (83.1 g, 382 mmoles), HOBt (69.2 g, 452 mmoles), EDC (87 g, 452 mmoles) en CH₂Cl₂ (800 ml) y DMF (80 ml) se agregó DIPEA (132 ml, 753 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se
10 agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa de EtOAc se lavó con HCl 1N, NaHCO₃ saturado acuoso y salmuera, para dar el producto bruto (180 g, pureza del ~80 %), que se usó
15 directamente en la siguiente transformación.

Paso 6: (3S,4S)-4-(4-clorofenil)-3-metil-1-D-valil-3,4-piperidindiol

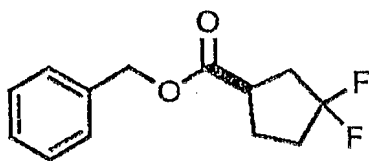


20

Una solución de (R)-1-((3S,4S)-4-(4-clorofenil)-3,4-dihidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de terc-butilo (0.150 kg, 0.34 moles) y HCl (408
25 ml, 1.02 moles, 2.5 M) en EtOH (18 ml) se agitó a 60°C

durante 2 horas. El disolvente se eliminó después dando un aceite al que se agregó EtOAz (1 l) y TEA (2 moles). La solución de dos capas se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y el producto precipitó como un sólido (70 g, pureza de 98 %). Una recrystalización adicional en MeOH aumentó la pureza al 99.8 %. Se recuperaron 11 g adicionales de los licores madre, proporcionando (3S,4S)-4-(4-clorofenil)-3-metil-1-D-valil-3,4-piperidindiol (81 g, rendimiento del 70 %) como un sólido. RMN de ^1H (400 MHz, MeOD_4 , rotamérico) δ 7.54 (n, 2H), 7.31 (m, 2H), 4.53 (m, 0.5H), 4.27 (dd, $J=12.4$, 1.2 Hz, 0.5H), 3.93 (br d, 0.5H), 3.70 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.69 (m, 1.5H), 3.14 (m, 1H), 2.49 (ddd, $J=13.9$, 4.8 Hz, 1H), 1.96-1.71 (m, 2H), 1.07-0.89 (m, 9H); $m/z = 341.12$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

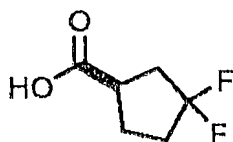
Paso 7: (R)-3,3-difluorociclopentanocarboxilato de bencilo



Se disolvió (R)-3-oxociclopentanocarboxilato de bencilo (62.8 g, 288 mmoles) en diclorometano (220 ml) y se enfrió hasta 10°C con un baño de hielo. A esta mezcla se agregó trifluoruro de (dietilamino)azufre (86 ml, 647 mmoles) y la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de la temperatura ambiente durante la adición. Después de calentar hasta temperatura ambiente, la solución se calentó a 40°C

durante 12 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, dando una solución negra. La solución resultante se enfrió con un hielo seco/MeOH y se inactivó con MeOH (30 ml). Después, la mezcla se vertió en un vaso de precipitados de 4 l enfriado con hielo seco/MeOH y, lentamente, se agregó una solución acuosa de NaHCO_3 + Na_2CO_3 para ajustar a un pH 5-7. El producto se extrajo con DCM y se concentró la capa orgánica, dando un líquido (> 80 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con EtOAc/hexanos (gradiente 0-10 %, 15 minutos) dando 44 g de 3,3-difluorociclopentanocarboxilato de (R)-bencilo como un líquido. RMN de ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.23 (m, 5H), 3.05 (m, 1H), 2.34-2.45 (m, 2H), 2.01-2.16 (m, 4H), m/z = 263.2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

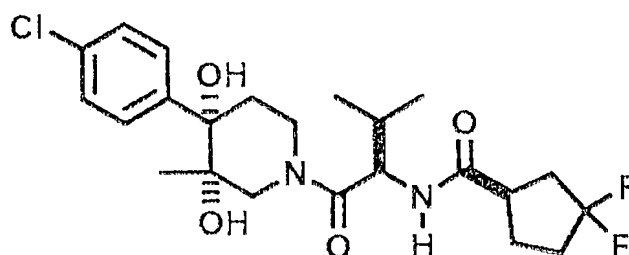
Etapa 8: Ácido (R)-3,3-difluorociclopentanocarboxílico



El compuesto (R)-3,3-difluorociclopentanocarboxilato de bencilo (13 g, 54.1 μmoles) se disolvió en MeOH (200 ml) a temperatura ambiente con agitación, después se agregó LiOH 0.5M (216 ml, 108 μmoles). Después de agitar durante 2 horas, se agregó agua a la mezcla de reacción y se concentró para eliminar los disolventes volátiles. La capa acuosa se enjuagó con Et_2O (2x), después se acidificó hasta pH 3 con HCl 1N. La

capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron, dando ácido (R)-3,3-difluorociclopentanocarboxílico (6.58 g, 43.8 mmoles, 5 rendimiento del 81 %) como un aceite. RMN de ^1H (MeOD_3 , 400 MHz) δ 3.03 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 1.95-2.20 (m, 4H); m/z = 149.2 (M-H).

Paso 9: (R)-N-((R)-1-((3S,4S)-4-(4-clorofenil)-3,4-dihidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3,3-difluorociclopentano



15

A una mezcla de (R)-2-amino-1-((3S,4S)-4-(4-clorofenil)-3,4-dihidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (22.49 g, 66.0 mmoles), ácido (R)-3,3-difluorociclopentanocarboxílico (10.21 g, 68.0 mmoles) en 20 CH_2Cl_2 (300 ml) y DMF (75 ml) se agregó HOBT (12.50 g, 82 mmoles), EDC (15.65 g, 82 mmoles) y base de Hunig (23.76 ml, 136 mmoles). La reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, después se concentró para eliminar el CH_2Cl_2 . Se agregó acetato de etilo y la capa orgánica se lavó 25 dos veces con HCl 1N, dos veces con carbonato de sodio

saturado y tres veces con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró dando un sólido vítreo, que se recrystalizó en CH₃CN, dando (R)-N-((R)-1-((3S,4S)-4-(4-clorofenil)-3,4-dihidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3,3-difluorociclopentanocarboxamida (31.03 g, 65.6 mmoles, rendimiento del 99 %).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, rotamérico) δ 8.11 (m 1H), 7.55 (m, 2H), 7.34 (t ap., 2H), 5.29 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.76 (m, 0.5H), 4.68-4.58 (m, 1.5H), 4.43 (m ancho, 0.5H), 4.09 (d ancho, 0.5H), 3.97 (d ancho, 0.5H), 3.50 (m, 1H), 3.35 (m, 3H), 3.00 (m, 2H), 2.31 (m, 0.5H), 2.32-1.94 (m, 6.5H), 1.77 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.92-0.83 (m, 6H), 0.74 (m, 3H); m/z = 473.2 (M+H)

UTILIDAD

En general, el compuesto de fórmula (I) ha mostrado ser un modulador de la actividad del receptor de quimiocinas. Al exhibir actividad como modulador de la actividad del receptor de quimiocinas, cabe esperar que el compuesto de fórmula (I) sea útil en el tratamiento de enfermedades humanas asociadas con las quimiocinas y sus receptores afines.

Características farmacológicas comparativas

A continuación se presentan ensayos y datos de comparación de las características farmacológicas y fisicoquímicas del compuesto 1 y los compuestos que se encuentran en el documento US2007/0208056A1 (correspondiente

al compuesto WO 2007/092681).

El compuesto de la presente invención (Compuesto 1) se ha comparado con otros compuestos que se ha descubierto que son inhibidores útiles de la actividad de CCR-1, y se ha descubierto que son especialmente ventajosos. Por ejemplo, la sorprendente ventaja sobre los otros compuestos se muestra más adelante en las Tablas 1 y 2.

Ensayo de unión de THP-1 al CCR1 humano

Para los estudios de competición con radioligando se combinan células THP-1 de leucemia monocítica a una concentración final de 1×10^5 con 100 μg de perlas LS WGA PS (Amersham, n° de cat. RPNQ 0260) en 40 μl de solución amortiguadora de ensayo (RPMI 1640 sin rojo fenol, HEPES 50 mM, MgCl_2 5 mM, CaCl_2 1 mM, 0.1 % de BSA). La mezcla de células THP-1/perlas se agregó a cada pozo de una placa de ensayo de 384 pozos (PerkinElmer, n° cat.: 6007899) que contiene el compuesto de prueba en una dilución seriada x 3, con concentraciones finales que varían de 8 μM a 0.14 nM. Una concentración final de [^{125}I]-MIP-1 α 0.1 nM (PerkinElmer, n1 cat. NEX298) en 20 μl de solución amortiguadora de ensayo se agregó a la reacción. Se agregó un exceso de MIP-1 α a algunos pozos para determinar la unión inespecífica. Las placas de ensayo selladas se incubaron a temperatura ambiente durante 12 horas, después se analizaron mediante LEADseeker™.

Los datos de la competición del compuesto de prueba en un intervalo de concentraciones se representó en forma de porcentaje de inhibición del radioligando unido específicamente en ausencia del compuesto de prueba (porcentaje de la señal total). Después de corregir la unión inespecífica se determinaron los valores de CI_{50} . El valor de la CI_{50} se define como la concentración del compuesto de prueba necesario para reducir la unión específica de [^{125}I]-MIP-1 α al 50 % y se calculó usando la ecuación logística de cuatro parámetros para ajustar los datos normalizados. Los valores de K_i se determinaron mediante la aplicación de la ecuación de Cheng-Prusoff a los valores de CI_{50} , en la que $K_i = CI_{50} / (1 + \text{concentración del ligando} / K_d)$. La K_d de [^{125}I]-MIP-1 α en células THP-1 es 0.1 nM. Cada experimento se realizó por duplicado.

Ensayo de fijación de membrana con hERG

Se usó una fijación de membrana de células enteras para medir directamente las corrientes de cola de hERG en células HEK-293 que expresan de forma estable la subunidad α del canal de potasio Herg clonada. Los efectos de los compuestos se calcularon midiendo la inhibición de la corriente de cola máxima. Los experimentos se llevaron a cabo usando una solución amortiguadora acuosa con pH 7.4 a temperatura ambiente. En la solución amortiguadora de ensayo no había proteína. Las concentraciones de prueba

notificadas fueron niveles nominales de fármaco libre. Los datos se indicaron como el porcentaje de inhibición a una concentración fija.

Ensayos de los canales de sodio y de calcio de tipo L

5 Se usó una fijación de membrana de células enteras para medir directamente las corrientes de entrada de sodio en células HEK-293 que expresan el canal de sodio cardíaco humano, SCN5A. Después de alcanzar el efecto estacionario en presencia del fármaco, se evaluó la dependencia de la
10 velocidad mediante estimulación a frecuencias de 1Hz y 4 Hz. Los experimentos se llevaron a cabo usando una solución amortiguadora acuosa con pH 7.4 a temperatura ambiente. No había proteína en la solución amortiguadora y las concentraciones de fármaco notificadas fueron niveles
15 nominales de fármaco libre. El artículo de prueba se evaluó hasta 10 μ M (solución amortiguadora sin proteína). La dependencia de la velocidad de la inhibición se evaluó mediante estimulación a frecuencias de 1 Hz y 4 Hz. Los datos se indicaron como el porcentaje de inhibición a una
20 concentración fija.

Además del potencial de interacción con los canales de calcio de tipo L, se usó la fijación de membrana de células enteras para medir directamente las corrientes de entrada de calcio en células HEK-293 que expresan de forma estable el
25 canal de Ca de tipo L cardíaco humano clonado ($\alpha 1C$) y su

subunidad β . Los efectos de los compuestos se calcularon midiendo la inhibición de la corriente máxima. Los experimentos se llevaron a cabo usando una solución amortiguadora acuosa con pH 7.4 a temperatura ambiente. No
5 había proteína en la solución amortiguadora y las concentraciones de fármaco notificadas fueron niveles nominales de fármaco libre. Los datos se indicaron como el porcentaje de inhibición a una concentración fija.

Electrocardiografía en conejos anestesiados

10 Se realizó un estudio de dosis-respuesta del compuesto de prueba en conejos anestesiados para evaluar el perfil electrofisiológico cardíaco establecido en los ensayos de canales iónicos celulares.

Los experimentos se realizaron en conejos macho con el
15 tórax cerrado anestesiados con propofol-fentanilo. Durante los estudios se monitorizó y registró continuamente un electrocardiograma de la superficie corporal (ECG) y un electrograma intracardíaco del haz de His, usando un sistema PoNeMah y un sistema de registro electrofisiológico de
20 Prucka, respectivamente. El compuesto de prueba se preparó el día del estudio en un vehículo de PEG400:etanol:agua (1:1:1) a una concentración de dosis de 30 mg/ml. El compuesto de prueba (n= 3) o vehículo (n= 3) se administró por vía intravenosa durante 5 minutos a
25 través de una bomba de infusión a dosis crecientes de 3,

10 y 30 mg/kg. El intervalo entre dosis fue de 10 minutos, dejando una infusión de 5 minutos del agente de prueba y un periodo de descanso de 5 minutos. Se obtuvo sangre en el momento basal (antes de la infusión del fármaco) e inmediatamente al final de cada infusión. Para la dosis de 30 mg/kg se extrajeron muestras de sangre adicionales a 10, 20 y 30 minutos después de finalizar la infusión.

Se realizó el promedio del intervalo PR, la duración del QRS y el intervalo QT de un periodo de registro ECF de 1 minuto en el momento de la obtención de la muestra de sangre. El intervalo QT se corrigió para los efectos de la frecuencia cardíaca usando las fórmulas de Fridericia (QTcf) y de Van der Water (QTcv). Los intervalos AH y HV, que representan la conducción del nodo A-V y la conducción de His-Purkinje, respectivamente, se evaluaron mediante mediciones naturales del electrograma del haz de His. Los datos se expresaron en forma del porcentaje de cambio con respecto al valor basal antes del fármaco (media $\pm$ SEM) para los intervalos PR, QRS, AH y HV, así como el cambio delta con respecto al valor basal previo a la infusión del fármaco (media $\pm$ SEM) para los intervalos QTc. Los cambios $\geq$ 10 % en los intervalos PR, QRS y AH y del 20 % en el intervalo HV, así como >10 ms en el intervalo QTc se consideran significativos en función de la experiencia con el modelo.

Como se muestra a continuación en la Tabla 1, los datos

in vivo demuestran el perfil de seguridad mayor del Compuesto I. En particular, al tiempo que muestra una K_i de CCR1 *In Vitro* menor que los otros compuestos, el Compuesto I también presentó un nivel de efectos adversos no observados (NOEL, por sus siglas en inglés) en conejos de 30 mg/kg. Aunque el compuesto del Ejemplo 491 tenía un NOEL similar, presentó una prolongación del QT absoluto mayor, así como una fracción de fármaco circulante menor que el Compuesto I.

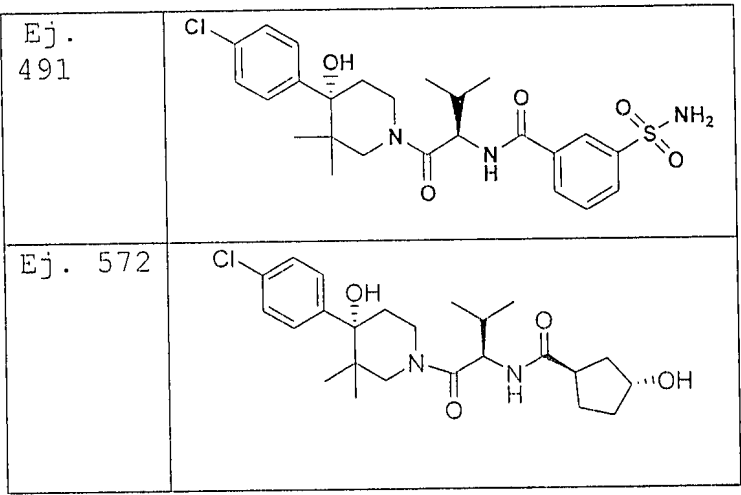
Tabla 1: Perfil de seguridad cardiovascular *In Vitro* e *In Vivo*

Ensayo	Compuesto I	Ej. N° 491*	Ej. N° 572*
CCR1 K_i (nM)	1.6	2.1	1.5
Canal hERG, % inh.	22 % a 30 μ M	27 % a 30 μ M	32 % a 30 μ M
Canal de Na, % inh.	21 % a 10 μ M	13 % a 10 μ M	25 % a 10 μ M
Canal de Ca, % inh.	29 % a 30 μ M	22 % a 10 μ M	19 % a 30 μ M
Unión de proteínas humanos	68 % (conejo 54 %)	95 % (conejo 94 %)	84 % (conejo 87 %)
Efecto EP en conejos <i>in vivo</i>			
QTcf, delta	Sin efectos	+17 ms	+22 ms
Efecto QT	Sin efecto		
Dosis	hasta	30 mg/kg	10 mg/kg
C _{máx} : Fármaco total/Fármaco libre	30 mg/kg 96/52 μ M	138.5/5.5 μ M	48.6/6.3 μ M
Dosis NOEL, C _{máx} : Fármaco total/Fármaco libre	30 mg/kg 96/52 μ M	10 mg/kg 77/3.1 μ M	No identificado <10 mg/kg <48.6/6.3 μ M

(*)- Ejemplos del documento US2007/0208056 como se muestran a

continuación:

5



10

Ensayo de transactivación de PXR

15

20

25

El medio de cultivo celular usado fue DMEM. La lipofectamina 2000, PBS, el suero bovino fetal inactivado con calor (FBS, por sus siglas en inglés), la tripsina-EDTA (0.25 %) y la penicilina-estreptomicina se adquirieron en GIBCO/Invitrogen (Carlsbad, CA). El suero bovino fetal (FBS) tratado con carbón/dextrano se adquirió en Hyclone (Logan, UT). Las células HepG2 se obtuvieron en la ATCC (Manassas, VA). El PXR-pcDNA3 humano y el indicador luciferasa que contiene el promotor CYP3A4, CYP3A-Luc, se generaron en Bristol-Myers Squibb. Las placas de 384 pozos de cultivo tisular (CT) blancas se adquirieron en Perkin Elmer (Boston, MA). El sustrato luciferasa (Steady-Glo) se adquirió en Promega (Madison, WI). Los compuestos control rifampicina, mifepristona y sulfinpirazona se adquirieron en Sigma (St. Louis, MO).

El cultivo de las células HepG2 se realizó en matraces T175 usando medio DMEM que contiene 10 % de FBS. La mezcla de transfección contiene 1 µg/ml del ADN del plásmido PXR-pcDNA, 20 µg/ml del ADN del plásmido Cyp3A-Luc, 90 µl/ml de lipofectamina 2000 y medio sin suero. Después de incubar a temperatura ambiente durante 20 minutos, la mezcla de transfección (1 ml por matraz) se aplicó a las células en medio fresco (20 ml por matraz) y los matraces se incubaron a 37°C (5 % de CO₂) durante la noche.

10 Las células de cada matraz se lavaron con PBS y se agregaron 2 ml de tripsina-EDTA (0.25 %) y se incubaron durante cinco minutos a 37°C, 5 % de CO₂. A continuación, los matraces se golpearon energicamente para romper todos los agregados celulares. Después de la adición de 8 ml de DMEM
15 que contiene 5 % de FBS tratado con carbón activo/dextrano, toda la mezcla se transfirió a tubos cónicos. Después, las células se centrifugaron a 1000 rpm durante 5 minutos. Los sedimentos celulares se resuspendieron hasta un recuento final de $\sim 7 \times 10^6$ células/ml en medio de congelación (DMEM
20 que contiene 20 % de suero y 10 % de DMSO). La suspensión celular se distribuyó en alícuotas en tubos de polipropileno de 15 ml, 5 ml por tubo. Las células se congelaron lentamente introduciéndolas en un contenedor aislado con Styrofoam a -80°C. Los viales se transfirieron a un congelador ultrafrío
25 (-140°C) después de 24 horas para almacenamiento prolongado.

Los viales de células crioconservadas se descongelaron rápidamente en un baño de agua caliente durante 5 minutos. Las células se combinaron y diluyeron hasta 50 ml en un vial cónico de 50 ml. Las células descongeladas se centrifugaron a 1500 rpm durante 5 minutos para recoger las células y se desechó el sobrenadante. Después, las células se resuspendieron en medio fresco II (DMEM que contiene 5 % de FBS tratado con carbón activo/dextrano, 1 % de penicilina/estreptomicina, aminoácidos no esenciales 100 µM, piruvato de sodio 1 mM y L-glutamina 2 mM), se contaron usando el contador Guava Cell Counter y se diluyeron a 1.6×10^5 células/ml en el mismo medio.

Se agregaron a los pozos cincuenta microlitros de la mezcla celular en las columnas 1-23 de placas de 384 pozos de histocultivo blancas que contienen 0.25 µl del compuesto de prueba disuelto en DMSO 100 %. A los pozos de la columna 24 se agregaron cincuenta microlitros del medio II. Las placas se incubaron a 37°C (5 % de CO₂) durante 24 horas, después se agregaron a cada pozo 5 µl de reactivo Alamar Blue (Trek Diagnostics, n° de cat. 00-100). Después, las placas se incubaron dos horas adicionales a 37°C, 5 % de CO₂ y, después, una hora a temperatura ambiente. La fluorescencia se leyó a Ex525/Em598. Después de medir la fluorescencia, a cada pozo se agregaron 25 µl de sustrato luciferasa (Steady-Glo, Promega). Las placas se incubaron durante quince minutos a

temperatura ambiente, después de los cuales se leyó la luminiscencia en un lector de placas PheraStar (BMG Labtech).

En cada placa se incluyó rifampicina (10 μ M), un conocido agonista de PXR, como patrón interno y control positivo. Después, los datos se expresaron como porcentaje control (% CTRL), en el que la señal de control es la señal de la rifampicina 10 μ y la señal blanco es la del vehículo DMSO.

$$\% \text{ CTRL} = ((\text{señal del compuesto} - \text{señal blanco}) / (\text{señal control} - \text{señal blanco})) * 100$$

Los compuestos se analizaron a diez concentraciones (2.5 nM - 50 μ M, dilución seriada 1:3). Los resultados del ensayo se notificaron como la CE_{50} , la concentración del compuesto a la cual se observa el 50 % de la respuesta máxima, y como Y_{MAXOBS} , la respuesta máxima (porcentaje CTRL más alto) observada para el compuesto. La CE_{50} se define como la concentración correspondiente a la mitad de la respuesta máxima derivada de la curva de 20 puntos ajustada según se determina usando un modelo de regresión logístico de cuatro parámetros. De forma adicional, los compuestos también se pueden notificar como CE_{20} o CE_{60} .

Análisis de datos para el ensayo de citotoxicidad de HepG2

Los compuestos se analizaron a diez concentraciones (2.5 nM - 50 μ M, dilución seriada 1:3). Los resultados del ensayo se comunican como la CI_{50} , definida como la

concentración correspondiente al 50 por ciento de inhibición derivada de la curva de 20 puntos ajustada según se determina usando un modelo de regresión logístico de cuatro parámetros.

5 Ensayos de metabolismo *In Vitro*

Condiciones del ensayo A:

El compuesto de prueba se recibió como una solución madre de 3.5 mM en 100 % de DMSO. El compuesto se diluyó para crear una solución de acetonitrilo (ACN) 50 μ M que
10 contenía 1.4 % de DMSO, que después se usó como 100x de reserva para la incubación con microsomas. Cada compuesto se sometió a ensayo por duplicado por separado en cada una de tres especies en el ensayo de estabilidad metabólica en seres humanos, ratas y ratones o como especies
15 individuales en el ensayo de estabilidad metabólica en perros o de estabilidad metabólica en monos. Se combinaron las soluciones de compuesto, NADPH y microsomas hepáticos para incubar en tres pasos:

152 μ l de la suspensión de microsomas hepáticos,
20 concentración de proteínas de 1.1 mg/ml en NaP_i 100 Mm, a pH 7.4, solución amortiguadora de MgCl_2 6.6 mM, se precalentaron a 37°C.

1) 1.7 μ l del compuesto 50 μ M (98.6 % ACN, 1.4 % DMSO) se agregaron al mismo tubo y se preincubó a 37 °C
25 durante 5 minutos.

2) La reacción se inició mediante la adición de 17 μ l de la solución de NADPH of 10 mM precalentada en NaP_i 100 mM a pH 7.4.

3) Los componentes de la reacción se mezclaron bien e, inmediatamente, se transfirieron 75 μ l a 150 μ l de solución de inactivación/detención (punto de tiempo cero, T_0). Las reacciones se incubaron a 37°C durante 10 minutos y, después, se transfirió un alícuota adicional de 75 μ l a 150 μ l de la solución de inactivación. Como solución de inactivación para detener las reacciones metabólicas se usó acetonitrilo que contenía DMN 100 μ M (un patrón UV para control de calidad de la inyección).

4) Las mezclas inactivadas se centrifugaron a 1500 rpm (~500 X g) en una centrífuga Allegra X-12, con rotor SX4750 (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA) durante quince minutos para sedimentar los microsomas desnaturalizados. Después, un volumen de 90 μ l de extracto del sobrenadante, que contenía la mezcla del compuesto parental y sus metabolito se transfirió a una placa aparte de 96 pozos para el análisis UV-CL/EM-EM, con el fin de determinar el porcentaje de compuesto de origen que quedaba en la mezcla.

5

10

15

20

25

Ensayo de estabilidad metabólica - Componentes de la reacción	
	Ensayo de estabilidad
Compuesto (Sustrato)	0.5 µM
Tampón NaPi a pH 7.4	100 mM
DMSO	0.014 %
Acetonitrilo	0.986 %
Microsomas (ser humano, rata, ratón) (BD/Gentest)	1 mg/ml de proteína
NADPH	1.0 mM
MgCl ₂	6.66 mM
37° Tiempo de incubación C	0 minutos y 10 minutos
Solución de inactivación/detención (ACN+100 µM DMN)	150 µl
Muestra de la reacción	75 µ
Sedimentación de los microsomas desnaturalizados	15 minutos
Análisis UV-CL/EM del sobrenadante	0.17 µM

Condiciones del ensayo B:

El compuesto de prueba se recibió como 20 mM en DMSO. El compuesto se diluyó para crear una solución de acetonitrilo (ACN) 300 µM que contiene 1.5 % de DMSO, que después se usó como 100x de reserva para la incubación con microsomas. Cada compuesto se sometió a ensayo por

duplicado por separado en cada una de tres especies en el ensayo de estabilidad metabólica en seres humanos, ratas y ratones o como especies individuales en el ensayo de estabilidad metabólica en perros o de estabilidad metabólica en monos. Se combinaron las soluciones de compuesto, NADPH y microsomas hepáticos para incubar en tres etapas:

1. 450 μ l de la suspensión de microsomas hepáticos, concentración de proteínas de 1 mg/ml en NaP_i 100 mM, a pH 7.4, solución amortiguadora de MgCl_2 6.6 mM, se precalentaron a 37°C.

2. 5 μ l del compuesto 300 μ M (98.5 % CAN, 1.5 % DMSO) se agregaron al mismo tubo.

3. La reacción se inició mediante la adición de 50 μ l de la solución de NADPH de 5 mM precalentada en NaP_i 100 mM a pH 7.4.

Los componentes de la reacción se mezclaron bien e, inmediatamente, se retiraron 150 μ l para inactivar/detener la solución para el punto de tiempo cero. Las reacciones se incubaron a 37°C durante 10 minutos y, después, se retiraron 150 μ l adicionales para incubación. Las alícuotas extraídas se combinaron con 300 μ l de ACN que contiene DMN 100 μ M como patrón UV para detección.

5

10

15

20

Componentes de la reacción:	Ensayo de estabilidad
Compuesto (Sustrato)	3 μ M
Solución amortiguadora NaPi a pH 7.4	100 mM
DMSO	0.015 %
ACN	0.985 %
Microsomas (ser humano, rata, ratón) (BD/Gentest)	1 mg/ml de proteína
NADPH	0.5 mM
MgCl ₂	6.66 mM
Tiempo de incubación a 37°C	0 minutos y 10 minutos
Solución de inactivación/detención (ACN+100 μ M DMN)	300 μ l
Muestra de la reacción	150 μ l
Sedimentación de los microsomas desnaturalizados	15 minutos
Análisis UV-CL/EM del sobrenadante-	1.0 μ M

Las mezclas inactivadas se centrifugaron a 1500 rpm (~500 X g) en una centrífuga Allegra X-12, con rotor SX4750 (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA) durante quince minutos para sedimentar los microsomas

desnaturalizados. Después, un volumen de 110 µl de extracto del sobrenadante, que contenía la mezcla del compuesto parental y sus metabolitos) se transfirió a una placa aparte de 96 pozos para el análisis UV-CL/EM-EM, con el fin de determinar el porcentaje de compuesto de origen que queda en la mezcla.

Como se muestra a continuación en la Tabla 2, el Compuesto I también se puede diferenciar positivamente mediante 2 parámetros críticos, transactivación de PXR y estabilidad de microsomas hepáticos humanos.

La transactivación de PXR predijo las posibles interacciones farmacológicas. Si un compuesto activa este receptor, otros fármacos pueden ser metabolizados más rápido de lo normal, lo que conduce a menores niveles de fármaco y a una reducción de la eficacia. Esto es, claramente, una característica no deseada en un compuesto cuyo desarrollo se está considerando.

El análisis selectivo *In Vitro* indicó que el Compuesto I no es un activador significativo de este receptor respecto a todos excepto a uno de los compuestos indicados.

Por último, los compuestos se sometieron al ensayo de estabilidad de microsomas hepáticos humanos, que era un buen predictor del aclaramiento *In Vivo* de un compuesto. Con el objeto del desarrollo, se dejó de

considerar a los compuestos con menos del 70 %.

Por tanto, la combinación de bajo riesgo de transactivación con PXR junto con el 100 % del compuesto restante en el ensayo del metabolismo de microsomas hepáticos humanos mostró que el compuesto I tenía características farmacológicas mejores que otros antagonistas de CCR-1 conocidos y estructuralmente similares.

Tabla 2: Potencial de inducción y estabilidad metabólica de PXR/Cyp 3A4 - *In Vitro*

Ejemplo n°*	Ki (nM) de CCR1	CE ₅₀ (nM) de PXR	Metabolismo en microsomas hepáticos humanos % restante (Condiciones de ensayo)
Compuesto I	1.6	>50	96 % (B)
#1356	3.7	1.83	100 % (A) / 100 % (B)
#1083	2.6	1.9 (CE ₂₀)	13 % (A)
#460	0.7	0.53	47 % (A) / 16 % (B)
#466	2.6	1.12 (CE ₆₀)	67 % (A) / 33 % (B)
#850	0.5	10.2 (CE ₆₀)	99 % (A)
#897	2.1	>50 (CE ₆₀)	59 % (A)

(*)- Ejemplos del documento US2007/0208056 como se muestran a continuación:

5

10

15

20

Ej. 1356	
Ej. 460	
Ej. 466	
Ej. 850	
Ej. 897	
Ej. 1083	

Farmacocinética de una sola dosis en ratas

25 Ratas macho Sprague-Dawley recibieron dosis del

compuesto (N= 3 animales) en una solución oral o mediante infusión IV. Se extrajeron muestras de sangre en serie para todos los estudios de la vena yugular a varios puntos de tiempo después de la dosis (0.17 (o 0.25 para la oral), 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas, por ejemplo). Las muestras de plasma se analizaron mediante CL-EM/EM.

Los estudios adicionales en los que se evaluó las suspensiones de la sustancia farmacológica cristalina en medio acuoso se realizaron como se ha descrito anteriormente.

10 Farmacocinética de una sola dosis en perros

Perros sabueso (beagle) macho recibieron dosis del compuesto (N= 3 animales) en una solución oral o mediante infusión IV. Se extrajeron muestras de sangre en serie para todos los estudios a varios puntos de tiempo después de la dosis (0.17 (o 0.25 para la oral), 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas, por ejemplo). Las muestras de plasma se analizaron mediante CL-EM/EM.

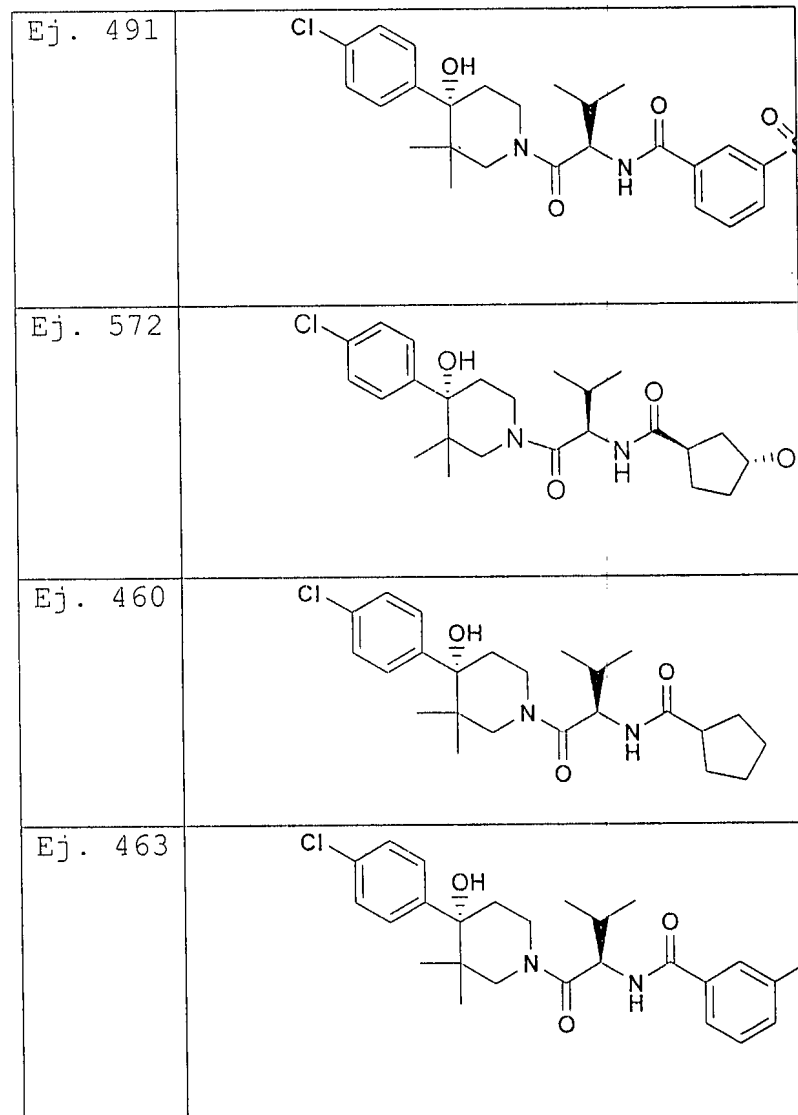
Como se muestra a continuación en la Tabla 3, el perfil farmacocinético *In Vivo* demostró la superioridad del Compuesto I en dos especies diferentes. En particular, la solución o la suspensión cristalina acuosa en ratas demostró un nivel mayor de exposición respecto a otros compuestos en la tabla. La ventaja de este perfil es el rendimiento superior previsto de las formulaciones de dosificación sólidas en la clínica. Adicionalmente, en perros, el

compuesto I mostró un perfil superior con respecto al aclaramiento (CL) *In Vivo*. Respecto a los compuestos comparados, se demostró una disminución de 8-13 veces. El mejor rendimiento combinado de las formulaciones en suspensión y la disminución del aclaramiento diferenció de forma positivo al Compuesto I.

Tabla 3: Perfil farmacocinético del Compuesto I

		Compuesto I	Ej. N° 491*	Ej. N° 572*	Ej. N° 460	Ej. N° 463
10	Especie	Rata	Rata	Rata	Rata	Rata
	Biodisponibilidad oral en ratas cuando se administra en solución	43 %	23 %	37 %	8 %	9 %
15	Biodisponibilidad relativa cuando se administra como suspensión cristalina	84 %	0 %	>90 %	No analizado	No analizado
	CL (ml/min/kg)	26	67	29	10	75
20	Especie	Perro	Perro	Perro		
	Biodisponibilidad oral en perros cuando se administra en solución	82	100	72	No analizado	No analizado
25	CL (ml/min/kg)	0.6	7.9	4.9		

(*)- Ejemplos del documento US2007/0208056 como se muestran a continuación:



Los receptores de quimiocinas de mamíferos proporcionan una diana para interferir o estimular la función de las células inmunitarias en un mamífero, tal como un ser humano. Los compuestos que inhiben o estimulan la función del receptor de las quimiocinas son particularmente útiles para

modular la función de las células inmunitarias con fines terapéuticos.

De acuerdo con esto, la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I), que se cree que es útil en la
5 prevención y/o tratamiento de una amplia variedad de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas e inmunorreguladoras, incluidas el asma y las enfermedades alérgicas, infecciones por microbios patógenos (que, por definición, incluye virus), así como patologías
10 autoinmunitarias tales como artritis reumatoide y artrosclerosis.

Por ejemplo, el presente compuesto que inhibe una o más funciones de un receptor de quimiocinas de mamífero (por ejemplo, un receptor de quimiocinas humano) se puede
15 administrar para inhibir (es decir, reducir o prevenir) la inflamación o la enfermedad infecciosa. Como resultado, se inhibe uno o más procesos inflamatorios, tales como migración de leucocitos, adhesión, quimiotaxis, exocitosis (por ejemplo, de enzimas, histamina) o la liberación del mediador
20 inflamatorio.

De forma similar, el presente compuesto, que estimula una o más funciones del receptor de quimiocinas de mamífero (por ejemplo, una quimiocina humana) se administra para estimular (inducir o potenciar) una respuesta inmunitaria o
25 inflamatoria, tal como emigración de leucocitos, adhesión,

quimiotaxis, exocitosis (por ejemplo, de enzimas, histamina) o la liberación del mediador inflamatorio, lo que tiene como resultado la estimulación beneficiosa de los procesos inflamatorios. Por ejemplo, se puede reclutar eosinófilos para combatir las infecciones parasitarias. Además, también se puede contemplar el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunitarias mencionadas con anterioridad para el presente compuesto, que estimula una o más funciones del receptor de quimiocinas de mamífero si se contempla la liberación de suficiente compuesto como para provocar la pérdida de expresión del receptor sobre células a través de la inducción de la internalización del receptor de quimiocinas o la liberación del compuesto de un modo que de lugar a la dirección incorrecta de la migración de las células.

Además de los primates, tales como seres humanos, se puede tratar a diversos otros mamíferos de acuerdo con el método de la presente invención. Por ejemplo, se pueden tratar mamíferos, incluidos, entre otros, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies bovinas, ovinas, équidos, caninas, felinas, roedores o murinas. No obstante, el método también se puede practicar en otras especies, tal como especies de aves. El sujeto tratado en los métodos anteriores es un mamífero, macho o hembra, en el que se desea la modulación de la actividad de

los receptores de quimiocinas. Con "Modulación", como se usa en el presente documento, se pretende abarcar antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial.

Enfermedades o afecciones del ser humano u otras
5 especies que se pueden tratar con inhibidores de la función de los receptores de quimiocinas incluyen, entre otras: Enfermedades y afecciones inflamatorias o alérgicas, que incluyen enfermedades alérgicas respiratorias tales como asma, rinitis alérgica, enfermedades de hipersensibilidad
10 pulmonar, neumonitis por hipersensibilidad, celulitis eosinofílica (por ejemplo, síndrome de Well), neumonías eosinofílicas (por ejemplo, síndrome de Loeffler, neumonía eosinofílica crónica), fascitis eosinofílica (por ejemplo, síndrome de Shulman), hipersensibilidad retardada,
15 enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática o EPI asociadas con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis), anafilaxia sistémica o
20 respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármacos (por ejemplo, penicilina, cefalosporina), síndrome de eosinofilia-mialgia debido a la ingestión de triptófano contaminado, alergias a picaduras de insectos; enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide, artritis
25 psoriásica, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico,

miastenia gravis, diabetes de inicio juvenil; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad de Behcet; rechazo de injertos (por ejemplo, en transplantes), incluidos el rechazo de aloinjertos o la enfermedad del
5 injerto contra el huésped; enfermedades inflamatorias intestinales, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; espondiloartropatías; esclerodermia; psoriasis (incluida la psoriasis mediada por linfocitos T) y dermatosis inflamatorias, tales como dermatitis, eccema, dermatitis
10 atópica, dermatitis alérgica de contacto, urticaria; vasculitis (por ejemplo, vasculitis necrotizante, cutánea y por hipersensibilidad); miositis eosinofílica; fascitis eosinofílica; cánceres con infiltración leucocitaria de la piel o los órganos. Se pueden tratar otras enfermedades o
15 afecciones en las que se han de inhibir las respuestas inflamatorias, incluidas, entre otras, lesión por reperfusión, aterosclerosis, ciertas neoplasias malignas hematológicas, toxicidad inducida por citocinas (por ejemplo, shock séptico, shock endotóxico), polimiositis,
20 dermatomiositis. Enfermedades o afecciones infecciosas del ser humano u otras especies que se pueden tratar con inhibidores de la función de los receptores de quimiocinas incluyen, entre otras, VIH.

Enfermedades o afecciones del ser humano u otras
25 especies que se pueden tratar con estimuladores de la función

de los receptores de quimiocinas incluyen, aunque sin limitarse a ellas, entre otras: Inmunosupresión, tal como la de individuos con síndromes de inmunodeficiencia, tales como SIDA u otras infecciones virales, individuos sometidos a radioterapia, quimioterapia, terapia para una enfermedad autoinmunitaria o terapia farmacológica (por ejemplo, terapia con corticosteroides), que producen inmunosupresión; inmunosupresión debida a la deficiencia congénita de la función de los receptores u otras causas; y enfermedades infecciosas, tales como enfermedades parasitarias, incluidas, aunque sin limitarse a ellas, entre otras, infecciones por helmintos, tales como nematodos (nematelmintos); (tricuriasis, enterobiasis, ascariasis, anquilostomosis, estrongiloidiasis, triquinosis, filariasis); trematodos (duelas) (esquistosomiasis, clonorquiasis), cestodos (tenias) (equinococcosis, Taeniasis saginata, cisticercosis); gusanos viscerales, migrañas por larva visceral (por ejemplo, Toxocara), gastroenteritis eosinofílica (por ejemplo, Anisaki sp., Phocanema sp.), migrañas por larva cutánea (Ancylostoma braziliense, Ancylostoma caninum). De acuerdo con esto, los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención y tratamiento de una amplia variedad de enfermedades y trastornos inflamatorios, infecciosos e inmunorreguladores.

Además, también se puede contemplar el tratamiento de

las enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunitarias mencionadas con anterioridad para estimuladores de la función del receptor de quimiocinas si se contempla la liberación de suficiente compuesto como para provocar la pérdida de
5 expresión del receptor sobre células a través de la inducción de la internalización del receptor de quimiocinas o la liberación del compuesto de un modo que de lugar a la dirección incorrecta de la migración de las células.

En otro aspecto, la presente invención se puede usar
10 para evaluar los posibles agonistas o antagonistas específicos de un receptor acoplado a proteína G. La presente invención está dirigida al uso del compuesto de fórmula (I) en la preparación y ejecución de ensayos de detección selectiva de compuestos que modulan la actividad de los
15 receptores de quimiocinas. Además, el compuesto de la presente invención es útil para establecer o determinar el sitio de unión de otros compuestos a los receptores de quimiocinas, por ejemplo mediante inhibición competitiva o como referencia en un ensayo para comparar su actividad
20 conocida con la de un compuesto con actividad desconocida. Al desarrollar nuevos ensayos o protocolos, el compuesto de acuerdo con la presente invención podría usarse para comprobar su eficacia. Específicamente, el compuesto se puede proporcionar en un kit comercial para usar en, por ejemplo
25 investigación farmacéutica que implique las enfermedades

mencionadas con anterioridad. El compuesto de la presente invención también es útil para la evaluación de posibles moduladores específicos de los receptores de quimiocinas. Además, se podría usar el compuesto de la presente invención para analizar la especificidad de los receptores acoplados a proteína G que no se piensa que sean receptores de quimiocinas, sirviendo como ejemplos de compuestos que no se unen o como variantes estructurales de los compuestos activos sobre estos receptores, que pueden ayudar a definir sitios específicos de interacción.

El compuesto de fórmula (I) se usa para tratar o prevenir trastornos seleccionados de artritis reumatoide, osteoartritis, shock séptico, artroesclerosis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, shock hemodinámico, síndrome séptico, lesión por reperfusión tras isquemia, malaria, enfermedad de Crohn, enfermedades intestinales inflamatorias, infección por micobacterias, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades fibróticas, caquexia, rechazo de injerto, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias de la piel, esclerosis múltiple, daños por radiación, lesión alveolar hiperóxica, VIH, demencia por VIH, diabetes mellitus no insulina dependiente, asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, fibrosis pulmonar idiopática, penfigoide ampolloso, infecciones parasitarias por helmintos, colitis alérgica,

eccema, conjuntivitis, transplante, eosinofilia familiar, celulitis eosinofílica, neumonías eosinofílicas, fascitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, eosinofilia inducida por fármaco, fibrosis quística, síndrome de churo-
 5 Strauss, linfoma, enfermedad de Hodgkin, carcinoma colónico, síndrome de Felty, sarcoidosis, uveítis, Alzheimer, glomerulonefritis y lupus eritematoso sistémico.

En otro aspecto, el compuesto de fórmula (I) se usa para tratar o prevenir enfermedades inflamatorias seleccionadas de
 10 artritis reumatoide, osteoartritis, artroesclerosis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, enfermedades intestinales inflamatorias, psoriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias de
 15 la piel.

En otro aspecto, el compuesto se usa para tratar o prevenir enfermedades inflamatorias seleccionadas de artritis reumatoide, osteoartritis, artroesclerosis, enfermedad de Crohn, enfermedades intestinales inflamatorias y esclerosis
 20 múltiple.

La terapia combinada para prevenir y tratar enfermedades y trastornos inflamatorios, infecciosos e inmunorreguladores, incluidos asma y enfermedades alérgicas, así como enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide
 25 y artrosclerosis, y las patologías indicadas anteriormente,

se ilustra por la combinación del compuesto de la presente invención y otros compuestos que se conocen para tales utilidades. Por ejemplo, en el tratamiento o prevención de la inflamación, el presente compuesto puede emplearse en
5 combinación con agentes antiinflamatorios o analgésicos, tales como un agonista opiáceo, un inhibidor de la lipoxigenasa, un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleucina, tal como un inhibidor de la interleucina-1, un inhibidor del factor de necrosis tumoral,
10 un antagonista de NMDA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un inhibidor de la fosfodiesterasa o un agente antiinflamatorio supresor de citocinas, por ejemplo con un compuesto tal como
15 acetaminofén, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sunlindac, interferón alfa y similares. De forma similar, el presente compuesto se puede administrar con un analgésico; un
20 potenciador tal como cafeína; un antagonista de H₂, simeticona, aluminio o hidróxido de magnesio; un descongestivo, tal como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, o levo-desoxi-efedrina; un
25 antitusivo tal como codeína, hidrocodona, caramifeno,

carbetapentano o dextrametorfano; un diurético; y un antihistamínico sedante o no sedante. Asimismo, el compuesto de fórmula (I) se puede usar en combinación con otros fármacos que se usan en la prevención/tratamiento/supresión o
5 alivio de las enfermedades o afecciones para las que el compuesto de la presente invención es útil. Estos otros fármacos se pueden administrar por una vía y en una cantidad usadas normalmente para ello, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando
10 un compuesto de fórmula (I) se usa simultáneamente con uno o más fármacos distintos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de monodosis que contenga tales fármacos además del compuesto de fórmula (I). En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente
15 invención incluyen las que también contienen uno o más principios activos, además del compuesto de Fórmula (I).

Ejemplos de otros ingredientes activos que se pueden combinar con el compuesto de la presente invención, administrados por separado o en las mismas composiciones
20 farmacéuticas, incluyen, entre otros: (a) antagonistas de la integrina, tales como de selectinas, ICAM e VLA-4; (b) esteroides, tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, dexametasona e hidrocortisona; (c) inmunosupresores, tales como, ciclosporina, tacrolimus,
25 rapamicina y otros inmunosupresores del tipo FK-506; (d)

antihistamínicos (antagonistas de la histamina H1), tales como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelennamina, hidroxizina, metdilazina, prometazina, 5 trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina, y similares; (e) antiasmáticos no esteroideos, tales como agonistas b2 (terbutalina, metaproterenol, fenoterol, 10 isoetarina, albuteral, bitolterol, y pirbuterol), teofilina, cromolina sódica, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrienos (zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast, SKB-102,203), inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos (zileuton, BAY-1005); (f) 15 agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tal como derivados de ácido propiónico (alminoprofeno, benxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, pirprofeno, 20 pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados de ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenac, clidanac, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclórico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetina, zidometacina y 25 zomepirac), derivados de ácido fenámico (ácido flufenámico,

ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados de ácido bifenilcarboxílico (diflunisal y flufenisal), oxicams (isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxican), salicilatos (ácido acetilsalicílico, sulfasalazina) y las pirazolonas (apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona); (g) inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2); (h) inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo IV (PDE-IV); (i) otros antagonistas de los receptores de quimiocinas; (j) agentes reductores de colesterol, tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina y pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, y otras estatinas), secuestrantes (colestiramina y colestipol), ácido nicotónico, derivados de ácido fenofíbrico (gemfibrozilo, clofibrat, fenofibrato y benza fibrato), y probucol; (k) agentes antidiabéticos, tales como insulina, sulfonilureas, biguanidas (metformina), inhibidores de la α -glucosidasa (acarbose) y glitazonas (troglitazona y pioglitazona); (l) preparaciones de interferones (interferón alfa-2a, interferón-2B, interferón alfa-N3, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma-1b); (m) compuestos antivirales, tales como efavirenz, nevirapina, indinavir, ganciclovir, lamivudina, famciclovir, y zalcitabina; (n) otros compuestos, tales como ácido 5-aminosalicílico y profármacos del mismo, anti-metabolitos, tales como

azatioprina y 6-mercaptopurina, y agentes citotóxicos quimioterapéuticos contra cáncer. La proporción en peso entre el compuesto de fórmula (I) y el segundo principio activo se puede variar y dependerá de las dosis eficaces de cada
5 ingrediente.

En general se usará una dosis eficaz de cada uno. Por tanto, por ejemplo, cuando el compuesto de fórmula (I) se combina con un AINE, la proporción en peso entre el compuesto de la presente invención y el AINE variará, en general, de
10 aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, o, como alternativa, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. En general, las combinaciones del compuesto de fórmula (I) y otros principios activos también estarán dentro del intervalo mencionado en lo que antecede, pero, en cada caso,
15 se usará una dosis eficaz de cada principio activo.

El compuesto se administra a un mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se quiere decir una cantidad del compuesto de fórmula I que, cuando se administra solo o en combinación con un
20 agente terapéutico adicional a un mamífero, es eficaz para prevenir o mejorar la enfermedad tromboembólica o la progresión de la enfermedad.

DOSIFICACIÓN Y FORMULACIÓN

El compuesto de la presente invención se puede
25 administrar en formas farmacéuticas orales, tales como

comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación controlada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. Asimismo, se puede
5 administrar por vía intravenosa (tanto en bolo como en infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, todas usando formas farmacéuticas bien conocidas por las personas experimentadas en las técnicas farmacéuticas. Se pueden administrar de forma individual, pero, en general, se
10 administrarán con un portador farmacéutico seleccionado en base a la vía de administración escogida y la práctica farmacéutica convencional.

La pauta de dosificación para el compuesto de la presente invención variará, por supuesto, en función de
15 factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente concreto y su modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, el estado de salud, la afección médica y el peso del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; el tipo de
20 tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener la
25 progresión del trastorno tromboembólico.

A modo de guía general, la forma farmacéutica oral diaria de cada principio activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0.001 a 1.000 mg/kg de peso corporal o entre aproximadamente 0.01 a 100 mg/kg/día de peso corporal al día, o, como alternativa, entre aproximadamente 1.0 a 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, las dosis variarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. El compuesto de la presente invención se puede administrar a una única dosis diaria o la forma farmacéutica diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

El compuesto de la presente invención se puede administrar en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales apropiados, por vías transdérmicas, usando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administra en forma de un sistema de liberación transdérmico, la administración de la dosis será, por supuesto, continua y no intermitente durante toda la pauta de dosificación.

Normalmente, el compuesto se administra en forma de una mezcla con diluyentes, excipientes o portadores farmacéuticos apropiados (en conjunto, denominados en el presente documento vehículos farmacéuticos), seleccionados de forma apropiada con respecto a la forma de administración prevista, es decir comprimidos, cápsulas, elixires, jarabes orales y similares,

y consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte oral, no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, manitol, sorbitol y similares; para administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco oral se pueden combinar con cualquier portador oral, inerte, no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes, disgregantes y colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, goma de tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitaciones, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

El compuesto de la presente invención también se puede

administrar en forma de sistemas de liberación en liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Se pueden formar liposomas a partir de diversos fosfolípidos, tales
5 como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

El compuesto de la presente invención también se puede acoplar con polímeros solubles como portadores de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano,
10 polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamida-fenol o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituida con restos palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse con una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la
15 liberación controlada de un fármaco, por ejemplo ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles anfipáticos o reticulados.

20 Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) apropiadas para administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 100 miligramos de principio activo por unidad de dosis. En estas composiciones farmacéuticas, normalmente el principio activo
25 estará presente en una cantidad de 0.5-95 % en peso en base

al peso total de la composición.

Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Se pueden usar diluyentes similares para formar tabletas comprimidas. Tanto las tabletas como las cápsulas se pueden fabricar en forma de productos de liberación sostenida, para proporcionar la liberación continua de medicación durante un periodo de horas. Las tabletas comprimidas pueden estar recubiertas con azúcar o recubiertas con película para enmascarar el sabor y proteger el comprimido de la atmósfera, o con recubrimiento entérico para la disgregación selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden contener agentes colorantes y aromatizantes para aumentar la aceptación por el paciente.

En general, son portadores apropiados para soluciones parenterales agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcar relacionadas, y glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicoles. Las soluciones para administración parenteral pueden contener una sal hidrosoluble del principio activo, agentes estabilizantes apropiados y, en caso necesario, sustancias amortiguadoras. Agentes antioxidantes, tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido

ascórbico, bien de forma individual o combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan ácido cítrico y sus sales, y EDTA de sodio. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservadores, tales como cloruro de benzalconio, metil o propilparaben y clorobutanol.

Portadores farmacéuticos apropiados se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, texto de referencia habitual en este campo.

Formas de dosificación farmacéuticas representativas útiles para administración de los compuestos de la presente invención se pueden ilustrar del siguiente modo:

Cápsulas

Se pueden preparar un gran número de cápsulas unitarias cargando cápsulas de gelatina dura convencionales de dos piezas con 100 miligramos de principio activo en polvo, 150 miligramos de lactosa, 50 miligramos de celulosa y 6 miligramos de estearato de magnesio.

Cápsulas de gelatina blanda

Se puede preparar una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible, tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, e inyectar por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina, para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 miligramos de principio activo. Las cápsulas se lavarán y secarán.

Tabletas

Las tabletas se pueden preparar mediante procedimientos convencionales, de modo que la unidad de dosis sea de 100 miligramos del principio activo, 0.2 miligramos de dióxido de sílice coloidal, 5 miligramos de estearato de magnesio, 275 miligramos de celulosa microcristalina, 11 miligramos de almidón y 98.8 miligramos de lactosa. Se pueden aplicar recubrimientos apropiados para incrementar la palatabilidad o retrasar la absorción.

10 Inyectables

Se puede preparar una composición parenteral apropiada para administración mediante inyección agitando 1.5 % en peso del principio activo en 10 % en volumen de propilenglicol y agua. La solución se convertirá en isotónica con cloruro de sodio y se esterilizará.

Suspensión

Se puede preparar una suspensión acuosa para administración oral, de modo que cada 5 ml contienen 100 mg de ingrediente activo finamente dividido, 200 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 5 mg de benzoato de sodio, 1.0 g de solución de sorbitol, U.S.P., y 0.025 ml de vainillina.

Cuando el compuesto de la presente invención se combina con otros agentes anticoagulantes, por ejemplo, una dosis diaria puede ser de aproximadamente 0.1 a 100 miligramos del compuesto de Fórmula I y de aproximadamente 1 a 7.5

miligramos del segundo anticoagulante, por kilogramo de peso corporal del paciente. Para una forma de dosificación en tabletas, el compuesto de la presente invención puede estar, en general, en una cantidad de aproximadamente 5 a 10 5 miligramos por unidad de dosis, y el segundo anticoagulante en una cantidad de aproximadamente 1 a 5 miligramos por unidad de dosis.

Cuando con el compuesto de Fórmula I se administran dos o más de los anteriores segundos agentes terapéuticos, 10 generalmente, la cantidad de cada componente en dosis diaria habitual y forma farmacéutica habitual se pueden reducir con respecto a la dosis habitual del agente cuando se administra solo, a la luz del efecto aditivo o sinérgico de los agentes terapéuticos cuando se administran combinados. 15 Particularmente, cuando se proporcionan en monodosis, existe la posibilidad de que se produzcan interacciones químicas entre los ingredientes activos combinados. Por este motivo, cuando el compuesto de Fórmula I y un segundo agente terapéutico se combinan en una monodosis, se formulan de un 20 modo tal que, aunque los ingredientes activos se combinen en una monodosis, el contacto físico entre los ingredientes activos se minimiza (es decir, se reduce). Por ejemplo, un ingrediente activo puede tener recubrimiento entérico. Mediante el recubrimiento entérico de los ingredientes 25 activos, es posible, no solo minimizar el contacto entre los

ingredientes activos sino también es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de modo que uno de estos componentes no se libere en el estómago sino que se libere en el intestino. Uno
5 de los ingredientes activos también se puede recubrir con un material que realice una liberación sostenida a lo largo del tracto gastrointestinal, y también sirve para minimizar el contacto físico entre los ingredientes activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede estar
10 recubierto adicionalmente con recubrimiento entérico, de modo que la liberación de este componente sólo se produzca en el intestino. Otro enfoque más implicaría la formulación de un producto de combinación en el que un componente esté recubierto con un polímero de liberación sostenida y/o
15 entérico, y el otro componente también está recubierto con un polímero, tal como una hidroxipropilcelulosa (HPMC) de bajo grado de viscosidad u otros materiales apropiados conocidos en la técnica, con el fin de separar más los componentes activos. El recubrimiento polimérico sirve para formar una
20 barrera adicional a la interacción con el otro componente.

Estos, además de otros modos de minimizar el contacto entre los componentes de productos de combinación de la presente invención, se administren en forma farmacéutica única o se administren en formas separadas pero al mismo
25 tiempo y del mismo modo, serán evidentes para las personas

experimentadas en la técnica.

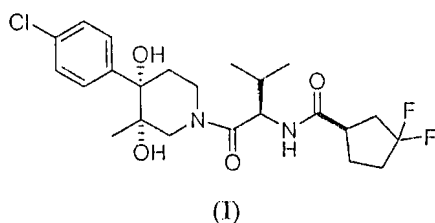
Aunque la invención se ha descrito con detalle con respecto a modalidades específicas de la misma, será evidente para las personas experimentadas en la técnica que se pueden
5 realizar diversos cambios y modificaciones en la misma sin desviarse del espíritu y alcance de la misma.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente
10 descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

- 5 1. Un compuesto caracterizado porque tiene la fórmula (I):



10

o un estereoisómero o forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una
15 cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

3. Un método para la modulación de quimiocinas o de la actividad de receptor de quimiocinas, caracterizado porque comprende administrar a un paciente que lo necesite una
20 cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

4. El método de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque la quimiocina o la actividad de receptor de quimiocinas es CCR-1 o actividad del receptor CCR-1.

- 25 5. Un método para tratar un trastorno, que comprende

administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de conformidad con la reivindicación 1; caracterizado porque el trastorno se selecciona del grupo constituido por osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunitarias, infección por VIH, demencia asociada con el VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis por transplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, dolor neuropático, enfermedad intestinal inflamatoria, alveolitis, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, nefritis sérica nefrotóxica, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, artrosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis, transplante de órganos, mieloma múltiple, cáncer colorrectal, cáncer hepatocelular y otros cánceres.

6. Un método para tratar enfermedades inflamatorias, caracterizado porque comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

7. Un método para preparar un medicamento para el tratamiento de osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunitarias, infección por VIH, demencia asociada con el VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar

idiopática, arteriosclerosis por transplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, dolor neuropático, enfermedad intestinal inflamatoria, alveolitis, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, nefritis sérica
5 nefrotóxica, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, artrosclerosis o artritis reumatoide, caracterizado porque comprende formular el compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

8. Un método para tratar a un paciente que necesite
10 terapia, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

9. Un método para la modulación de quimiocinas o de la actividad de receptor de quimiocinas, caracterizado porque
15 comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de conformidad con la reivindicación 2.

10. Un método para la modulación de la actividad del receptor CCR-1, caracterizado porque comprende administrar a
20 un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de conformidad con la reivindicación 2.

11. Un método para tratar un trastorno, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad
25 terapéuticamente eficaz de una composición de conformidad con

la reivindicación 2; caracterizado porque el trastorno se selecciona del grupo constituido por osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunitarias, infección por VIH, demencia asociada con el VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis por transplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, dolor neuropático, enfermedad intestinal inflamatoria, alveolitis, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, nefritis sérica nefrotóxica, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, artrosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis, transplante de órganos, mieloma múltiple, cáncer colorrectal, cáncer hepatocelular y otros cánceres.

12. Un método para tratar enfermedades inflamatorias, caracterizado porque comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de conformidad con la reivindicación 2.

13. Un método para preparar un medicamento para el tratamiento de osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunitarias, infección por VIH, demencia asociada con el VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis por transplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, dolor neuropático,

enfermedad intestinal inflamatoria, alveolitis, colitis
ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, nefritis sérica
nefrotóxica, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple,
artrosclerosis o artritis reumatoide, caracterizado porque
5 comprende formular una composición de conformidad con la
reivindicación 2 en una forma posológica farmacéutica útil.

14. Un método para tratar a un paciente que necesite
terapia, caracterizado porque comprende administrar al
paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una
10 composición de conformidad con la reivindicación 2.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente solicitud describe el compuesto de Fórmula (I): o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Además, se describen métodos de tratar y prevenir 5 enfermedades inflamatorias, tales como asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide y arterosclerosis, usando el compuesto de la invención.

USPTO 9/17/2010 9:30:45 PM PAGE 2/005 Fax Server
O:ELLIOTT KORSEN COMPANY:P. O. BOX 4000



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE



SEPTEMBER 17, 2010

501294202A

PTAS

ELLIOTT KORSEN
P. O. BOX 4000
PATENT DEPARTMENT
PRINCETON, NJ 08543-4000

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 09/17/2010

REEL/FRAME: 025005/0377
NUMBER OF PAGES: 8

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).
DOCKET NUMBER: 11560 PSP

ASSIGNOR: CHERNEY, ROBERT J.	DOC DATE: 08/31/2010
ASSIGNOR: DUNCIA, JOHN V.	DOC DATE: 09/07/2010
ASSIGNOR: GARDNER, DANIEL S.	DOC DATE: 09/07/2010
ASSIGNOR: SANTELLA, JOSEPH B.	DOC DATE: 09/07/2010
ASSIGNOR: WANG, ZHONGYU	DOC DATE: 08/31/2010

USPTO 9/17/2010 9:30:45 PM PAGE 3/005 Fax Server
O:ELLIOTT KORSEN COMPANY:P. O. BOX 4000

025005/0377 PAGE 2

ASSIGNEE:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
RT. 206 & PROVINCE LINE ROAD
PATENT DEPARTMENT
PRINCETON, NEW JERSEY 08543-4000

SERIAL NUMBER: 61355225

FILING DATE: 06/16/2010

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

TITLE: PIPERIDINYL COMPOUND AS A MODULATOR OF CHEMOKINE RECEPTOR ACTIVITY

ASSIGNMENT SERVICES BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

USPTO 9/17/2010 9:30:45 PM PAGE 4/005 Fax Server
O:ELLIOTT KORSEN COMPANY:P. O. BOX 4000

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

09/17/2010
501294202

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT												
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT												
CONVEYING PARTY DATA													
<table border="1"><thead><tr><th>Name</th><th>Execution Date</th></tr></thead><tbody><tr><td>Robert J. Cherney</td><td>08/31/2010</td></tr><tr><td>John V. Duncla</td><td>09/07/2010</td></tr><tr><td>Daniel S. Gardner</td><td>09/07/2010</td></tr><tr><td>Joseph B. Santella</td><td>09/07/2010</td></tr><tr><td>Zhongyu Wang</td><td>08/31/2010</td></tr></tbody></table>		Name	Execution Date	Robert J. Cherney	08/31/2010	John V. Duncla	09/07/2010	Daniel S. Gardner	09/07/2010	Joseph B. Santella	09/07/2010	Zhongyu Wang	08/31/2010
Name	Execution Date												
Robert J. Cherney	08/31/2010												
John V. Duncla	09/07/2010												
Daniel S. Gardner	09/07/2010												
Joseph B. Santella	09/07/2010												
Zhongyu Wang	08/31/2010												
RECEIVING PARTY DATA													
<table border="1"><tr><td>Name:</td><td>Bristol-Myers Squibb Company</td></tr><tr><td>Street Address:</td><td>Rt. 206 & Province Line Road</td></tr><tr><td>Internal Address:</td><td>Patent Department</td></tr><tr><td>City:</td><td>Princeton</td></tr><tr><td>State/Country:</td><td>NEW JERSEY</td></tr><tr><td>Postal Code:</td><td>08543-4000</td></tr></table>		Name:	Bristol-Myers Squibb Company	Street Address:	Rt. 206 & Province Line Road	Internal Address:	Patent Department	City:	Princeton	State/Country:	NEW JERSEY	Postal Code:	08543-4000
Name:	Bristol-Myers Squibb Company												
Street Address:	Rt. 206 & Province Line Road												
Internal Address:	Patent Department												
City:	Princeton												
State/Country:	NEW JERSEY												
Postal Code:	08543-4000												
PROPERTY NUMBERS Total: 1													
<table border="1"><thead><tr><th>Property Type</th><th>Number</th></tr></thead><tbody><tr><td>Application Number:</td><td>61355225</td></tr></tbody></table>		Property Type	Number	Application Number:	61355225								
Property Type	Number												
Application Number:	61355225												
CORRESPONDENCE DATA													
Fax Number: (609)252-4526 <i>Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.</i>													
Phone: 609-252-4741													
Email: dawnett.bragg@bms.com													
Correspondent Name: Elliott Kersen													
Address Line 1: P. O. Box 4000													
Address Line 2: Patent Department													
Address Line 4: Princeton, NEW JERSEY 08543-4000													
ATTORNEY DOCKET NUMBER:	11560 PSP												

CH \$40.00 61355225

11560 PSP

ASSIGNMENT

We,

Robert J. Cherney, John V. Duncia, Daniel S. Gardner, Joseph B. Santella, Zhongyu Wang

pursuant to contractual obligations heretofore assumed by us and/or for good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, do hereby sell and assign to **Bristol-Myers Squibb Company**, a Delaware corporation, having a place of business at Rt. 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest, which includes the right to and full benefit of such priorities as may now or hereafter be granted to us by local laws or by treaty, including any international convention for the protection of industrial property, in and for all countries of the world, including the United States and its territories and possessions, in and to the invention entitled:

PIPERIDINYL COMPOUND AS A MODULATOR OF CHEMOKINE RECEPTOR ACTIVITY

invented by us and described in the provisional United States patent application

Application Number 61/355,225, filed June 16, 2010

including said provisional United States patent application and any application claiming priority from said provisional application, filed in any country, and any patents which may be issued and/or granted thereon, and all divisions, continuations, reissues, reexamination certificates and extensions thereof in all countries, the said interest being the entire ownership of said invention and all of said applications, patents (including reissue patents), extensions and reexamination certificates to be held and enjoyed by the said Bristol-Myers Squibb Company and its successors and assigns to the full end of the terms to which said patents (including reissue patents), extensions and reexamination certificates may be granted and/or issued, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made;

11560 PSP

And we hereby agree to communicate to said assignee or its representatives any facts known to us respecting said invention, to testify in any legal proceedings, to sign and/or execute any further documents and/or instruments which may be necessary, lawful and proper in and/or for the filing and/or prosecution of all applications, including divisional, continuation and reissue applications, extensions and reexamination certificates and/or the granting and/or issuance thereof and/or to otherwise secure title to said invention and all of said applications, patents (including reissue patents, extensions and reexamination certificates in said assignee), and in general to do everything possible to aid said assignee, its successors and assigns to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries.

Signed this 31st day of August, 2010 by Robert J. Cherney
Robert J. Cherney

STATE OF New Jersey
COUNTY OF Mercer

On the 31st day of August, 2010, before me came Robert J. Cherney to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.

[SEAL]

Dawnet Bragg
Notary Public

DAWNET BRAGG
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Sept. 22, 2014

11560 PSP

Signed this 7th day of September, 2010 by

John V. Duncia
John V. Duncia

STATE OF New Jersey

COUNTY OF Mercer

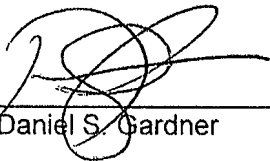
On the 7th day of September, 2010, before me came John V. Duncia to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.

[SEAL]

Dawnet Bragg
Notary Public

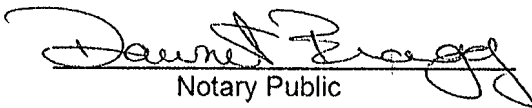
DAWNET BRAGG
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Sept. 22, 2014

11560 PSP

Signed this 7th day of September, 2010 by
Daniel S. GardnerSTATE OF New Jersey,COUNTY OF Wessex,

On the 7th day of September, 2010, before me came Daniel S. Gardner to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.

[SEAL]


Notary Public

DAWNET BRAGG
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Sept. 22, 2014

11560 PSP

Signed this 7 day of SEPTEMBER, 2010 by Joseph B. Santella
Joseph B. Santella

STATE OF New Jersey

COUNTY OF Merger

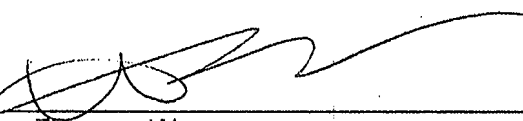
On the 7th day of September, 2010, before me came Joseph B. Santella to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.

[SEAL]

Dawnet Bragg
Notary Public

DAWNET BRAGG
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Sept. 22, 2014

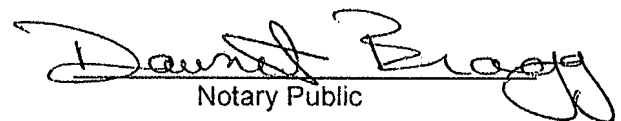
11560 PSP

Signed this 31 day of August, 2010 by 
Zhongyu Wang

STATE OF New Jersey
COUNTY OF Merger

On the 31 day of August, 2010, before me came Zhongyu Wang to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.

[SEAL]


Notary Public

DAWNET BRAGG
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Sept. 22, 2014

(Sello)

Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos

Bajo la Secretaría de Comercio para la Propiedad Intelectual

Director de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos

Septiembre 17, 2010

Elliott KORSEN

P.O. Box 4000

DEPARTAMENTO DE PATENTES

PRINCETON, NJ 08543-4000

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

AVISO DE INSCRIPCIÓN DE DOCUMENTO DE CESIÓN

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO INSCRITO POR LA DIVISIÓN DE CESIONES DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA COMPLETA MICROFILMADA ESTÁ DISPONIBLE EN EL SALÓN DE BÚSQUEDAS DE CESIONES EN EL NÚMERO DE ROLLO Y ESTANTE INDICADOS ADELANTE.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTE AVISO. LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTE AVISO DE INSCRIPCIÓN REFLEJA LOS DATOS EXISTENTES EN EL SISTEMA DE CESIONES DE MARCAS Y PATENTES. SI USTED ENCUENTRA CUALQUIER ERROR O TIENE PREGUNTAS RESPECTO A ESTE AVISO, POR FAVOR CONTACTE AL EMPLEADO CUYO NOMBRE APARECE EN ESTE AVISO AL TELÉFONO 571-272-3350. POR FAVOR ENVÍE UNA SOLICITUD DE CORRECCIÓN A: OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS, CORREO: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE INSCRIPCIÓN: 09/17/2010 ROLLO/ESTANTE: 025005/0377

NÚMERO DE PÁGINAS: 8

RESUMEN: CESIÓN DE LOS INTERESES DEL CEDENTE (VER DOCUMENTO PARA LOS DETALLES).

NUMERO DE DOCUMENTO: 11560 PSP

CEDENTE:

CHERNEY, ROBERT J. FECHA DOC: 08/31/2010

CEDENTE:

DUNCIA, JOHN V. FECHA DOC: 09/07/2010

CEDENTE:

GARDNER, DANIEL S. FECHA DOC: 09/07/2010

CEDENTE:

SANTELLA, JOSEPH B. FECHA DOC: 09/07/2010

CEDENTE:

WANG, ZHONGYU FECHA DOC: 08/31/2010

CESIONARIO:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

RT. 206 & PROVINCE LINE ROAD

PATENT DEPARTMENT

PRINCETON, NEW YERSEY 08543-4000

NÚMERO DE SERIE: 61355225 FECHA DE PRESENTACIÓN: 06/16/2010

NÚMERO DE PATENTE: FECHA DE EMISIÓN:

TÍTULO: COMPUESTO DE PIPERIDINILO COMO UN MODULADOR DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR DE QUIMIOQUINA

GERENCIA DE SERVICIOS DE CESIONES

DIVISIÓN DE REGISTROS PÚBLICOS



CESIÓN DE PATENTES

Versión electrónica v1.1 09/17/2010
Versión del formato v1.1 501294202

TIPO DE PRESENTACIÓN	NUEVA CESIÓN	
NATURALEZA DEL TRASPASO	CESIÓN	
DATOS DE LOS CEDENTES		
Nombre		Fecha de ejecución
Robert J. Cherney		08/31/2010
John V. Duncia		09/07/2010
Daniel S. Gardner		09/07/2010
Joseph B. Santella		09/07/2010
Zhongyu Wang		08/31/2010
Datos del Receptor		
Nombre:	Bristol-Myers Squibb Company	
Dirección domicilio:	Rt 206 & Province Line Road	
Dirección interna:	Departamento de Patentes	
Ciudad:	Princeton	
Estado/País:	New Jersey	
Código Postal:	08543-4000	
NÚMERO DE PROPIEDADES Total: 1		
Tipo de Propiedad		Número
Número de solicitud:		61355225
DATOS PARA CORRESPONDENCIA		
Número de fax: (609)252-4526		
<i>La correspondencia será enviada mediante el correo de los Estados Unidos cuando el intento de enviar por fax falle.</i>		
Teléfono: 609-252-4741		

Correo Electrónico:	dawnett.bragg@bms.com
Nombre corresponsal:	Elliott Korsen
Dirección 1:	P.O. Box 4000
Dirección 2:	Departamento de Patentes
Dirección 4:	Princeton, NEW JERSEY 08543-4000
NUMERO DE DOCUMENTO DEL ABOGADO	11560 PSP

.....

CESIÓN

Nosotros,

Robert J. Cherney, John V. Duncia, Daniel S. Gardner, Joseph B. Santella, Zhongyu Wang

conforme a las obligaciones contractuales asumidas mediante el presente por nosotros ó por la consideración buena y valiosa, cuya recepción y suficiencia reconocemos aquí, vendemos y cedemos a **Bristol-Myers Squibb Company**, una corporación de Delaware, con oficinas en Rt. 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, a sus sucesores, asignados y representantes legales, todo nuestro derecho, título e interés, lo que incluye el derecho a y el beneficio completo de tales prioridades que estén otorgadas ó que pudieran ser otorgadas de aquí en adelante a nosotros por las leyes locales ó por tratados, incluyendo cualquier convenio internacional para la protección de la propiedad industrial, en y para todos los países del mundo, incluyendo los Estados Unidos y sus territorios y posesiones, de y para la invención titulada:

COMPUESTO DE PIPERIDINILO COMO UN MODULADOR DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR DE QUIMIOQUINA

Inventada por nosotros y descrita en la solicitud Provisional de Patente Estadounidense

Solicitud Número 61/355.225, presentada el 16 de junio de 2010

Incluyendo dicha solicitud Provisional de Patente Estadounidense y cualquier solicitud que reclame prioridad de dicha solicitud provisional, presentada en

cualquier país, y cualesquier patentes que puedan ser emitidas u otorgadas con base en esta, y todas las divisionales, continuaciones, reemisiones, certificados de reexamen y extensiones ó prórrogas de la misma en todos los países, el dicho interés es la completa propiedad de dicha invención y todas las dichas solicitudes, patentes (incluyendo patentes de remisión), extensiones y certificados de reexamen en manos de y en disfrute por la dicha Bristol-Myers Squibb Company y sus sucesores y asignados en los términos completos en los cuales dichas patentes (incluyendo patentes de remisión), extensiones y certificados de reexamen hayan sido otorgados, de la misma manera completa y enteramente como tenencia y disfrute por nosotros si esta venta, cesión y transferencia no si hubiera hecho;

Y acordamos aquí comunicar a dicho cesionario ó a sus representantes de cualesquier hechos conocidos por nosotros relacionados con dicha invención, para testificar en cualesquier procesos legales, para firmar ó perfeccionar cualesquier documentos ó instrumentos adicionales que puedan ser necesarios, legales y apropiados en ó para la presentación ó trámite de todas las solicitudes, incluyendo solicitudes divisionales, continuaciones, reemisiones, certificados de reexamen y extensiones ó el otorgamiento ó emisión de las mismas ó de otra manera para asegurar el título a dicha invención y todas las mencionadas solicitudes, patentes (incluyendo patentes de remisión, extensiones y certificados de reexamen a dicho cesionario), y en general hacer todo lo posible para ayudar a dicho cesionario, sus sucesores y asignados en obtener y hacer cumplir la protección adecuada de dicha invención en todos los países.

Firmado este día 31 de agosto de 2010 por (Firmado)

Robert J. Cherney

Estado de New Jersey

Condado de Mercer

En este día 31 de agosto de 2010, ante mí se presentó Robert J. Cherney de quien se es la persona cuyo nombre se menciona en, y que firmó el documento de cesión anterior y que reconoció que él firmó este documento.

(Sello)

(Firmado)

Notario Público

DAWNET BRAGG

Notario Público de New Jersey

Mi Comisión expira el 22 de sept. De 2014

Firmado este día 7 de septiembre de 2010 por (Firmado)

John V. Duncia

Estado de New Jersey

Condado de Mercer

En este día 7 de septiembre de 2010, ante mí se presentó John V. Duncia de quien se es la persona cuyo nombre se menciona en, y que firmó el documento de cesión anterior y que reconoció que él firmó este documento.

(Sello)

(Firmado)

Notario Público

DAWNET BRAGG

Notario Público de New Jersey

Mi Comisión expira el 22 de sept. De 2014

Firmado este día 7 de septiembre de 2010 por (Firmado)

Daniel S. Gardner

Estado de New Jersey

Condado de Mercer

En este día 7 de septiembre de 2010, ante mí se presentó Daniel S. Gardner de quien se es la persona cuyo nombre se menciona en, y que firmó el documento de cesión anterior y que reconoció que él firmó este documento.

(Sello)

(Firmado)

Notario Público

DAWNET BRAGG

Notario Público de New Jersey

Mi Comisión expira el 22 de sept. De 2014

Firmado este día 7 de septiembre de 2010 por (Firmado)

Joseph B. Santella

Estado de New Jersey

Condado de Mercer

En este día 7 de septiembre de 2010, ante mí se presentó Joseph B. Santella de quien se es la persona cuyo nombre se menciona en, y que firmó el documento de cesión anterior y que reconoció que él firmó este documento.

(Sello)	(Firmado)
	Notario Público
	DAWNET BRAGG
	Notario Público de New Jersey
	Mi Comisión expira el 22 de sept. De 2014

Firmado este día 31 de agosto de 2010 por (Firmado)

Zhongyu Wang

Estado de New Jersey

Condado de Mercer

En este día 31 de agosto de 2010, ante mí se presentó Zhongyu Wang de quien se es la persona cuyo nombre se menciona en, y que firmó el documento de cesión anterior y que reconoció que él firmó este documento.

(Sello)	(Firmado)
	Notario Público
	DAWNET BRAGG
	Notario Público de New Jersey
	Mi Comisión expira el 22 de sept. De 2014



TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

PODER OTORGADO POR BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

APOSTILLA

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
SALLY B. HANSEN
3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE:
SALLY B. HANSEN, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 28 DE JUNIO DE 2007
7. POR BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A295716
9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)
10. FIRMA (FIRMADO) BRADLEY ABELOW

Texto en inglés y en español mediante el cual BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY domiciliada en Nueva York, Nueva York, otorga poder a ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA

Dado y suscrito el 30 de mayo de 2007

(Firmado) Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior)

Jaime Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
SEGUN RESOLUCION 034 DE ENERO 11 DE 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

151
575
106

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Texto en inglés y en español mediante el cual el suscrito Notario certifica el 30 de mayo de 2007 la existencia legal de la sociedad BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY así como las funciones y firma de su representante autorizado Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior) para lo cual se basó en los documentos relacionados en inglés en el punto 6 de la certificación los cuales se traducen aquí al español, a saber:

Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.

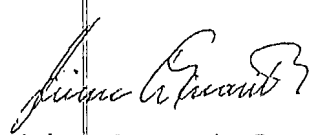
Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado mayo 24, 2005.

[Firmado] SALLY B. HANSEN, Notario Público

[Sello en tinta que dice: "SALLY B. HANSEN. Notario Público de Nueva Jersey. Mi comisión vence el 6 de junio de 2010"]

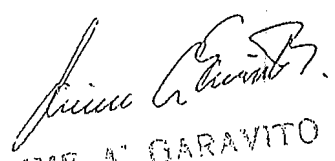
[Aparece sello realzado]

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia.

BOGDM5 # 82106



JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
2da. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

152
\$46
B

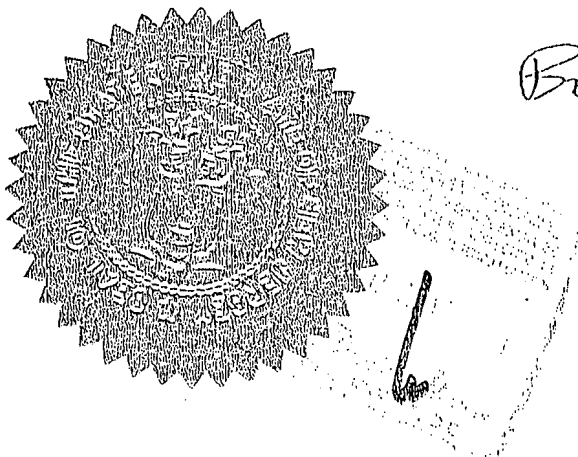
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
SALLY B HANSEN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
SALLY B HANSEN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 28TH DAY OF JUNE 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A295716
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

153
577

128

Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 62 0th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 000.000.040-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakermot.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciled in

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 United States of America

declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METICE and/or
JUAN PABLO CONCHA

with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 30 day of May of 2007

Signature of the person issuing the Power



Anastasia P. Winslow
Senior Patent Counsel

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliada en

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METICE y/o
JUAN PABLO CONCHA

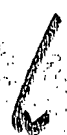
con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de esta sociedad.

Dado y firmado en

A los 30 días del mes de mayo de 2007

Firma de la persona que firma el Poder



154
578
109

2

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 30 day of May
2007, the undersigned Notary

CERTIFIES

That Name of the person issuing the power
Anastasia P. Winslow
of legal age and domiciled in
Princeton, NJ USA
Address, city, state, country

set his hand on the foregoing document.

That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

That the grantor has executed the foregoing document as
Senior Patent Counsel
Position of the person issuing the Power
of the judicial person BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY

That the judicial person BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY

having its home office in

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

(Please indicate here the documents such as the articles of incorporation, by laws or resolution from the Board of Directors and their dates, on which the notary relied to grant the certification)

- Certification executed by Sr. Vice President and General Counsel of Bristol-Myers Squibb Company on April 7, 2007
- Amended and Restated Certificate of Incorporation of Bristol-Myers Squibb Company dated May 24, 2005

Notary Public
Sally B. Hansen
SALLY B. HANSEN
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 6, 2010

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 30 días del mes de mayo
de 2007, el suscrito Notario

DA FE

1 Que Anastasia P. Winslow

mayor y domiciliado en Princeton, NJ
Estados Unidos de América

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Abogados de Patentes Senior
de la persona jurídica BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY

4 Que la persona jurídica BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY

con sede en

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

- Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.
- Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado el 4 de mayo de 2005.

El Notario Público

PATENTE DE INVENCION ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

3 Decisión 486/00



No. 13-001893-00000-0000

Fecha: 2013-01-04 16:43:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 154

icitud

☐	Indicación que s
☐	Datos de identi
☐	Descripción de la
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
☐	Completa ☐
	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
☐	Completa ☒
	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
☐	Completa ☐
	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
☐	Completa ☐
	Incompleta ☐