

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-090552- -00000-0000

Fecha: 2013-04-08 12:05:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

# Industria y Comercio

## SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL  
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE  
INVENCION

TITULO: CO-CRISTALES Y SALES DE INHIBIDORES DE CCR3.

\_\_\_\_\_

SOLICITANTE: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DIRECCIÓN: Binger Strasse. 173, 55216 Ingelheim am Rhein  
Alemania

\_\_\_\_\_

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 05 de Abril de 2013

P2013/000017

# OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-090552- 00000-0000

Fecha: 2013-04-08 12:05:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

## PETITORIO - FORMULARIO

### PATENTE PCT

#### ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000017

#### SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE  
(71)

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM  
INTERNATIONAL GMBH**

Dirección: Corporate Patents, Binger Str. 173,  
55216 Ingelheim am Rhein

Nacionalidad o Domicilio: Alemania

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: \_\_\_\_\_

Fax: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

#### IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá,  
Colombia

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

#### IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 79.782.747Bta  
TP 74.295

INVENTOR (ES)  
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

#### PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2011/067437 Fecha Octubre 06, 2011

Publicación Internacional No. WO 2012/045803 A1 Fecha Abril 12, 2012

6

Título (54) **CO-CRISTALES Y SALES DE INHIBIDORES DE CCR3.**

Clasificación Internacional (51) C07D 401/14; C07D 211/58; C07D 213/81; C07D  
401/04; A61K 31/454; A61P 31/00.

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Octubre 07, 2010

(31) Número de Solicitud

10186901.4

9

Comprobante de pago No. 13-

Fecha \_\_\_\_\_

10

## ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones. Declaración bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.

☒

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.

☐

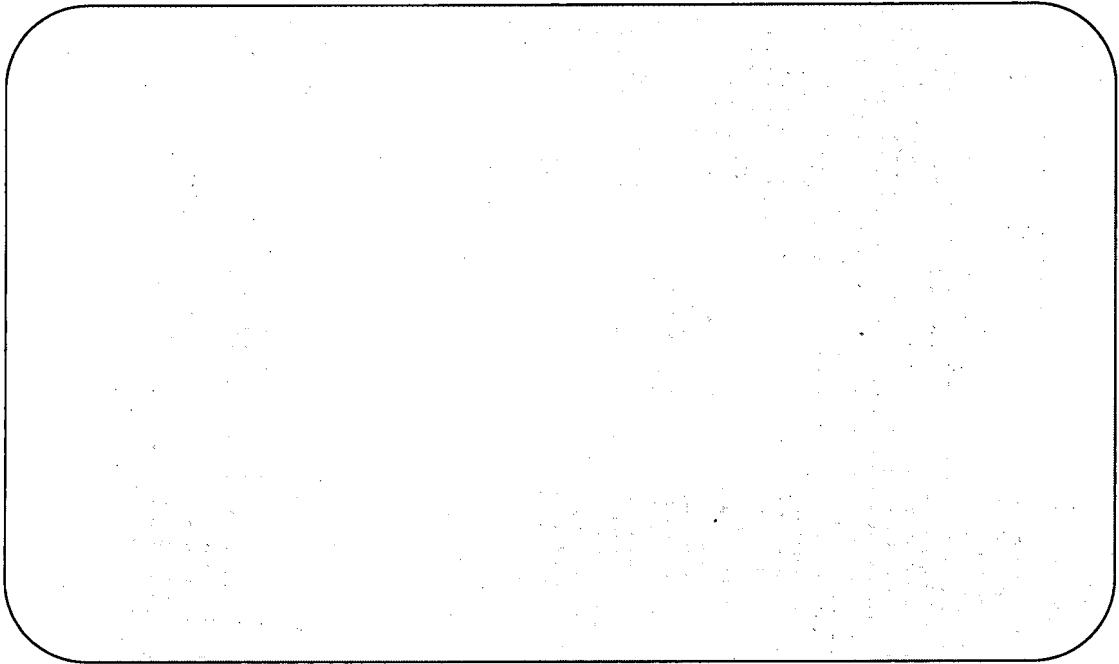
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

## FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

## LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2011/067437

**FRANK, Markus**

Corporate Patents, Binger Strasse 173,  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemania  
Nacionalidad: Alemana

**HAEBERLE, Hans**

Corporate Patents, Binger Strasse 173,  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemania  
Nacionalidad: Alemana

**HENRY, Manuel**

Corporate Patents, Binger Strasse 173,  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemania  
Nacionalidad: Francesa

**PACHUR, Thorsten**

Corporate Patents, Binger Strasse 173,  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemania  
Nacionalidad: Alemana

**SANTAGOSTINO, Marco**

Corporate Patents, Binger Strasse 173,  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemania  
Nacionalidad: Italiana

**STERTZ, Uwe**

Corporate Patents, Binger Strasse 173,  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemania  
Nacionalidad: Alemana



**TREBING, Thomas**

Corporate Patents, Binger Strasse 173,

55216 Ingelheim am Rhein

Alemania

Nacionalidad: Alemana

**WERTHMANN, Ulrike**

Corporate Patents, Binger Strasse 173,

55216 Ingelheim am Rhein

Alemania

Nacionalidad: Alemana

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
NIT : 800.176.089-2  
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0032224

Bogotá D.C., Abril 08 de 2013 - 11:50:13

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO     |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 181981796 | 05/04/2013 | 9.515.000.00 |

\*\*\* 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: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-090552- -00000-0000

Fecha: 2013-04-08 12:05:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Abril 8 de 2013 - 11:50:15



No. 13-090552- -00000-0000

Fecha: 2013-04-08 12:05:48

Tra. 11 PATENTE IYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 5

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO C

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (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

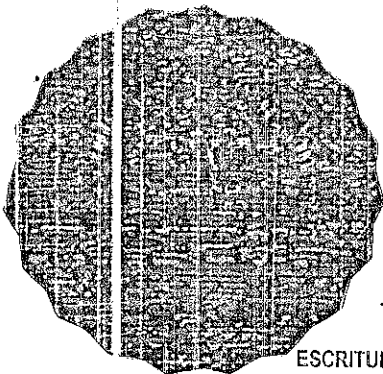
☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐





TESTIMONIO

ESCRITURA: 001416  
MINUTA: 000657

K: 007735

DELEGACION DE PODER  
QUE OTORGA  
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH  
REPRESENTADO POR  
JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS  
A FAVOR DE  
CARLOS REINALDO OLARTE

=====

INTRODUCCION

EN LA CIUDAD DE LIMA AL VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, ANTE MI, MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, NOTARIO DE ESTA CAPITAL.

COMPARECEN:

JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS, QUIEN MANIFIESTA SER DE NACIONALIDAD: PERUANA, DE ESTADO CIVIL CASADA, DE PROFESION U OCUPACION: ABOGADA Y DOMICILIAR EN AVENIDA REPUBLICA DE PANAMA 3531, OFICINA 1203, DISTRITO DE SAN ISIDRO PROVINCIA Y DEPARTAMENTO DE LIMA, DEBIDAMENTE IDENTIFICADA CON DOCUMENTO NACIONAL DE IDENTIDAD NUMERO 29562321, QUIEN PROCEDE EN REPRESENTACION DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, CUYAS FACULTADES CONSTAN EN EL PODER OTORGADO CON FECHA QUINCE DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, DEBIDAMENTE LEGALIZADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, QUE SE INSERTA, LA COMPARECIENTE ES INTELIGENTE EN EL IDIOMA CASTELLANO, QUIEN SE OBLIGA CON CAPACIDAD, LIBERTAD Y CONOCIMIENTO SUFICIENTE DE CONFORMIDAD CON EL EXAMEN QUE LE HE EFECTUADO DE LO QUE DOY FE; Y ME ENTREGÓ UNA MINUTA QUE ARCHIVO EN SU LEGAJO RESPECTIVO BAJO EL NUMERO DE ORDEN CORRESPONDIENTE Y CUYO TENOR LITERAL ES COMO SIGUE:

MINUTA:

SEÑOR NOTARIO:

SÍRVASE EXTENDER EN SU REGISTRO DE ESCRITURAS PÚBLICAS UNA DE DELEGACION DE PODER QUE OTORGA LA SEÑORA IVETTE LUQUE CARDENAS, IDENTIFICADA CON DNI N° 29562321, DE NACIONALIDAD PERUANA, ESTADO CIVIL CASADA, OCUPACIÓN ABOGADO Y CON DOMICILIO EN AV. REPÚBLICA DE PANAMÁ N° 3531, OFICINA 1203, SAN ISIDRO, QUIEN ACTÚA EN REPRESENTACIÓN DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, SEGÚN PODER OTORGADO CON FECHA 13 DE OCTUBRE DE 2009, Y A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ EL PODERDANTE; A FAVOR DEL SEÑOR CARLOS REINALDO OLARTE, IDENTIFICADO CON CÉDULA N° 79.782.747, A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ EL APODERADO; EN LOS SIGUIENTES TÉRMINOS Y CONDICIONES:

PRIMERO: CON FECHA 15 DE JULIO DE 2010, LA EMPRESA BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, OTORGÓ PODER A FAVOR DE EL PODERDANTE, EL CUAL USTED SEÑOR NOTARIO SE SERVIRÁ INSERTAR. ==

SEGUNDO: POR EL PRESENTE DOCUMENTO, EL PODERDANTE DELEGA PODER A FAVOR DE EL APODERADO PARA QUE REPRESENTÉ EN LA REPÚBLICA DE COLOMBIA A LA SOCIEDAD BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, TAL COMO CONSTA EN EL PODER ADJUNTO, ANTE CUALQUIER AUTORIDAD ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, INCLUYENDO LA SECRETARÍA Y TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA, PARA EL INICIO, TRAMITACIÓN, OBTENCIÓN, DEFENSA Y HACER RESPETAR TODAS Y CUALQUIERA DE LAS PATENTES DE INVENCION, MODELOS DE UTILIDAD, DISEÑOS INDUSTRIALES, MARCAS, LEMAS COMERCIALES, NOMBRES COMERCIALES, PROTECCIÓN DE DATOS DE PRUEBA, PROTECCIÓN DE SECRETOS EMPRESARIALES, DERECHOS DE AUTOR, REGISTRO DE NOMBRES DE DOMINIO, O SEGUIMIENTO DE PROCEDIMIENTOS EN MATERIAS TALES COMO PROPIEDAD INTELECTUAL.

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa – San Isidro  
Central: 719 – 1667 / 719 – 1668 / 719 – 1669 / Telefax.: 717 – 1031  
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

Handwritten text, possibly a signature or date, within a rectangular box.

Handwritten text, possibly a signature or date, within a rectangular box.

Handwritten text, possibly a signature or date, within a rectangular box.

TESTIMONIO

EL APODERADO ACTUANDO EN FORMA INDIVIDUAL PODRÁ DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENIONES, PRESENTAR TODO TIPO DE SOLICITUDES, RECURSOS, RESPUESTAS U OPOSICIONES, PRESENTAR TODO TIPO DE RECURSOS DE IMPUGNACIÓN, PRESENTAR DECLARACIONES, JURADAS O NO, PRESENTAR CUALQUIER OTRO RECURSO O REMEDIO PROCESAL PERMITIDO POR LEY, PAGAR IMPUESTOS Y ANUALIDADES, SOLICITAR TESTIMONIOS, RENUNCIAR A LOS DERECHOS DE REGISTRO SOBRE UN ELEMENTO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL, DESISTIRSE DEL PROCESO Y DE LA PRETENSION, ALLANARSE A LA PRETENSION, CONCILIAR, TRANSIGIR, SOMETER A ARBITRAJE LAS PRETENSIONES CONTROVERTIDAS EN EL PROCESO, SOLICITAR Y EJECUTAR MEDIDAS CAUTELARES ASÍ COMO VISITAS INSPECTIVAS, RATIFICAR LOS ACTOS JURÍDICOS PROCESALES SUSCRITOS CON ANTERIORIDAD AL OTORGAMIENTO Y/O PRESENTACIÓN DEL PRESENTE PODER, SUSTITUIR O DELEGAR LA REPRESENTACIÓN, REVOCAR LOS PODERES OTORGADOS, RECIBIR NOTIFICACIONES EN NOMBRE DE LA COMPAÑÍA Y LOS DEMÁS ACTOS QUE EXPRESE LA LEY. =====  
AGREGUE USTED SEÑOR NOTARIO, LAS CLÁUSULAS DE LEY, E INSERTE EL PODER AL QUE SE HA HECHO REFERENCIA. =====  
LIMA, 21 DE JULIO DE 2010. =====

FIRMADO.- UNA FIRMA ILEGIBLE.- =====

ABOGADO QUE AUTORIZA.- UN SELLO QUE DICE.- JURGEN STROBACH FLORIAN.- ABOGADO.- C.A.L. 30548.- UNA FIRMA ILEGIBLE.- =====

INSERTO UNO: TRADUCCION OFICIAL =====

MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, ABOGADO NOTARIO DE LIMA, CERTIFICO QUE HE TENIDO A LA VISTA LA TRADUCCION OFICIAL DEL PODER ESPECIAL, DEBIDAMENTE LEGALIZADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, CUYO TENOR LITERAL ES COMO SIGUE: =====

TRADUCCIÓN OFICIAL

TRA. N° TOI.0077.10

Primera página del documento original:

PODER ESPECIAL de fecha 15 de julio de 2010 redactado en idioma castellano e inglés

Segunda página del documento original:

UR. Nr.: 1446/2010

Por la presente se certifica que las firmas que anteceden de:

- Dr. Michael Kompter, nacido el 11 de mayo de 1955, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173.
- Dr. Christian Hauke, nacido el 31 de agosto de 1947, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173.

a quienes he conocido en persona, han sido estampadas en mi presencia

Asimismo, certifico que Boehringer Ingelheim International GmbH es una sociedad debidamente constituida bajo las leyes de la República Federal de

1  
Estados Unidos 688 - Lima 11 - Perú - Tels.: (511) 460-1659 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4548  
maemim@terra.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro  
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031  
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com



TESTIMONIO

TRA. N° TOI.0077.10

Alemania, con domicilio en Binger Strasse 173, 55216  
Ingelheim am Rhein, Alemania.

Dicha sociedad se encuentra inscrita en el Registro  
Mercantil del Juzgado de Distrito de Bingen, bajo el  
número HR B 1063 desde el 14 de mayo de 1968. Dicha  
inscripción ha sido transferida por ley al Registro  
Mercantil del Juzgado de Distrito de Mainz, donde se  
encuentra inscrita bajo el número HR B 21063 desde el 28  
de diciembre de 2005.

Asimismo, certifico que los doctores Michael Kompter y  
Christian Hauke, han sido autorizados para firmar el  
documento que antecede y actualmente se encuentran  
debidamente autorizados para firmar a nombre de  
Boehringer Ingelheim International GmbH en calidad de  
apoderados.

Ingelheim am Rhein, 15 de julio de 2010

(firmado ilegible)

Notario Público

Mary Ann Montecarlo Medina  
Traductora Pública Juramentada  
Registro IVI N° 106



TESTIMONIO

TRA. N° TOI.0077.10

Reverso de la segunda página del documento original:

(sello en idioma extranjero distinto al inglés, de fecha 16 de julio de 2010)

(sello en idioma castellano del Consulado del Perú, de fecha 20 de julio de 2010)

(sello) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES  
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR

Legalización N° 092720

Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)  
Alfredo Arecco-Sablich sin juzgar el contenido  
del documento

Lima, 23 de julio de 2010

(fdo.) Maribel del Rosario LUYO JAVIER

Departamento de Legalizaciones

Dirección de Trámites Consulares/sello

La infrascrita, Traductora Pública Juramentada,  
certifica que la presente traducción es fiel y  
correcta del texto original en idioma Castellano.....  
adjunto. Esta traducción no debe interpretarse  
como reconocimiento de la autenticidad  
del documento traducido.

En fe de lo cual, firmo y sello en.....Lima.....  
a los...26...días del mes de...Julio...de...2010..

Mary Aníbal Montenegro Medina  
Traductora Pública Juramentada  
Registro JVT N° 105

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES  
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR  
Legalización N°

Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)

SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO



Julia F. Celia Moreano de Dueñas  
Departamento de Legalizaciones  
Dirección de Trámites Consulares  
LIMA 27 JUL 2010

Estados Unidos 888 - Lima 11 - Perú - Telfs.: (511) 460-1859 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4548  
maernm@terra.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro  
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax: 717 - 1031  
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com



TESTIMONIO

FERNÁNDEZ - DÁVILA & BUENO  
ABOGADOS

PODER ESPECIAL

Consta por el presente documento el Poder Especial que otorga [insertar nombre de poderdante], domiciliada en [insertar domicilio] constituida de acuerdo a las leyes de [insertar país de constitución], representada por su [insertar cargo en la cía.] Sr.(a) [insertar nombre del representante de la cía.], a favor de FERNÁNDEZ DÁVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DÁVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TIJERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS y/o CLARISA SILES VASCONES, domiciliados en Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, para que la representen en la República de Perú, República de Bolivia, República de Chile, República de Colombia, República de Ecuador y República Bolivariana de Venezuela, ante cualquier autoridad administrativa o judicial, incluyendo la Secretaría y Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, para el inicio, tramitación, obtención, defensa y hacer respetar todas y cualquiera de las patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas, lemas comerciales, nombres comerciales, protección de datos de prueba, protección de secretos empresariales, derechos de autor, registro de nombres de dominio, o seguimiento de procedimientos en materias tales como Propiedad Intelectual.

Los apoderados podrán ejercer el presente poder actuando en forma individual e indistinta, y gozarán de las siguientes facultades, tales como demandar, reconvenir, contestar demandas y reconveniciones, presentar todo tipo de solicitudes, recursos, respuestas u oposiciones, presentar todo tipo de recursos de impugnación, presentar declaraciones, juradas o no, presentar cualquier otro recurso o remedio procesal permitido por ley, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, renunciar a los derechos de registro sobre un elemento de la propiedad industrial, desistirse del proceso y de la pretensión, allanarse a la pretensión, conciliar, transigir, someter a arbitraje las pretensiones controvertidas en el proceso, solicitar y ejecutar medidas cautelares así como visitas inspectivas, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal, revocar los poderes otorgados, recibir notificaciones en nombre de la compañía y los demás actos que exprese la ley.

Suscrito en ..... el ..... de ..... de 2010

ESTE PODER REQUIERE DE LEGALIZACIÓN NOTARIAL (PRECISANDO QUE EL REPRESENTANTE TIENE LAS FACULTADES PARA OTROGARLO Y QUE ESTUVO PRESENTE AL MOMENTO DE HACERLO) Y DE CONSUL PERUANO (CUANDO ES OTORGADO EN EL EXTRANJERO)

SPECIAL POWER OF ATTORNEY

By means of this Special Power of Attorney Boehringer Ingelheim International GmbH with address in Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany and incorporated under the laws of Germany duly represented by its Authorized Signatories Dr. Michael KOMPTER and Dr. Christian HAUKE, grants to FERNÁNDEZ DÁVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DÁVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TIJERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS and/or CLARISA SILES VASCONES, with address at Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, the powers to represent in the Republic of Perú, the Republic of Bolivia, Republic of Chile, Republic of Colombia, Republic of Ecuador and the Bolivarian Republic of Venezuela before any administrative or judicial authority of any class, including the Andean Secretariat and the Andean Court of Justice to initiate, prosecution, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Invention, Utility Models, Industrial Designs, Trademarks, Trade Names, Commercial Emblems, Test Data Protection, Protection of Trade Secrets, Copyrights, Registration of Domain names and handle proceedings related to Intellectual Property.

The empowered representatives will exert this power of attorney acting individually and indistinctly with the following powers, having authority to claim, to counter-claim, to answer complaints and counter-claims, to file petitions, recourses, replies and oppositions, to withdraw the registration of an industrial property element, to abandon the action and the requested relief, to defend a suit, to file standard or sworn declarations, to file all sort of petitions, appeal and motions permitted by law, pay taxes and annuities, request testimonies, to accept in total or part the demanded pretensions, conciliate, settle, submit to arbitration the contradicted pretensions in the process, to require and execute precautionary measures and inspections among others, to ratify all the acts in regular procedures and proceedings entered into before the granting and/or presentation of this document, substitute or delegate the representation, revoke such substitutions, receive notifications on behalf of the Company and for the rest of the acts which the law provides.

Executed in Ingelheim, on 15<sup>th</sup> July of 2010

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH  
ppa. ppa.

Dr. Michael KOMPTER  
Authorized Signatory

Dr. Christian HAUKE  
Authorized Signatory

THIS POWER OF ATTORNEY REQUIRES LEGALIZATION OF A NOTARY (STATING THAT THE REPRESENTATIVE HAS ENOUGH POWERS TO GRANT IT AND APPEARED AND EXECUTED IT PERSONALLY) AND OF A PERUVIAN CONSUL (WHEN GRANTED ABROAD)

Av. Juan de Arona N° 545 Allura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro  
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031  
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

RECEIVED  
NOV 19 1950

TESTIMONIO

UR. Nr. 1446/2010

It is herewith certified that above signatures of:

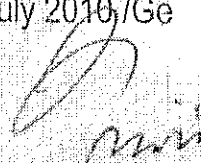
- Dr. Michael **K o m p t e r**, born 11<sup>th</sup> day of May 1955, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,
  - Dr. Christian **H a u k e**, born 31<sup>st</sup> day of August 1947, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,
- personally known,  
were duly given in my presence.

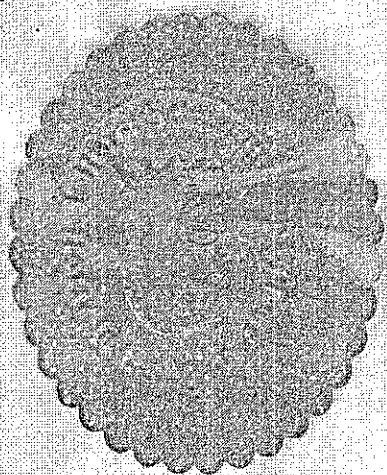
It is herewith certified that **Boehringer Ingelheim International GmbH** is a corporation duly organized and existing under the laws of the Federal Republic of Germany having its principal place of business at Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

It had been entered into the Commercial Register of the District Court of Bingen under HR B 1063 as of 14<sup>th</sup> day of May 1968. This registration was transferred by law to the Commercial Register of the District Court of Mainz, where it has been registered under HR B 21063 since 28<sup>th</sup> day of December 2005.

Furthermore, I certify that Dr. Michael Kompter and Dr. Christian Hauke were authorized to sign the foregoing document and still are duly authorized to sign on behalf as procurists of **Boehringer Ingelheim International GmbH**.

Ingelheim am Rhein, the 15<sup>th</sup> day of July 2010 /Ge

  
Notary public



1. *State of the world and  
the future of the world*

1910  
1911

1910  
1911

TESTIMONIO

AL DORSO: =====

910 E 1

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des  
Notars Horst Heintskill in Ingelheim am Rhein  
und die Echtheit des beigedruckten Dienstsiegels  
werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, dass der  
Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.



**Kostenrechnung:**

Gebühr für die Erteilung  
der Legalisation:

Wert: 50.000,00 €

JVKostO v. 26.7.1957

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: 33,00 €

Mainz, 16.07.10

*Heppes-Schwarz*  
Heppes-Schwarz  
Amtsinspektorin



Mainz, den 16. Juli 2010  
Die Präsidentin des Landgerichts  
In Vertretung

*Dr. Matthias Friedrich*  
Dr. Matthias Friedrich  
Vorsitzender Richter am Landgericht

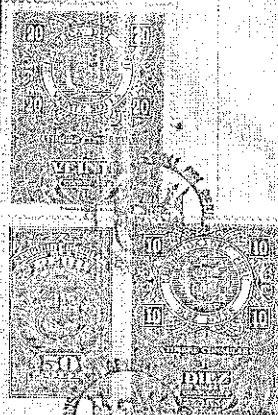
CONSULADO GENERAL DEL PERU  
FRANCFORT DEL MENO

Se legaliza la firma de:  
**DR. MATTHIAS FRIEDRICH**

Quién desempeña el cargo de:  
**REPRESENTANTE DEL PRESIDENTE  
DEL JUZGADO REGIONAL  
EN MAINZ**

Nº de Orden: 0363  
Nº de Actuación: AA7A  
Nº de Fianza: 22.4  
Derechos percibidos: S/C: 80.000 €  
E: 72.000 €

Frankfurt del Meno, 20 de Julio de 2010



*Alfredo Arecco-Sablich*  
ALFREDO ARECCO-SABLICH  
Consul General del Perú



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES  
DIRECCION GENERAL DE POLITICA CONSULAR

Legalización Nº 0363-2010

Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)

*Alfredo Arecco-Sablich*  
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

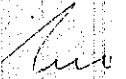
*Maribel del Rosal Luyo Joylar*  
Maribel del Rosal Luyo Joylar  
Departamento de Legalización  
Dirección de Asesoría Consular



LIMA, 23 JUL 2010

Esta cartilla está en blanco. Cualquier  
texto que se consigne carece de valor

DE NOT  
a y sellos  
en al (la)  
P  
Nº 1167  
ma del N

  
Ramón Gortázar  
Nº 1167

Mario Gino Benvenuto Murguía

ABOGADO NOTARIO DE LIMA

TESTIMONIO

INSERTO. =====

DE CONFORMIDAD CON LA LEY DEL NOTARIADO, ARTICULO 59, INCISO D), TRANSCRIBO: =====

CÓDIGO PROCESAL CIVIL: "ARTÍCULO 74.- FACULTADES GENERALES.- LA REPRESENTACIÓN JUDICIAL CONFIERE AL REPRESENTANTE LAS ATRIBUCIONES Y POTESTADES GENERALES QUE CORRESPONDEN AL REPRESENTADO, SALVO AQUELLAS PARA LAS QUE LA LEY EXIGE FACULTADES EXPRESAS. LA REPRESENTACIÓN SE ENTIENDE OTORGADA PARA TODO EL PROCESO, INCLUSO PARA LA EJECUCIÓN DE LA SENTENCIA Y EL COBRO DE COSTAS Y COSTOS, LEGITIMANDO AL REPRESENTANTE PARA SU INTERVENCIÓN EN EL PROCESO Y REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS DEL MISMO, SALVO AQUELLOS QUE REQUIERAN LA INTERVENCIÓN PERSONAL Y DIRECTA DEL REPRESENTADO." =====

CÓDIGO PROCESAL CIVIL: "ARTÍCULO 75.- FACULTADES ESPECIALES.- SE REQUIERE EL OTORGAMIENTO DE FACULTADES ESPECIALES PARA REALIZAR TODOS LOS ACTOS DE DISPOSICIÓN DE DERECHOS SUSTANTIVOS Y PARA DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENIONES, DESISTIRSE DEL PROCESO Y DE LA PRETENSIÓN, ALLANARSE A LA PRETENSIÓN, CONCILIAR, TRANSIGIR, SOMETER A ARBITRAJE LAS PRETENSIONES CONTROVERTIDAS EN EL PROCESO, SUSTITUIR O DELEGAR LA REPRESENTACIÓN PROCESAL Y PARA LOS DEMÁS ACTOS QUE EXPRESE LA LEY. EL OTORGAMIENTO DE FACULTADES ESPECIALES SE RIGE POR EL PRINCIPIO DE LITERALIDAD. NO SE PRESUME LA EXISTENCIA DE FACULTADES ESPECIALES NO CONFERIDAS EXPLÍCITAMENTE." =====

CONCLUSION: =====

FORMALIZADO EL INSTRUMENTO LA COMPARECIENTE LE DIO LECTURA, DESPUES DE LO CUAL SE AFIRMA Y RATIFICA EN SU CONTENIDO, DECLARANDO QUE SE TRATA DE UN ACTO VALIDO Y NO SIMULADO, MANIFESTANDO IGUALMENTE CONOCER LOS ANTECEDENTES Y/O TITULOS QUE SE ORIGINAN POR EL PRESENTE INSTRUMENTO Y DECLARANDO RECONOCER COMO SUYA LA FIRMA DE LA MINUTA QUE LA ORIGINA. =====

DEJO CONSTANCIA DE HABER ADVERTIDO A LA INTERESADA DE LOS EFECTOS LEGALES DEL PRESENTE INSTRUMENTO NOTARIAL. =====

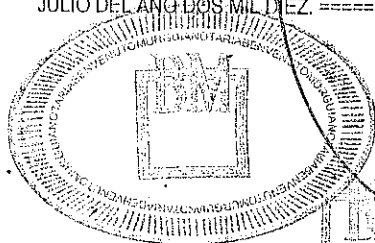
LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA SE INICIA EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B Nº0706090 Y CONCLUYE EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B Nº0706093(VUELTA), DE LO QUE DOY FE. =====

FIRMADO: JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS.- UNA HUELLA DIGITAL.- UNA FIRMA ILEGIBLE.- FIRMÓ EL VEINTISEIS DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ. =====

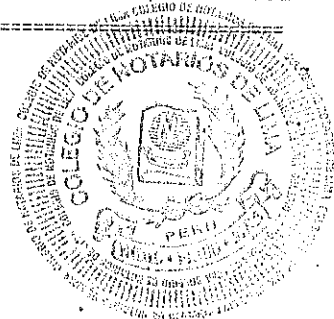
EL PROCESO DE FIRMAS CONCLUYO EL: VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ. =====

FIRMADO: DR. MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA. ABOGADO - NOTARIO DE LIMA. =====

ES TRANSCRIPCION DE LA ESCRITURA PUBLICA QUE CORRE EN EL REGISTRO CON FECHA VEINTISEIS DIAS DEL MES DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ DE FOJAS 004590 A FOJAS 004593(VUELTA), Y A SOLICITUD DE PARTE INTERESADA EXPIDO EL PRESENTE, DE ACUERDO A LA LEY EL QUE RUBRICO EN CADA UNA DE SUS HOJAS, SELLO, SIGNO Y FIRMO EN LIMA, VEINTISEIS DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ. =====



MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA  
ABOGADO  
NOTARIO DE LIMA



COLEGIO DE NOTARIOS DE LIMA CERTIFICA:

la autenticidad y sellos que anteceden en esta foja  
en el (la) Notario(a) de Lima,

*Benvenuto Murguía*

Nº 116766

Fecha:

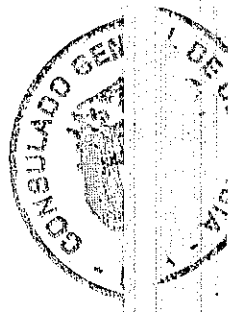
26 JUL 2010

Firma del Notario(a) más no el contenido

Av. Juan de Arona N° 546 - Urb. Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro  
Teléfono: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031  
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

*Lina*  
Lina Gutiérrez Adriaenszén  
FISCAL

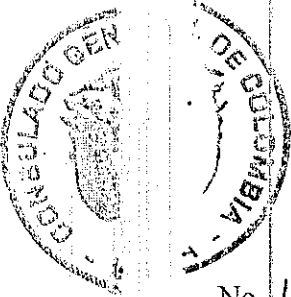
Este carilla está en blanco. Cualquier  
texto que se consigne carece de valor



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES  
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR  
Legalización No. 01594197  
Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)  
*Ricardo A. Llanos*  
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

*[Firma]*  
Julia Adela Moreano de Dueñas  
Departamento de Legalizaciones  
Dirección de Trámites Consulares  
LIMA 27 JUL 2010





**CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA**  
Lima – Perú

No. 1793

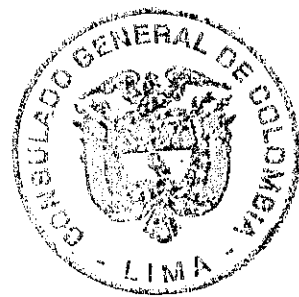
Lima, 02 Agosto 2010

El suscrito Cónsul General Consulares hace constar que el(a) señor (a) JULIA ADELA MOREANO DE DUEÑAS - DIRECCION DE TRAMITES CONSULARES. Cuya firma aparece al pie del presente documento desempeñaba las funciones allí indicadas.

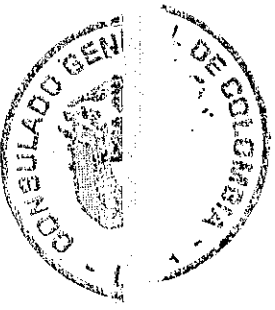
El suscrito Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido de este documento.

Pago Impuesto de Timbre US\$10.00  
Y derechos consulares US\$15.00

*Samir*  
JAIRO MONTES MORENO  
Cónsul General



Dirección: Jorge Basadre 1580 TEL. (511) 4410530- 4410954 Fax: 2213661-4416922-4218029  
Sitio Web: <http://www.embajadacolombia.org.pe/html/> - [consuladogeneral@embajadacolombia.org.pe](mailto:consuladogeneral@embajadacolombia.org.pe)  
Perú no es miembro del convenio de Apostilla.



NO ASUME  
RESPONSABILIDAD  
DEL TEXTO  
2010 AUG 11 A 11:51  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE  
RELACIONES  
EXTERIORES  
264875  
JAIRO MONTES  
CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

RECEIVED  
JAN 10 1967  
U.S. AIR FORCE

344011

U.S. AIR FORCE  
HEADQUARTERS  
WASHINGTON, D.C.

RECEIVED  
JAN 10 1967  
U.S. AIR FORCE

344011

U.S. AIR FORCE  
HEADQUARTERS  
WASHINGTON, D.C.



## (51) International Patent Classification:

*C07D 401/14* (2006.01) *C07D 401/04* (2006.01)  
*C07D 211/58* (2006.01) *A61K 31/454* (2006.01)  
*C07D 213/81* (2006.01) *A61P 31/00* (2006.01)

Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **WERTH-MANN, Ulrike** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

## (21) International Application Number:

PCT/EP2011/067437

(74) Agents: **HAMMANN, Heinz** et al.; Boehringer Ingelheim GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

## (22) International Filing Date:

6 October 2011 (06.10.2011)

## (25) Filing Language:

English

## (26) Publication Language:

English

## (30) Priority Data:

10186901.4 7 October 2010 (07.10.2010) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Straße 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

## (72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **FRANK, Markus** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **HAEBERLE, Hans** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **HENRY, Manuel** [FR/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **PACHUR, Thorsten** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **SANTAGOSTINO, Marco** [IT/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **STERTZ, Uwe** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **TREBING, Thomas** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger

(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, QA, RO, RS, RU, RW, 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, RW, 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).

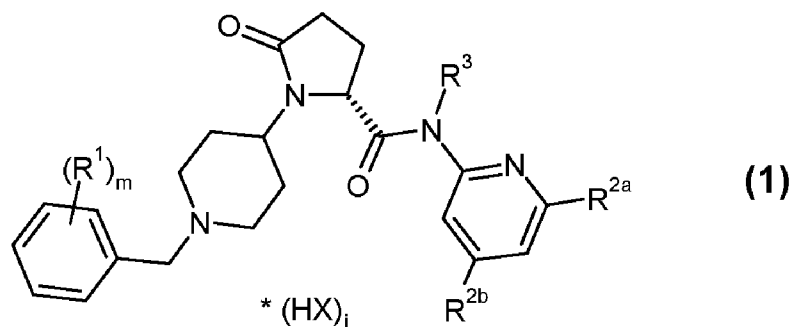
## Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

## Published:

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

## (54) Title: CO-CRYSTALS AND SALTS OF CCR3-INHIBITORS



(57) Abstract: This invention relates to co-crystals and salts of CCR3 inhibitors of formula (1), pharmaceutical compositions containing the same, and methods of using the same as agents for treatment and/or prevention of diseases related with the CCR3-receptor.

## CO-CRYSTALS AND SALTS OF CCR3-INHIBITORS

### FIELD OF THE INVENTION

5 This invention relates to co-crystals and salts of CCR3 inhibitors, pharmaceutical compositions containing one of those, and methods of using the same as agents for treatment and/or prevention of a wide variety of inflammatory, infectious, and immunoregulatory disorders and diseases, including asthma and allergic diseases, chronic obstructive pulmonary disease, infection by pathogenic microbes  
10 (including viruses), autoimmune pathologies such as the rheumatoid arthritis and atherosclerosis as well as age-related macular degeneration (AMD), diabetic retinopathy and diabetic macular edema.

### BACKGROUND INFORMATION

15 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, macrophages, T and B lymphocytes, eosinophils, basophils and neutrophils (reviewed in Luster, New Eng. J Med., 338, 436-445 (1998); Rollins, Blood, 90, 909-928 (1997); Lloyd, Curr Opin Pharmacol., 3, 443-448 (2003); Murray, Current  
20 Drug Targets., 7, 579-588 (2006); Smit, Eur J Pharmacol., 533,277-88 (2006)

There are two major classes of chemokines, CXC and CC, depending on whether the first two cysteines in the amino acid sequence are separated by a single amino  
25 acid (CXC) or are adjacent (CC). The CXC chemokines, such as interleukin-8 (IL-8), neutrophil-activating protein-2 (NAP2) and melanoma growth stimulatory activity protein (MGSA) are chemotactic primarily for neutrophils and T lymphocytes, whereas the CC chemokines, such as RANTES, MIP-1a, MIP-1, the monocyte chemotactic proteins (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, and MCP-5) and  
30 the eotaxins (-1,-2, and-3) are chemotactic for, among other cell types, macrophages, T lymphocytes, eosinophils, mast cells, dendritic cells, and basophils. Also in existence are the chemokines lymphotactin-1, lymphotactin-2

(both C chemokines), and fractalkine (a CXXXXC chemokine) that do not fall into either of the major chemokine subfamilies.

The chemokines bind to specific cell-surface receptors belonging to the family of  
5 G-protein-coupled seven-transmembrane-domain proteins (reviewed in Horuk, Trends Pharm. Sci., 15, 159-165 (1994); Murphy, Pharmacol Rev., 54 (2):227-229 (2002); Allen, Annu. Rev. Immunol., 25, 787-820 (2007)) which are termed "chemokine receptors." On binding their cognate ligands, chemokine receptors transduce an intracellular signal through the associated trimeric G proteins,  
10 resulting in, among other responses, a rapid increase in intracellular calcium concentration, activation of G-proteins, changes in cell shape, increased expression of cellular adhesion molecules, degranulation, promotion of cell migration, survival and proliferation. There are at least eleven human chemokine receptors that bind or respond to CC chemokines with the following characteristic  
15 patterns: CCR-1 (or "CKR-1" or "CC-CKR-1") [MIP-1a, MCP-3, MCP-4, RANTES] (Ben-Barruch, et al., Cell, 72, 415-425 (1993), Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998)); 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] (Charo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 2752-2756 (1994), Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998));  
20 CCR3 (or "CKR-3" or "CC-CKR-3") [eotaxin-1, eotaxin-2, RANTES, MCP-3, MCP-4] (Combadiere, et al., J. Biol. Chem., 270, 16491-16494 (1995), Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998)); CCR-4 (or "CKR-4" or "CC-CKR-4") [TARC, MIP-1a, RANTES, MCP-1] (Power et al., J. Biol. Chem., 270, 19495-19500 (1995), Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998)); CCR-5 (or "CKR-5" or "CCCKR-5") [MIP-  
25 1a, RANTES, MIP-1p] (Sanson, et al., Biochemistry, 35, 3362-3367 (1996)); CCR-6 (or "CKR-6" or "CC-CKR-6") [LARC] (Baba et al., J. Biol. Chem., 272, 14893-14898 (1997)); CCR-7 (or "CKR-7" or "CC-CKR-7") [ELC] (Yoshie et al., J. Leukoc. Biol. 62, 634-644 (1997)); CCR-8 (or "CKR-8" or "CC-CKR-8") [1-309, TARC, MIP-1p] (Napolitano et al., J. Immunol., 157, 2759-2763 (1996), Bernardini et al., Eur. J. Immunol., 28, 582-588 (1998)); CCR-10 (or "CKR-10" or "CC-CKR-10") [MCP-1, MCP-3] (Bonini et al., DNA and Cell Biol., 16, 1249-1256 (1997)) ; and CCR31 (or

"CKR-11" or "CC-CKR-11") [MCP-1, MCP-2, MCP-4]( Schweickart et al., J Biol Chem, 275 9550-9556 (2000)).

In addition to the mammalian chemokine receptors, the Decoy receptors CCX-  
5 CKR, D6 and DARC/Duffy as well proteins expressed by mammalian  
cytomegaloviruses, herpes viruses and poxviruses, exhibit binding properties of  
chemokine receptors (reviewed by Wells and Schwartz, Curr. Opin. Biotech., 8,  
741-748 (1997); Comerford, Bioessays., 29(3):237-47 (2007)). Human CC  
chemokines, such as RANTES and MCP-3, can cause rapid mobilization of  
10 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 CXCR-4, CCR2, CCR3, CCR5 and CCR8, can act as co receptors for the  
infection of mammalian cells by microbes as with, for example, the human  
15 immunodeficiency viruses (HIV).

Chemokine 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  
20 rheumatoid arthritis, Grave's disease, chronic obstructive pulmonary disease, and  
atherosclerosis. For example, the chemokine receptor CCR3 is expressed among  
others on eosinophils, basophils, TH2 cells, alveolar macrophages, mast cells,  
epithelial cells, microglia cells, astrocytes and fibroblasts. CCR3 plays a pivotal  
role in attracting eosinophils to sites of allergic inflammation and in subsequently  
25 activating these cells. The chemokine ligands for CCR3 induce a rapid increase in  
intracellular calcium concentration, increased GTP exchange of G-proteins,  
increased ERK phosphorylation, enhanced receptor internalization, eosinophil  
shape change, increased expression of cellular adhesion molecules, cellular  
degranulation, and the promotion of migration. Accordingly, agents that inhibit  
30 chemokine receptors would be useful in such disorders and diseases. In addition,  
agents that inhibit chemokine receptors would also be useful in infectious diseases

such as by blocking infection of CCR3 expressing cells by HIV or in preventing the manipulation of immune cellular responses by viruses such as cytomegaloviruses.

Therefore, CCR3 is an important target and antagonism of CCR3 is likely to be effective in the treatment of inflammatory, eosinophilic, immunoregulatory and infectious disorders and diseases (Wegmann, Am J Respir Cell Mol Biol., 36(1):61-67 (2007); Fryer J Clin Invest., 116(1):228-236 (2006); De Lucca, Curr Opin Drug Discov Devel., 9(4):516-524 (2006)

So, the problem underlying the present invention was the provision of CCR3 antagonists, preferred with reduced side effects which are not only potent CCR3-inhibitors, but also are useful for manufacturing a medicament for the prevention and/or treatment of diseases wherein the activity of a CCR3-receptor is involved.

It has been found surprisingly that the substituted piperidines of formula 1 are highly suitable as CCR3 antagonists, having less side effects, e.g. inhibition of norepinephrine (NET), dopamine (DAT) or serotonin reuptake transporters (5-HTT) as described by Watson PS, Bioorg Med Chem Lett., 16(21):5695-5699 (2006), or inhibition of 5HT2A, 5HT2C or Dopamine D2 receptors as described by De Lucca, J Med Chem., 48(6):2194-2211(2005), or inhibition of the hERG channel as described by De Lucca, Curr Opin Drug Discov Devel., 9(4):516-524 (2006), or inhibition of the alpha1B adrenergic receptor.

Nevertheless such compounds are bases and thus could be problematic for the manufacturing of a medicament since their physical behaviour can cause problems finding a suitable pharmaceutical form. This could be structural problems like stability, light sensitiveness or deliquescence, but also physical problem e.g. if a compound is not soluble or not suitable for common manufacturing processes like milling.

Now, it has been surprisingly found that the claimed co-crystals or salts of the compounds of formula 1 are fulfilling enough criteria for a pharmaceutical

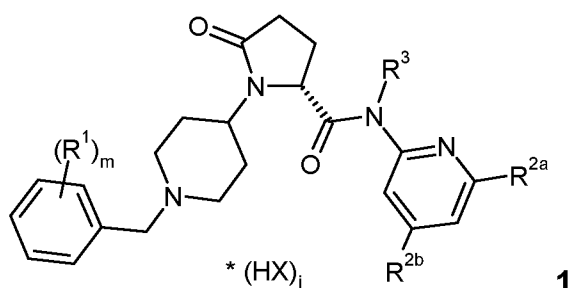
development to manufacture a medicament as above described e.g. a sufficient stability, a controllable deliquescence, a solubility high enough to be useful as a medicament, a solid state useful for standard manufacturing processes or a sufficiently defined crystal form.

5

## DESCRIPTION OF THE INVENTION

Subject matter of the instant invention is co-crystals of compounds of formula **1**

10



wherein

$R^1$  is  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -haloalkyl,  $O-C_{1-6}$ -haloalkyl, halogene;

15  $m$  is 1, 2 or 3; preferably 1 or 2;

$R^{2a}$  and  $R^{2b}$  are each independently selected from H,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -alkenyl,  $C_{1-6}$ -alkynyl,  $C_{3-6}$ -cycloalkyl,  $COO-C_{1-6}$ -alkyl,  $O-C_{1-6}$ -alkyl,  $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ , halogene;

20

$R^{2b.1}$  is H,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{0-4}$ -alkyl- $C_{3-6}$ -cycloalkyl,  $C_{1-6}$ -haloalkyl;

$R^{2b.2}$  is H,  $C_{1-6}$ -alkyl;

or  $R^{2b.1}$  and  $R^{2b.2}$  are together a  $C_{3-6}$ -alkylene group forming with the nitrogen atom a heterocyclic ring, wherein optionally one carbon atom or the ring is replaced by an oxygen atom

25

$R^3$  is H,  $C_{1-6}$ -alkyl;

$X$  is an anion selected from the group consisting of chloride, bromide, iodide, sulphate, phosphate, methanesulphonate, nitrate, maleate, acetate, benzoate, citrate, salicylate, fumarate, tartrate, dibenzoyltartrate, oxalate, succinate, benzoate and p-toluenesulphonate; preferably chloride or dibenzoyltartrate

$j$  is 0, 0.5, 1, 1.5 or 2; preferably 1 or 2;

with a co-crystal former selected from the group consisting of orotic acid, hippuric acid, L-pyroglutamic acid, D-pyroglutamic acid, nicotinic acid, L-(+)-ascorbic acid, saccharin, piperazine, 3-hydroxy-2-naphtoic acid, mucic (galactaric) acid, pamoic (embonic) acid, stearic acid, cholic acid, deoxycholic acid, nicotinamide, isonicotinamide, succinamide, uracil, L-lysine, L-proline, D-valine, L-arginine, glycine, preferably ascorbic acid, mucic acid, pamoic acid, succinamide, nicotinic acid, nicotinamide, isonicotinamide, L-lysine, L-proline,

Those co-crystals are useful for manufacturing a medicament for the prevention and/or treatment of diseases wherein the activity of a CCR3-receptor is involved.

Another aspect of the invention are co-crystals of compounds of formula **1**, wherein

$R^{2a}$  is H,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -alkenyl,  $C_{1-6}$ -alkynyl,  $C_{3-6}$ -cycloalkyl, O- $C_{1-6}$ -alkyl,  $CONR^{2a.1}R^{2a.2}$ ,

$R^{2a.1}$  is H,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -haloalkyl;

$R^{2a.2}$  is H,  $C_{1-6}$ -alkyl;

$R^{2b}$  is H,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -alkenyl,  $C_{1-6}$ -alkynyl,  $C_{3-6}$ -cycloalkyl, COO- $C_{1-6}$ -alkyl, O- $C_{1-6}$ -alkyl,  $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ , halogene;

$R^{2b.1}$  is H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>0-4</sub>-alkyl-C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl, C<sub>1-6</sub>-haloalkyl;

$R^{2b.2}$  is H, C<sub>1-6</sub>-alkyl;

5 or  $R^{2b.1}$  and  $R^{2b.2}$  are together a C<sub>3-6</sub>-alkylene group forming with the nitrogen atom a heterocyclic ring, wherein optionally one carbon atom or the ring is replaced by an oxygen atom

and the remaining residues are defined as above.

10 Another aspect of the invention are co-crystals of compounds of formula **1**, wherein

$R^{2a}$  is H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkynyl, C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl, O-C<sub>1-6</sub>-alkyl, CONR<sup>2a.1</sup>R<sup>2a.2</sup>;

15  $R^{2a.1}$  is C<sub>1-6</sub>-alkyl;

$R^{2a.2}$  is H;

$R^{2b}$  is H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, O-C<sub>1-6</sub>-alkyl, CONR<sup>2b.1</sup>R<sup>2b.2</sup>;

20  $R^{2b.1}$  is C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>0-4</sub>-alkyl-C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl, C<sub>1-6</sub>-haloalkyl;

$R^{2b.2}$  is H, C<sub>1-6</sub>-alkyl;

25 or  $R^{2b.1}$  and  $R^{2b.2}$  are together a C<sub>3-6</sub>-alkylene group forming with the nitrogen atom a heterocyclic ring, wherein optionally one carbon atom or the ring is replaced by an oxygen atom

and the remaining residues are defined as above.

30 Another aspect of the invention are co-crystals of compounds of formula **1**, wherein

$R^{2a}$  is H, C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-alkynyl, C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl, O-C<sub>1-4</sub>-alkyl, CONR<sup>2a.1</sup>R<sup>2a.2</sup>;

$R^{2a.1}$  is C<sub>1-4</sub>-alkyl;

$R^{2a.2}$  is H;

5  $R^{2b}$  is H, C<sub>1-4</sub>-alkyl, O-C<sub>1-4</sub>-alkyl, CONR<sup>2b.1</sup>R<sup>2b.2</sup>,

$R^{2b.1}$  is C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>0-4</sub>-alkyl-C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl, C<sub>1-4</sub>-haloalkyl;

$R^{2b.2}$  is H, C<sub>1-4</sub>-alkyl;

10 or  $R^{2b.1}$  and  $R^{2b.2}$  are together a C<sub>3-6</sub>-alkylene group forming with the nitrogen atom a heterocyclic ring, wherein optionally one carbon atom or the ring is replaced by an oxygen atom

and the remaining residues are defined as above.

15

Another aspect of the invention are co-crystals of compounds of formula **1**, wherein

$R^{2a}$  is H, C<sub>1-4</sub>-alkyl,

20  $R^{2b}$  is H, CONR<sup>2b.1</sup>R<sup>2b.2</sup>,

$R^{2b.1}$  is C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>0-4</sub>-alkyl-C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl, C<sub>1-4</sub>-haloalkyl;

$R^{2b.2}$  is H, C<sub>1-4</sub>-alkyl;

25 or  $R^{2b.1}$  and  $R^{2b.2}$  are together a C<sub>3-6</sub>-alkylene group forming with the nitrogen atom a heterocyclic ring, wherein optionally one carbon atom or the ring is replaced by an oxygen atom

and the remaining residues are defined as above.

30

Another aspect of the invention are co-crystals of compounds of formula **1**, wherein

$R^1$  is  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -haloalkyl, O- $C_{1-6}$ -haloalkyl, halogene;

m is 1 or 2;

5

$R^{2a}$  is H,  $C_{1-4}$ -alkyl;

$R^{2b}$  is H,  $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ;

$R^{2b.1}$  is  $C_{1-4}$ -alkyl,  $C_{0-4}$ -alkyl- $C_{3-6}$ -cycloalkyl,  $C_{1-4}$ -haloalkyl;

10

$R^{2b.2}$  is H,  $C_{1-4}$ -alkyl;

or  $R^{2b.1}$  and  $R^{2b.2}$  are together a  $C_{3-6}$ -alkylene group forming with the nitrogen atom a heterocyclic ring, wherein optionally one carbon atom or the ring is replaced by an oxygen atom

15

$R^3$  is H,  $C_{1-6}$ -alkyl;

X is an anion selected from the group consisting of chloride or dibenzoyltartrate

20

j is 1 or 2.

Another aspect of the invention are co-crystals of compounds of formula **1**, wherein

25

$R^{2a}$  is H,  $C_{1-4}$ -alkyl; preferably Methyl, Ethyl, Propyl;

$R^{2b}$  is H,  $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ;

$R^{2b.1}$  is  $C_{1-4}$ -alkyl; preferably Methyl, Ethyl, Propyl;

30

$R^{2b.2}$  is  $C_{1-4}$ -alkyl; preferably Methyl, Ethyl, Propyl;

and the remaining residues are defined as above.

Another aspect of the invention are co-crystals of compounds of formula **1**, wherein

- 5     $R^{2a}$     is H, C<sub>1-4</sub>-alkyl; preferably Methyl, Ethyl, Propyl;  
      $R^{2b}$     is H, CONR<sup>2b.1</sup>R<sup>2b.2</sup>;

$R^{2b.1}$     is C<sub>0-4</sub>-alkyl-C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl;

$R^{2b.2}$     is H, C<sub>1-4</sub>-alkyl; preferably H, Methyl, Ethyl, Propyl;

10

and the remaining residues are defined as above.

Another aspect of the invention are co-crystals of compounds of formula **1**, wherein

15

- $R^{2a}$     is H, C<sub>1-4</sub>-alkyl; preferably Methyl, Ethyl, Propyl;  
      $R^{2b}$     is H, CONR<sup>2b.1</sup>R<sup>2b.2</sup>;

$R^{2b.1}$     is C<sub>1-4</sub>-haloalkyl;

20

$R^{2b.2}$     is H, C<sub>1-4</sub>-alkyl; preferably H, Methyl, Ethyl, Propyl;

and the remaining residues are defined as above.

Another aspect of the invention are co-crystals of compounds of formula **1**, wherein

25

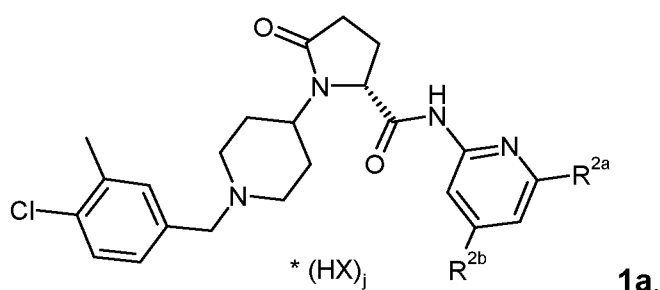
$R^{2b.1}$  and  $R^{2b.2}$  are together a C<sub>3-6</sub>-alkylene group forming with the nitrogen atom a heterocyclic ring, wherein optionally one carbon atom or the ring is replaced by an oxygen atom

30

and the remaining residues are defined as above.

Another aspect of the invention are co-crystals of compounds of formula **1**,  
 wherein  $R^1$ ,  $m$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$ ,  $X$  and  $j$  are defined as above and the co-crystal former  
 is selected from the group consisting of ascorbic acid, mucic acid, pantoic acid,  
 succinamide, nicotinic acid, nicotinamide, isonicotinamide, L-lysine, L-proline, or  
 5 hydrates or hydrochlorides of the same.

Another aspect of the invention are co-crystals of compounds of formula **1a**,  
 wherein  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$ ,  $X$  and  $j$  are defined as above



Another aspect of the invention are co-crystals of compounds of formula **1a**,  
 wherein

- 15  $R^{2a}$  is H, C<sub>1-4</sub>-alkyl; preferably Methyl, Ethyl, Propyl;  
 $R^{2b}$  is H, CONR<sup>2b.1</sup>R<sup>2b.2</sup>,

$R^{2b.1}$  is C<sub>1-4</sub>-alkyl; preferably Methyl, Ethyl, Propyl;

$R^{2b.2}$  is C<sub>1-4</sub>-alkyl; preferably Methyl, Ethyl, Propyl;

20 and the remaining residues are defined as above.

Another aspect of the invention are co-crystals of compounds of formula **1a**,  
 wherein

- 25  $R^{2a}$  is H, C<sub>1-4</sub>-alkyl; preferably Methyl, Ethyl, Propyl;  
 $R^{2b}$  is H, CONR<sup>2b.1</sup>R<sup>2b.2</sup>,

$R^{2b.1}$  is  $C_{0-4}$ -alkyl- $C_{3-6}$ -cycloalkyl;

$R^{2b.2}$  is H,  $C_{1-4}$ -alkyl; preferably H, Methyl, Ethyl, Propyl;

5 and the remaining residues are defined as above.

Another aspect of the invention are co-crystals of compounds of formula **1a**, wherein

10  $R^{2a}$  is H,  $C_{1-4}$ -alkyl; preferably Methyl, Ethyl, Propyl;

$R^{2b}$  is H,  $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ;

$R^{2b.1}$  is  $C_{1-4}$ -haloalkyl;

$R^{2b.2}$  is H,  $C_{1-4}$ -alkyl; preferably H, Methyl, Ethyl, Propyl;

15

and the remaining residues are defined as above.

Another aspect of the invention are co-crystals of compounds of formula **1a**, wherein

20

$R^{2b.1}$  and  $R^{2b.2}$  are together a  $C_{3-6}$ -alkylene group forming with the nitrogen atom a heterocyclic ring, wherein optionally one carbon atom or the ring is replaced by an oxygen atom

25 and the remaining residues are defined as above.

The free bases of compounds of formula **1** ( $j = 0$ ) are often amorphous and are used for a process of manufacturing co-crystal, nevertheless salts of compounds of formula **1** are preferred for a process of manufacturing co-crystal. Thus, another  
30 aspect of the invention are salts of compounds of formula **1** wherein  $R^1$ , m,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$  are defined as for the co-crystals above and

- X is an anion selected from the group consisting of chloride, bromide, iodide, sulphate, phosphate, methanesulphonate, nitrate, maleate, acetate, benzoate, citrate, salicylate, fumarate, tartrate, dibenzoyltartrate, oxalate, succinate, benzoate and p-toluenesulphonate; preferably chloride, or  
 5 dibenzoyltartrate  
 j is 0, 0.5, 1, 1.5 or 2; preferably 1 or 2.

Another aspect of the invention are salts of compounds of formula **1**, wherein  $R^1$ ,  $m$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$  are defined as for the co-crystals above and

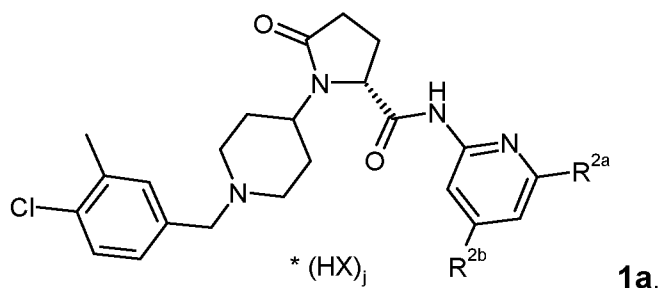
10

- X is an anion selected from the group consisting of chloride or  
 dibenzoyltartrate  
 j is 1 or 2.

- 15 Another aspect of the invention are salts of compounds of formula **1**, wherein  $R^1$ ,  $m$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$  are defined as for the salts above and X is chloride and j is 2.

- Another aspect of the invention are salts of compounds of formula **1**, wherein  $R^1$ ,  $m$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$  are defined as for the salts above and X is dibenzoyltartrate and j is  
 20 1.

Another aspect of the invention are salts of compounds of formula **1a**, wherein  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$ , X and j are defined as above



25

Another aspect of the invention are salts of compounds of formula **1a**, wherein

$R^{2a}$  is H, C<sub>1-4</sub>-alkyl; preferably Methyl, Ethyl, Propyl;

$R^{2b}$  is H, CONR<sup>2b.1</sup>R<sup>2b.2</sup>,

5  $R^{2b.1}$  is C<sub>1-4</sub>-alkyl; preferably Methyl, Ethyl, Propyl;

$R^{2b.2}$  is C<sub>1-4</sub>-alkyl; preferably Methyl, Ethyl, Propyl;

and the remaining residues are defined as above.

10 Another aspect of the invention are salts of compounds of formula **1a**, wherein

$R^{2a}$  is H, C<sub>1-4</sub>-alkyl; preferably Methyl, Ethyl, Propyl;

$R^{2b}$  is H, CONR<sup>2b.1</sup>R<sup>2b.2</sup>,

15  $R^{2b.1}$  is C<sub>0-4</sub>-alkyl-C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl;

$R^{2b.2}$  is H, C<sub>1-4</sub>-alkyl; preferably H, Methyl, Ethyl, Propyl;

and the remaining residues are defined as above.

20 Another aspect of the invention are salts of compounds of formula **1a**, wherein

$R^{2a}$  is H, C<sub>1-4</sub>-alkyl; preferably Methyl, Ethyl, Propyl;

$R^{2b}$  is H, CONR<sup>2b.1</sup>R<sup>2b.2</sup>,

25  $R^{2b.1}$  is C<sub>1-4</sub>-haloalkyl;

$R^{2b.2}$  is H, C<sub>1-4</sub>-alkyl; preferably H, Methyl, Ethyl, Propyl;

and the remaining residues are defined as above.

30 Another aspect of the invention are salts of compounds of formula **1a**, wherein

$R^{2b.1}$  and  $R^{2b.2}$  are together a  $C_{3-6}$ -alkylene group forming with the nitrogen atom a heterocyclic ring, wherein optionally one carbon atom or the ring is replaced by an oxygen atom

5 and the remaining residues are defined as above.

Another aspect of the invention are salts of compounds of formula **1a**, wherein  $R^1$ ,  $m$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$  are defined as for the salts above and  $X$  is chloride and  $j$  is 2.

10 Another aspect of the invention are salts of compounds of formula **1a**, wherein  $R^1$ ,  $m$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$  are defined as for the salts above and  $X$  is dibenzoyltartrate and  $j$  is 1. Another aspect of the invention are salts of compounds of formula **1a**, wherein  $R^1$ ,  $m$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$  are defined as for the salts above and  $X$  is (S)-(S)-(+)-2,3-dibenzoyl-tartrate and  $j$  is 1.

15

The above mentioned salts are also useful for manufacturing a medicament for the prevention and/or treatment of diseases wherein the activity of a CCR3-receptor is involved.

20 Another aspect of the invention are co-crystals or salts of the compounds of the examples 1 to 36 from the -Synthesis of Examples- section below with an acid (HX); wherein  $X$  is an anion selected from the group consisting of chloride, bromide, iodide, sulphate, phosphate, methanesulphonate, nitrate, maleate, acetate, benzoate, citrate, salicylate, fumarate, tartrate, dibenzoyltartrate, oxalate, succinate, benzoate and p-toluenesulphonate; preferably chloride or  
25 dibenzoyltartrate and  $j$  is 0, 0.5, 1, 1.5 or 2; preferably 1 or 2; and in case of the co-crystals with a co-crystal former selected from the group consisting of orotic acid, hippuric acid, L-pyroglutamic acid, D-pyroglutamic acid, nicotinic acid, L-(+)-ascorbic acid, saccharin, piperazine, 3-hydroxy-2-naphtoic acid, mucic (galactaric)  
30 acid, pamoic (embonic) acid, stearic acid, cholic acid, deoxycholic acid, nicotinamide, isonicotinamide, succinamide, uracil, L-lysine, L-proline, D-valine, L-

arginine, glycine, preferably ascorbic acid, mucic acid, pamoic acid, succinamide, nicotinic acid, nicotinamide, isonicotinamide, l-lysine, l-proline,

Another aspect of the invention are co-crystals or salts of the compounds of the examples 1 to 36 from the -Synthesis of Examples- section below with an acid (HX)<sub>j</sub> wherein X is an anion selected from the group consisting of chloride or dibenzoyltartrate and j is 1 or 2; and in case of the co-crystals with a co-crystal former selected from the group consisting of ascorbic acid, mucic acid, pamoic acid, succinamide, nicotinic acid, nicotinamide, isonicotinamide, l-lysine, l-proline,

10

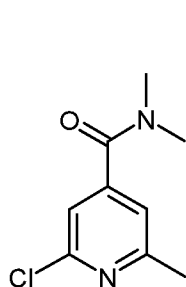
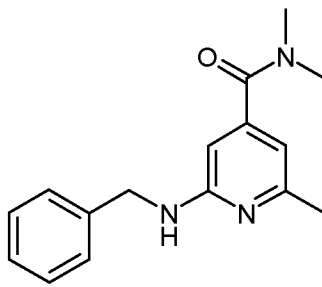
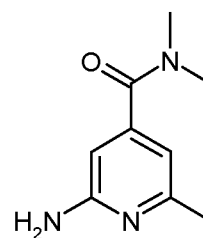
Especially the dihydrochloride salt and the (S)-(S)-(+)-2,3-dibenzoyl-tartrate salts of a compound of formula **1**, **1a** or the examples 1 to 36 from the -Synthesis of Examples- section below are preferred examples of the invention which are useful for the preparation / manufacture of the above described co-crystals and/or for manufacturing a medicament for the prevention and/or treatment of diseases wherein the activity of a CCR3-receptor is involved.

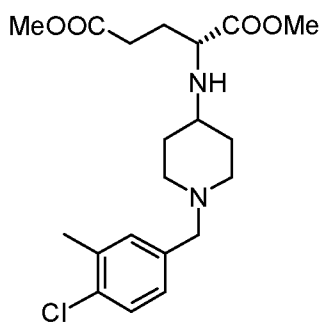
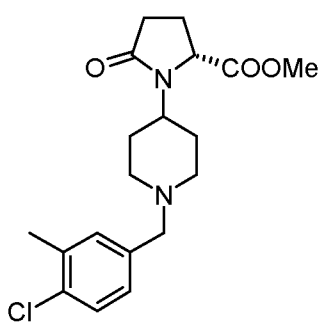
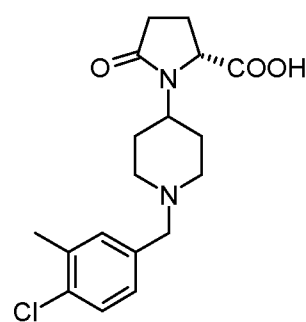
15

In the context of this invention if dibenzoyltartrate is mentioned the preferred enantiomere of dibenzoyltartrate is always (S)-(S)-(+)-2,3-dibenzoyl-tartrate.

20

Another aspect of the invention are novel intermediates for manufacturing the compounds of formula 1. Those intermediates are obtainable from commercially available educts as described in the experimental section below.

**I12****I13****I14**

**13'-Me****14'****A'**

The apostrophe ' symbolizes in this context the difference between the name giving structure shown in the experimental section and the novel intermediate. The difference is that  $R^1$  is restricted to Cl and Me and m is 1.

5

## USED TERMS AND DEFINITIONS

Terms not specifically defined herein should be given the meanings that would be given to them by one of skill in the art in light of the disclosure and the context. As used in the specification, however, unless specified to the contrary, the following terms have the meaning indicated and the following conventions are adhered to. In the groups, radicals, or moieties defined below, the number of carbon atoms is often specified preceding the group, for example,  $C_{1-6}$ -alkyl means an alkyl group or radical having 1 to 6 carbon atoms. In general, for groups comprising two or more subgroups, the first named subgroup is the radical attachment point, for example, the substituent " $C_{1-3}$ -alkyl-aryl" means an aryl group which is bound to a  $C_{1-3}$ -alkyl-group, the latter of which is bound to the core or to the group to which the substituent is attached.

20

In case a compound of the present invention is depicted in form of a chemical name and as a formula in case of any discrepancy the formula shall prevail. An asterisk is may be used in sub-formulas to indicate the bond which is connected to the core molecule as defined.

Unless specifically indicated, throughout the specification and the appended claims, a given chemical formula or name shall encompass tautomers and all stereo, optical and geometrical isomers (e.g. enantiomers, diastereomers, E/Z isomers etc...) and racemates thereof as well as mixtures in different proportions of the separate enantiomers, mixtures of diastereomers, or mixtures of any of the foregoing forms where such isomers and enantiomers exist, as well as salts, including pharmaceutically acceptable salts thereof and solvates thereof such as for instance hydrates including solvates of the free compounds or solvates of a salt of the compound.

The term halogene generally denotes fluorine, chlorine, bromine and iodine.

The term "C<sub>1-n</sub>-alkyl", wherein n is an integer from 2 to n, either alone or in combination with another radical denotes an acyclic, saturated, branched or linear hydrocarbon radical with 1 to n C atoms. For example the term C<sub>1-5</sub>-alkyl embraces the radicals H<sub>3</sub>C-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)- and H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-

The term "C<sub>1-n</sub>-haloalkyl", wherein n is an integer from 2 to n, either alone or in combination with another radical denotes an acyclic, saturated, branched or linear hydrocarbon radical with 1 to n C atoms wherein one or more hydrogen atoms are replaced by a halogene atom selected from among fluorine, chlorine or bromine, preferably fluorine and chlorine, particularly preferably fluorine. Examples include: CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>.

The term "C<sub>1-n</sub>-alkylene" wherein n is an integer 2 to n, either alone or in combination with another radical, denotes an acyclic, straight or branched chain divalent alkyl radical containing from 1 to n carbon atoms. For example the term

C<sub>1-4</sub>-alkylene includes -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-,  
-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,  
-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-,  
-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-,  
5 -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH(CH<sub>3</sub>))<sub>2</sub>- and -C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-.

The term "C<sub>2-n</sub>-alkenyl", is used for a group as defined in the definition for  
"C<sub>1-n</sub>-alkyl" with at least two carbon atoms, if at least two of those carbon atoms of  
said group are bonded to each other by a double bond.

10

The term "C<sub>2-n</sub>-alkynyl", is used for a group as defined in the definition for  
"C<sub>1-n</sub>-alkyl" with at least two carbon atoms, if at least two of those carbon atoms of  
said group are bonded to each other by a triple bond.

15 The term "C<sub>3-n</sub>-cycloalkyl", wherein n is an integer from 4 to n, either alone or in  
combination with another radical denotes a cyclic, saturated, unbranched  
hydrocarbon radical with 3 to n C atoms. For example the term C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl  
includes cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl.

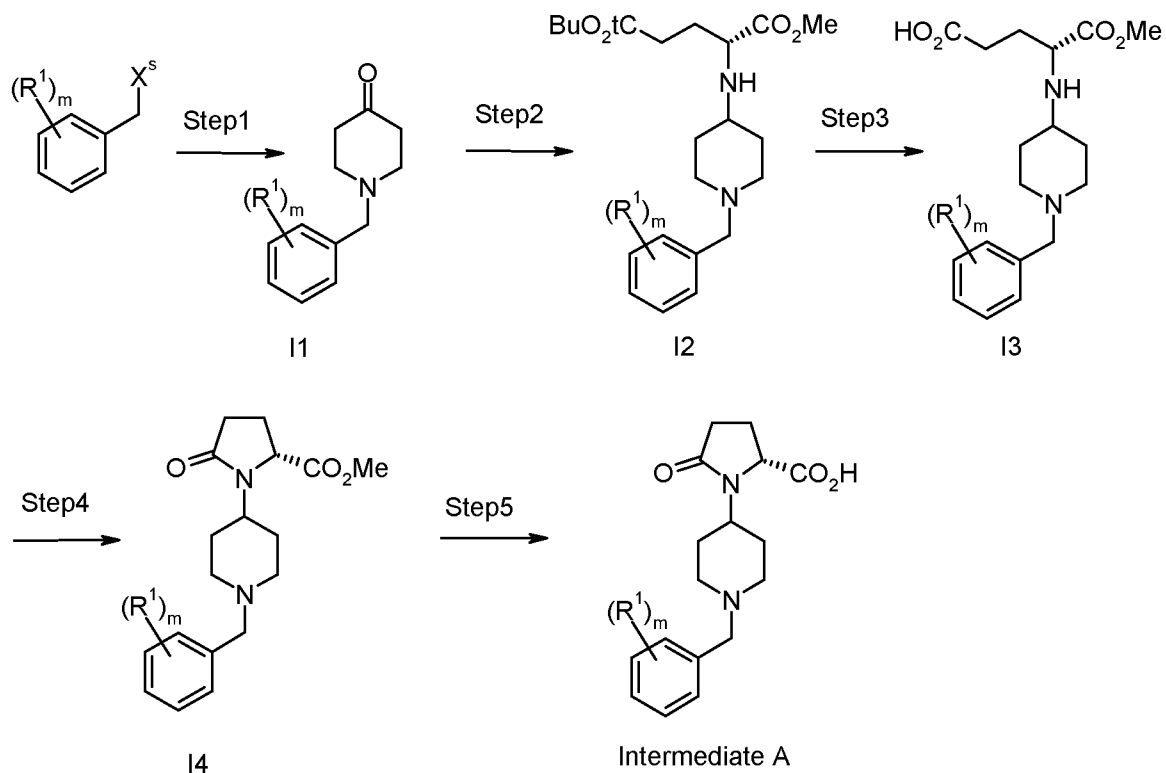
20

## PREPARATION

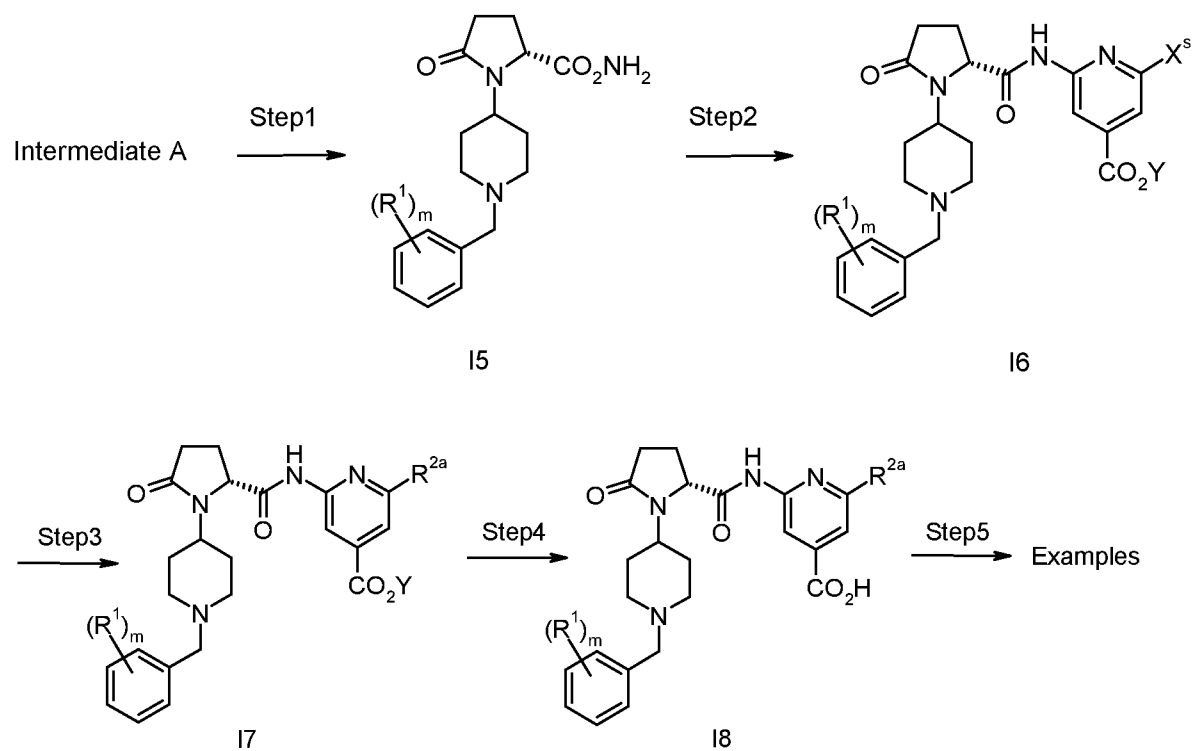
### PREPARATION OF COMPOUNDS OF FORMULA 1

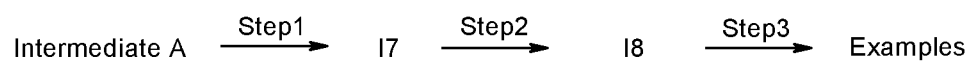
25 The examples of the present invention, represented by general structure **1**, can be  
synthesized via methods 1 to 6 as outlined below where m, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup> and R<sup>2b</sup> are  
defined as above and X<sup>s</sup> is chloro or bromo and Y is methyl or ethyl. These  
methods are directly or indirectly dependent on Intermediate **A** which is  
synthesized according to scheme I. If not mentioned otherwise the starting  
30 materials are commercially available.

## scheme I

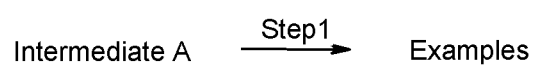


## 5 Method 1

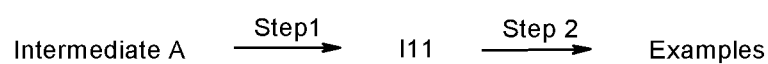


**Method 2**

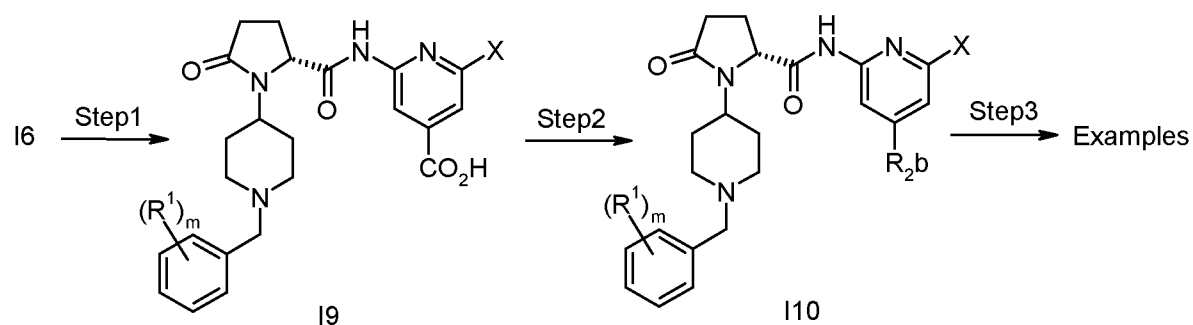
5

**Method 3A**

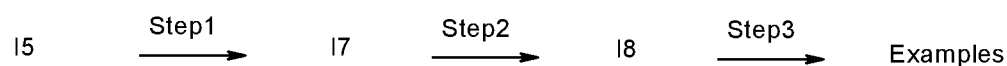
10

**Method 3B**

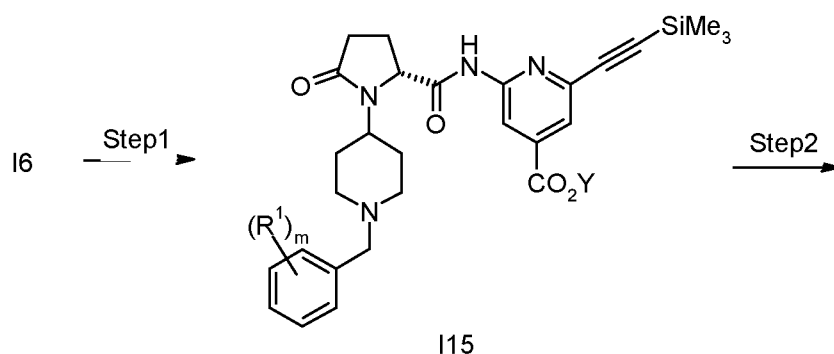
15

**Method 4**

20

**Method 5****Method 6**

25



### Synthesis of Intermediate A (Exemplified with R<sup>1</sup> is 4-chloro-3-methyl)

5 **Step 1:** 4-Chloro-3-methyl benzylbromide (20 g) [synthesized according to literature: J.L. Kelley, J.A. Linn, J.W.T. Selway, *J. Med. Chem.* 1989, 32(8), 1757-1763], 4-Piperidone (22 g), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (26 g) in acetonitrile (300 ml) is heated at 50°C for 14h. The suspension is filtered and the filtrate concentrated in vacuum. The residue is purified by flash chromatography (cyclohexane/ EtOAc 1:1) to yield  
10 intermediate **I1** (17.4 g).

**Step 2:** Intermediate **I1** (10 g) and D-H-Glu(O<sup>t</sup>Bu)-OMe (10.8 g) are dissolved in DMF (200 ml) and HOAc (5 ml). Then molecular sieves (1.0 g, 4Å, powder) are added and the suspension stirred overnight. Sodium triacetoxymethylborohydride (37.5  
15 g) is added and the suspension stirred until complete conversion of the intermediate formed imine is observed. A basic pH is achieved by slow addition of aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution before additional water and dichloromethane (500 mL) is added. The organic phase is separated and the water phase extracted with dichloromethane (500 ml). The organic phase is washed with brine, dried and  
20 concentrated in vacuum to yield intermediate **I2** (19.5 g).

**Step 3:** Intermediate **I2** (19.5 g, 74% purity) is dissolved in dichloromethane (40 ml) and trifluoroacetic acid (20 ml). The solution is stirred at 25°C for 14 h before additional TFA (40 ml) is added and the solution continued stirring for further 7 h.  
25 The reaction mixture is then concentrated in vacuum, dissolved in toluene and concentrated again to provide intermediate **I3** (29.5 g).

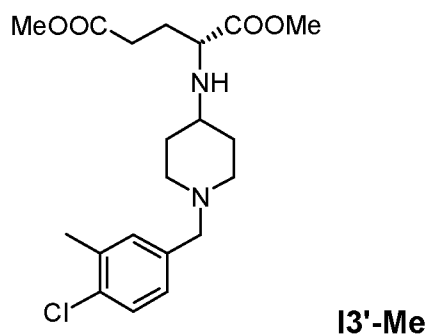
**Step 4:** Intermediate **I3** (29 g, purity 55%) is dissolved in a mixture of dichloromethane (100 ml) and DIPEA (22 ml). TBTU (15 g) is added and the solution is stirred for 30 min. Then dichloromethane (150 ml), water (100 ml) and  
5 saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (100 ml) is added, the organic phase separated and the water phase extracted once with dichloromethane (100 ml). The organic phase is dried and concentrated to provide an oil which is then fractionated via reversed phase HPLC. The desired fractions are concentrated in vacuum, then a basic pH is adjusted with addition of NaHCO<sub>3</sub> solution and the product extracted with  
10 dichloromethane to provide intermediate **I4** (8.1 g).

**Step 5:** Intermediate **I4** (7g) is dissolved in dioxane (50 ml). LiOH (2.5M aqueous solution, 23 ml) and water (20 ml) are added and stirred at room temperature overnight. The solution is acidified with aqueous 4N HCl and then concentrated in  
15 vacuum. The residue is dissolved in water, acetonitrile and a small amount of dioxane and lyophilised to provide of intermediate **A** (10.4 g, 71% purity).

**Alternative Route to Intermediate A** (Exemplified with R<sup>1</sup> is 4-chloro-3-methyl)

**Step 1:** 4-Chloro-3-methyl benzylchloride (85.7 g), 4-piperidone-hydrate-hydrochloride (80.5 g) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (141.8 g) are heated at reflux for 3.5h in a 1:1 mixture of dioxane/water (600 ml). The suspension is cooled to room temperature and water (200 ml) is added. Afterwards, the mixture is extracted with toluene (2 x 400 ml). The combined organic phases are washed with brine (2 x 400 ml), dried  
25 over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. After evaporation to dryness, intermediate **I1** [110.8 g, R<sub>f</sub> = 0.27 (TLC, silica, PE/EtOAc = 7:3)] is obtained.

**Step 2+3+4:** D-H-Glu(OMe)-OMe\*HCl (11.4 g) and intermediate **I1** (11.4g) are dissolved in DMF (35 ml) and stirred at room temperature for 2h. Then, a solution  
30 of NaBH(OAc)<sub>3</sub> (36.8 g) in DMF (40 ml) is added at below 15°C. The mixture is warmed to room temperature and stirred for 30 minutes. Now a compound of formula **I3'-Me**



can be isolated or AcOH (0.3 ml) is added without isolation of a intermediate product and the mixture is heated to 105°C for 1.5 h. The mixture is cooled to  
5 room temperature and cold water (188 ml) is added. The pH is adjusted to pH = 8 by addition of NaOH (50% solution in water). Finally, the mixture is extracted with *tert*-butylmethylether (3 x 75 ml), the combined organic phases are washed with brine (1 x 50 ml), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. After evaporation to dryness, intermediate **14** [15.9 g, ee = 98.3%, R<sub>f</sub> = 0.30 (TLC, silica, toluene/EtOH = 85:15)]  
10 is obtained.

**Step 5:** Intermediate **14** (150.3 g) is dissolved in MeOH (526 ml), 4N NaOH (145.7 ml) is added and the mixture is heated to reflux for 2h. Afterwards, MeOH is distilled off and water (500 ml) is added. The mixture is extracted with *tert*-  
15 butylmethylether (2 x 300 ml). The aqueous phase is diluted with water (402 ml) and the pH is adjusted to pH=6.5 by addition of 4N HCl. The suspension is cooled to 5°C and stirred for an additional 2h. Finally, the mixture is filtered, the residue washed with water and dried to yield intermediate **A** [107.8 g, ee ≥ 99.0%, m.p.: 260 ± 3°C, R<sub>f</sub> = 0.2 (TLC, silica, toluene/EtOH = 9:1)].

20

## SYNTHESIS OF EXAMPLES

**Synthesis of Examples via Method 1** (Exemplified with R<sup>1</sup> is 4-chloro-3-methyl;  
25 R<sup>2a</sup> is ethyl; R<sup>2b</sup> is N,N-dimethylcarboxamido; X<sup>S</sup> is bromo; Y is methyl).

**Step 1:** Intermediate A, as its N,N-diisopropylethylamine salt (500 mg), is suspended in dry DMF (7 ml) under inert atmosphere and TBTU (836 mg) is added, followed by N,N-diisopropylethylamine (0.53 ml). After stirring for 1 h at room temperature, hexamethyldisilazane (0.44 ml) is added and the mixture is stirred for 6 h. Further portions of TBTU (334 mg) and hexamethyldisilazane (0.22 ml) are added and the reaction is stirred for a further 18 h. The solvent is evaporated under reduced pressure and residue partitioned between saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> and EtOAc. The layers are separated and the aqueous phase extracted with EtOAc. The combined organic extracts are washed with brine, dried under Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent is evaporated under reduced pressure. The crude is purified by flash chromatography (20 g Isolute<sup>®</sup> silica gel cartridge; eluent: dichloromethane/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95/5/0.5) affording **I5** (295 mg). UPLC (R<sub>t</sub>) = 1.24 min (method M)

**Step 2:** To a stirred solution of citrazinic acid (15 g) is added phosphorous oxybromide (45 g) and the mixture heated to 140°C. After 14 h the mixture is cooled to 0°C and MeOH (100 ml) added carefully under vigorous stirring. The mixture is then poured into a cooled (0°C) aqueous sodium carbonate solution (1M, 500ml), and chloroform (500 ml) is added. The biphasic mixture is filtered and the organic layer separated. After filtering through charcoal, the solution is concentrated in vacuum. The residue is purified by MPLC (dichloromethane:MeOH 100:3 to 100:6) to yield methyl 2,6-dibromoisonicotinate (13.7 g). HPLC (R<sub>t</sub>) = 1.62 (method D). To a stirred solution of **I5** (2.6 g) in dioxane (30 ml) under argon is added methyl 2,6-dibromoisonicotinate (2.2g), palladium acetate (167mg), Xanthphos (432mg) and Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.6g) and the mixture refluxed for 1 h. The mixture is allowed to cool to room temperature and then added to water and extracted with EtOAc. The organic extracts are washed with brine, dried under Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent evaporated under reduced pressure. The crude product is purified by HPLC (Method E) affording **I6** (0.6 g).

30

**Step 3:** To a stirred solution of **I5** (500mg) in dioxane (10 ml) under Argon is added 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) (65 mg) and

diethylzinc (1M in hexane, 1.1 ml). The mixture is refluxed for 2 h then allowed to cool to rt. It is then quenched with  $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{aq})$  and extracted with EtOAc. The organic extracts are washed with brine, dried under  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the solvent evaporated under reduced pressure affording **I7**.

5

**Step 4:** (The procedure for Step 5 in the synthesis of Intermediate A is utilised with a reaction temperature of  $50^\circ\text{C}$ ). **I8** is afforded (137 mg). HPLC ( $R_t$ ) = 1.32 min (method D).

10 **Step 5:** To a stirred solution of **I8** (800mg) in DMF (10 ml) is added TBTU (772 mg), DIPEA (0.7 ml) and dimethylamine (0.36 g). After 2 h the reaction is quenched with water and extracted with EtOAc. The organic extracts are washed with brine, dried under  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the solvent evaporated under reduced pressure affording example 25 (410mg). HPLC ( $R_t$ ) = 1.32 min (method D).

15

**Synthesis of Examples via Method 2** (Exemplified with  $R^1$  is 4-chloro-3-methyl;  $R^{2a}$  is hydrogen;  $R^{2b}$  is N-methylcarboxamido; Y is ethyl).

20 **Step 1:** To a stirred solution of Intermediate A (0.48 g) in dichloromethane (5 ml) is added oxalylchloride (2M in dichloromethane, 2.5 ml). After 2 h, the reaction mixture is concentrated under reduced pressure. A suspension of 2-amino-isonicotinic ethyl ester (0.51 g) in pyridine (1 ml) and dioxane (2 ml) is added to the reaction mixture and this stirred for 10 min. The mixture was concentrated under reduced pressure to afford **I7** (0.3 g). HPLC ( $R_t$ ) = 1.37 min (method D).

25

**Step 2:** (The procedure for Step 5 in the synthesis of Intermediate A was utilised). **I8** was afforded (55 mg). HPLC ( $R_t$ ) = 1.23 min (method D).

30 **Step 3:** To a stirred solution of **I8** (55 mg) at room temperature is added HATU (60 mg), DMF (1 ml) and DIPEA (0.07 ml). After 5 min methylamine (2M in THF, 0.2 ml) is added. After another 5 min, water is added and the mixture acidified with

TFA. The crude product is purified by HPLC affording example 8 (50 mg). HPLC ( $R_t$ ) = 1.22 min (method D).

2-Amino-6-methylisonicotinic acid methyl ester also relevant for Step 1 is prepared  
5 as follows:

*Step a:* 2-chloro-6-methylisonicotinic acid (9 g), of aq ammonia (44 ml), of Cu(II)SO<sub>4</sub> (0.9 g) and of sodium sulphide (0.32 g) are added to an autoclave and heated to 155°C overnight. The crude product is suspended in water to yield 2-  
10 amino-6-methylisonicotinic acid (3.6 g). HPLC:  $R_t$  = 0.37 min (method D)

*Step b:* To 50 ml of MeOH is added drop wise acetyl chloride (3 ml) at room temperature. After 15 min, 2-amino-6-methylisonicotinic acid (2.3 g) is added and the mixture is stirred overnight at 50°C. After concentrating the solution, the  
15 resulting residue is suspended in acetone and then filtered and dried at 50°C in vacuum, to yield 2-amino-6-methylisonicotinic acid methyl ester (4.1g). HPLC:  $R_t$  = 0.91 min (method D)

**Synthesis of Examples via Method 3A** (Exemplified with  $R^1$  is 4-chloro-3-methyl;  
20  $R^{2a}$  is methyl;  $R^{2b}$  is N,N-dimethylcarboxamido).

**Step 1:** Intermediate **A** (8.30 g), 2-amino-6,N,N-trimethylisonicotinamide (4.24 g) and NEt<sub>3</sub> (43 ml) are mixed in THF<sub>abs.</sub> (66 ml) and heated to 55°C. T3P (50% solution in EtOAc, 56 ml) is added and the reaction mixture is stirred 1h. After  
25 cooling to room temperature EtOAc (66 ml) and water (50 ml) is added. The phases are separated and the aqueous phase is extracted with EtOAc (1 x 50 ml). The combined organic phases are washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration, the solvent is removed in vacuum to yield example 11 [9.78g,  $R_f$  = 0.55 (TLC, silica, toluene/EtOH = 3:2)].

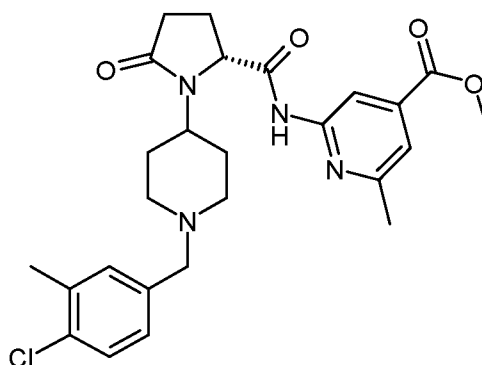
30

**Synthesis of dibenzoyltartrate salt**

Example 11 (200 mg), EtOH (0.8 ml) and water (0.4 ml) are mixed and heated to 70°C. A solution of (S)-(S)-(+)-2,3-dibenzoyl-tartaric acid (175 mg) in EtOH (0.6 ml) and water (0.6 ml) is added. After cooling to room temperature the precipitate is filtered, washed with EtOH/H<sub>2</sub>O (7:3) and dried to afford the (S)-(S)-(+)-2,3-dibenzoyl-tartrate of example 11 (200 mg).

**Synthesis of Examples via Method 3B** (Exemplified with R<sup>1</sup> is 4-chloro-3-methyl; R<sup>2a</sup> is methyl; R<sup>2b</sup> is N,N-dimethylcarboxamido).

**Step 1:** Intermediate **A** (73.3g) and NEt<sub>3</sub> (117 ml) are mixed in dry THF (440 ml) and T3P (50% solution in EtOAc, 246 ml) is added. The mixture is warmed to 50°C for 30 minutes and 2-Amino-6-methylisonicotinic acid methyl ester (34.7 g) is added. After stirring over night, the reaction mixture is cooled to room temperature and water (440 ml) and 4N NaOH (52 ml) are added. The phases are separated and the aqueous phase is extracted with iPrOAc (2 x 220 ml). The combined organic phases are washed with water (2 x 220 ml), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to dryness to a yield intermediate **I11**. [99.1 g, m.p.: 155 ± 3°C, R<sub>f</sub> = 0.29 (TLC, silica, toluene/EtOH = 85:15)].

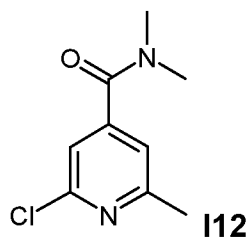
**I11**

**Step 2:** Intermediate **I11** (138.6 g) is suspended in iPrOH (415 ml) and NaOH (50% solution in water, 14.5 ml) is added. The mixture is heated to 55°C for 1h. Afterwards, the solvent is removed in vacuum and the residue is co-distilled with iPrOH (2 x 200 ml) and MeTHF (1 x 500 ml). Then, dry MeTHF (701 ml), Me<sub>2</sub>NH

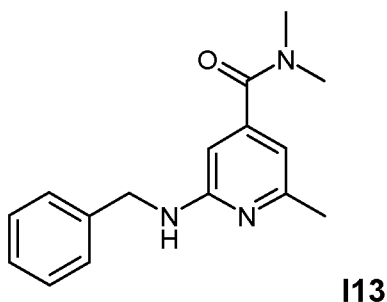
(2M solution in THF, 208 ml) and  $\text{NEt}_3$  (117 ml) are added and the mixture is warmed to 50°C. T3P (50% solution in EtOAc, 327.4 ml) is added and the reaction mixture is stirred for an additional 1.5 h at 50°C. After cooling to room temperature water (818 ml) is added. The phases are separated and the aqueous phase is  
5 extracted with iPrOAc (2 x 281 ml). The combined organic phases are washed with water (2 x 281 ml), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated to dryness. The residue (crude example 11) is dissolved in acetone (1.46 L) and HCl (2.98 M solution in EtOAc, 240 ml) is dosed. The suspension is stirred for 1h at room temperature. The precipitate is filtered off, washed with acetone (100 ml) and  
10 suspended in a mixture of acetone (1.53 L) and  $\text{EtOH}_{\text{abs}}$  (180 ml) for 30 minutes at 50°C. The suspension is then cooled to 10°C and stirred for 30 minutes. The precipitate is filtered off, washed with cold acetone (200 ml) and dried intense to yield example 11 as dihydrochloride salt (117g, ee  $\geq$  99.9 %, m.p.:  $194 \pm 5^\circ\text{C}$ ), optionally the product may also exists as hydrate of the dihydrochloride of example  
15 11 without defined melting point.

### Synthesis of 2-amino-6,*N,N*-trimethylisonicotinamide

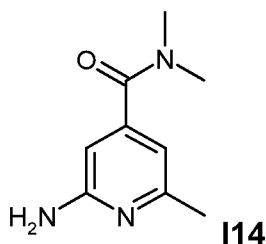
**Step 1:** 2-Chloro-6-methyl-isonicotinic acid [Lit.: Sperber et al., *JACS* **1959**, 81, 704-707] (96.1 g) is suspended in toluene (480 ml) and DMF (0.5 ml) is added.  
20 After warming to 85°C  $\text{SOCl}_2$  (61.5 ml) is dosed. The reaction mixture is heated to reflux for 1.5h and then cooled to room temperature. After removal of solvent and excess reagent in vacuum, the residue is co-distilled with toluene (2 x 200 ml) and finally dissolved in toluene (300 ml). Afterwards, the above prepared solution is  
25 added to a mixture of  $\text{Me}_2\text{NH}$  (2M solution in THF, 336 ml) and  $\text{NEt}_3$  (94 ml) at below 10°C. The mixture is warmed to room temperature and stirred for an additional 30 minutes. Water (300 ml) is added and the mixture is extracted with toluene (3 x 200 ml). The combined organic phases are washed with brine (1 x 200ml), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated. The oily residue is treated  
30 with n-heptane (288 ml) and seeds are added. After stirring 30 minutes at room temperature, the precipitate is filtered off, washed and dried in vacuum to yield intermediate **I12** [93.7 g, m.p. :  $85 \pm 3^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0.22$  (TLC, silica, PE/EtOAc = 1:1)].



**Step 2:** Intermediate **I12** (26.7 g),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (70 g),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (302 mg) and (2-Biphenyl)-di-*tert*.-butylphosphin (0.92 g) are mixed in dioxane<sub>abs.</sub> (270 ml) and benzyl amine (22.3 ml) is added. The reaction mixture is heated to 100°C over night, cooled to room temperature and filtered. Aqueous HCl (2M, 100 ml) is added and the mixture extracted with *t*-butylmethylether (70 ml). To the aqueous phase NaOH (4N, 55 ml) is added. After extraction with *tert*-butylmethylether (3 x 70 ml) the combined organic phases are washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated to dryness to yield intermediate **I13** [23.0 g, m.p. : 124 ± 3°C,  $R_f$  = 0.20 (TLC, silica, PE/EtOAc = 2:3)].



**Step 3:** Intermediate **I13** (37.0 g) and  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  are suspended in  $\text{EtOH}_{\text{abs.}}$  (185 ml), and AcOH (16 ml). The mixture is hydrogenated at 70°C and 60psi until complete consumption. The mixture is filtered and the filtrate is evaporated to dryness. The remaining residue is dissolved in dichloromethane (250 ml), washed with  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -solution (10% in water, 150 ml) and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After filtration and evaporation 2-amino-6,*N,N*-trimethylisonicotinamide **I14** is isolated [22.2 g, m.p.: 168 ± 3°C,  $R_f$  = 0.15 (TLC, silica, deactivated with  $\text{NEt}_3/\text{PE}$ , EtOAc)].



**Alternative:** Intermediate **I12** (26.6 g),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (48.9 g), benzophenonimine (25.0 g),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.60 g) and racemic BINAP (4.52 g) are suspended in toluene (266 ml) and heated to 100°C for 2 days. The mixture is cooled to room temperature and filtered. 4N HCl (67 ml) is added to the filtrate and the mixture is stirred for 30 minutes at room temperature. Water (67 ml) is added and the phases are separated. The organic phase is extracted with water (50 ml). The combined aqueous phases are washed with toluene (100 ml). After addition of 4N NaOH (70 ml) the alkaline aqueous phase is extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 100 ml). The combined organic phases are washed with brine (100 ml), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and filtered. After evaporation to dryness, 2-amino-6,*N,N*-trimethylisonicotinamide **I14** is isolated [22.1 g,  $R_f$  = 0.15 (TLC, silica, deactivated with  $\text{NEt}_3/\text{PE}$ , EtOAc)].

Instead of benzyl amine (as in Step 1) or benzophenonimine (as in the Alternative) as described above further N-sources like  $\text{CH}_3\text{CONH}_2$  oder  $\text{CF}_3\text{CONH}_2$  can be used for the synthesis of synthesis of 2-amino-6,*N,N*-trimethylisonicotinamide.

**Synthesis of Examples via Method 4** (Exemplified with R1 is 3-methyl-4-chloro; R2a is cyclopropyl; R2b is *N,N*-dimethylcarboxamido; X is bromo and Y is methyl).

**Step 1:** To a stirred solution of **I6** (90 mg) in THF (3 ml) at room temperature is added LiOH (10% aqueous solution; 0.05 ml). After 1h the reaction is heated to 30°C and after a further 30 min, concentrated under reduced pressure affording **I9** (110 mg). HPLC ( $R_t$ ) = 1.34 min (method D).

**Step 2:** To a stirred solution of **I9** (80 mg) in dichloromethane (5 ml) containing a few drops of DMF at room temperature is added HATU (110 mg). After 45 min

dimethylamine (0.014 ml) was added and the mixture stirred for 2 h. Additional HATU (110 mg) and dimethylamine (1 ml) are added and after 2 h the reaction is added to water/dichloromethane and phase separated via an Isolute HMN cartridge. The organic phase is dried under Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the solvent  
5 evaporated under reduced pressure. HPLC purification of the residue affords **I10** (20 mg). HPLC (R<sub>t</sub>) = 1.32 min (method D).

**Step 3:** To a stirred solution of bromocyclopropane (0.039 ml) in THF at -78°C under argon is added t-butyl lithium (0.056 ml) drop wise. After 25 min,  
10 cyclopropylzincbromide (0.5M in THF, 0.096 ml) is added and the mixture allowed to warm to rt. After 1 h **I10** (23 mg) and 1,1'-bis (diphenylphosphino)ferrocene-dichloropalladium (II) (3 mg) . After a further 35 min, further cyclopropylzincbromide (0.5M in THF, 0.096 ml) is added and 1 h later further cyclopropyl zinc bromide (0.5M in THF, 0.096 ml) added and the mixture stirred  
15 overnight. Further cyclopropyl zinc bromide (0.5M in THF, 0.24 ml) is added and after 4 h the mixture is diluted with THF and filtered. HPLC purification affords example 32 (7 mg). HPLC (R<sub>t</sub>) = 1.34 min (method D).

**Synthesis of Examples via Method 5** (Exemplified with R1 is 4-chloro-3-methyl;  
20 R2a is methoxy; R2b is N,N-dimethylcarboxamido; Y is methyl).

**Step 1:** A solution of sodium methoxide (375 mg) and methyl 2,6 dibromo-isonicotinate (1.0 g) in MeOH (20 ml) is heated in a microwave oven at 130°C for 30 min. Then additional sodium methoxide (281mg) is added and heating  
25 continued for additional 15 min at 130°C. Concentrated sulphuric acid (1.86 ml) is then added to the reaction mixture and the resulting suspension is heated for 4 h at 80-85°C. After cooling to room temperature, the mixture is poured into an ice cold aqueous sodium carbonate solution (100 mL) and extracted with dichloromethane (100 ml). The organic layer is separated, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and  
30 concentrated in vacuum. The residue is purified by MPLC (dichloromethane:MeOH = 100:3 to 100:5) to yield 710 mg of a 7:3 mixture of 2-bromo-6-methoxyisonicotinate (497 mg) and the corresponding trimethyl citrazinic acid (213

mg). HPLC ( $R_t$ ) = 1.66 min (method D). This mixture is then used in a procedure analog to Step 2 in Method 1.

**Steps 2+3:** (Carried out analog to Steps 2,3 respectively in Method 2)

5 Affords example 26 (7 mg). HPLC ( $R_t$ ) = 1.29 min (method D).

**Synthesis of Examples via Method 6** (Exemplified with R<sup>1</sup> is 4-chloro-3-methyl; R<sup>2a</sup> is ethynyl; R<sup>2b</sup> is N,N-dimethylcarboxamido; X is bromo; Y is methyl).

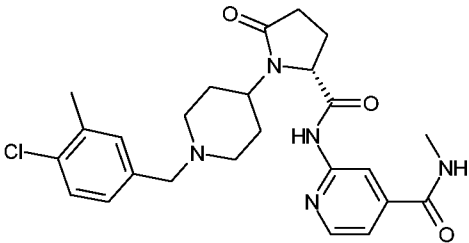
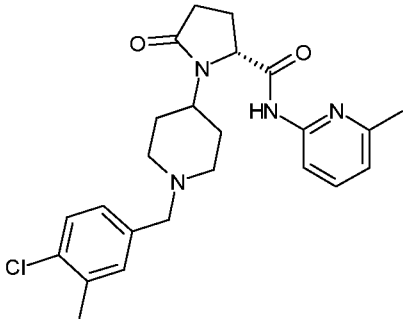
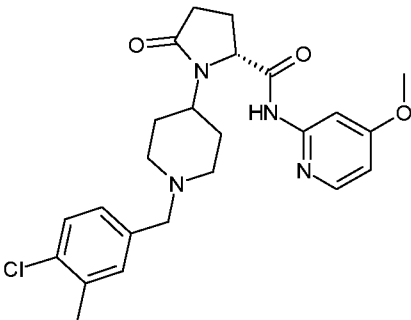
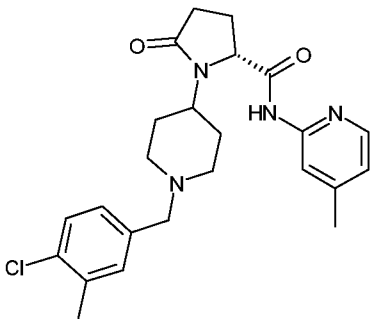
10 **Step 1:** To a solution of **I6** (3.5 g) in THF (20 ml) at room temperature under argon is added TEA (2 ml), bistriphenylphosphinopalladiumchloride (219 mg) and copper(I)iodide (59 mg) followed by trimethylsilylacetylene (1 ml). After overnight stirring, the mixture was added to ice-water and extracted with EtOAc. The organic layer is separated, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated in vacuum. Flash  
15 chromatography (95:5 dichloromethane:MeOH) affords **I15** (3 g).  $R_f$  (95:5 dichloromethane:MeOH) 0.22.

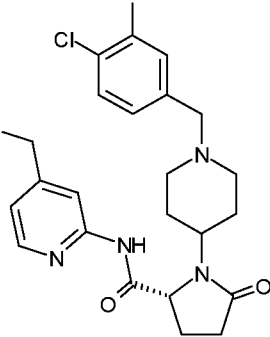
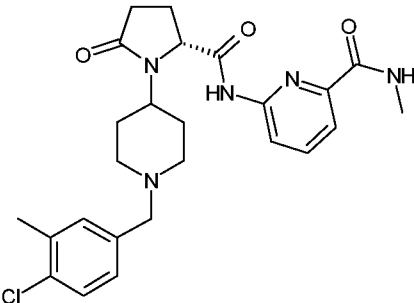
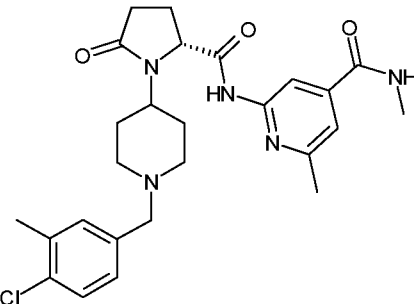
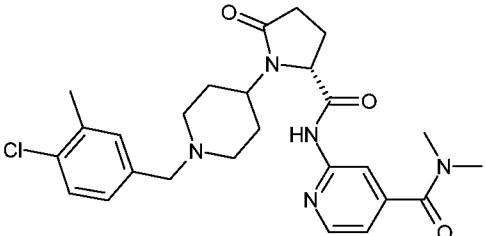
**Step 2:** To a stirred solution of **I15** (3 g) in dioxane (30 ml) at room temperature is added LiOH (1M aqueous solution, 10.4 ml). After 2 h, HCl (1M aqueous solution)  
20 is added to neutral pH and the resultant suspension is filtered and dried. HPLC purification affords **I8** (with R<sup>2a</sup> is ethynyl) (2.3 g). HPLC ( $R_t$ ) = 1.31 min (method D)

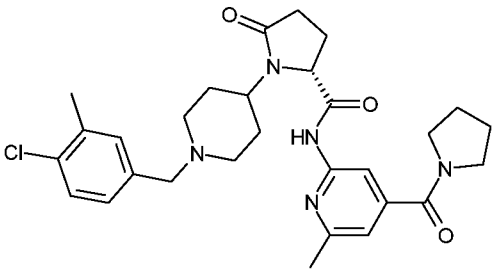
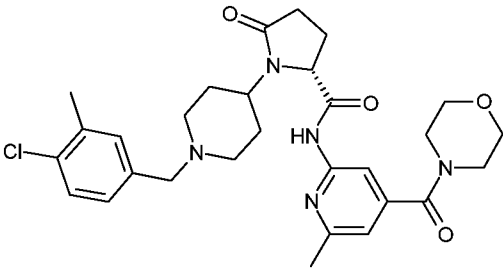
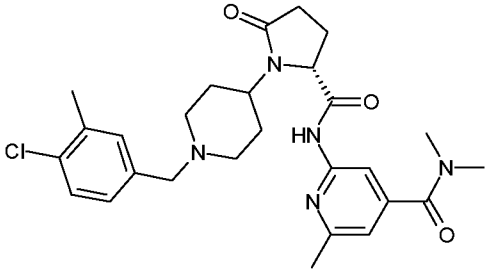
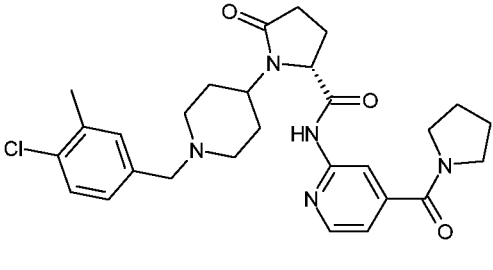
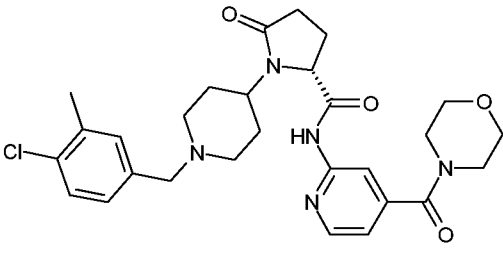
**Step 3:** (Carried out analog to Step 3 of Method 2).

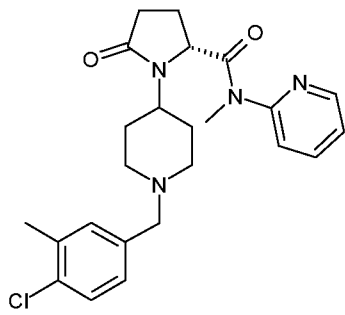
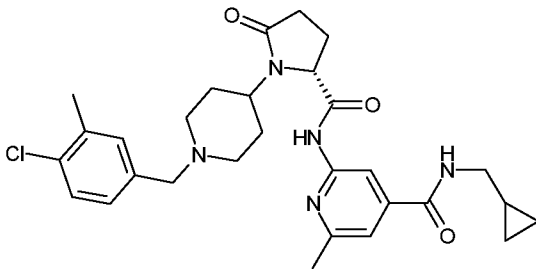
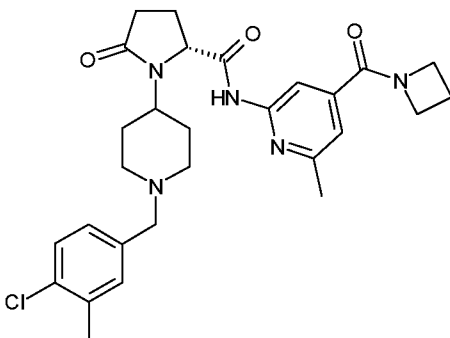
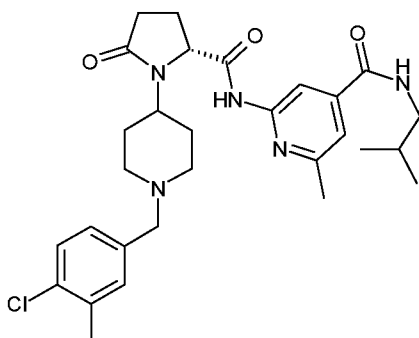
25 Affords example 34 (210 mg). HPLC ( $R_t$ ) = 1.23 min (method E)

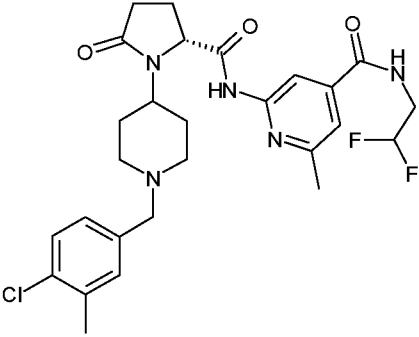
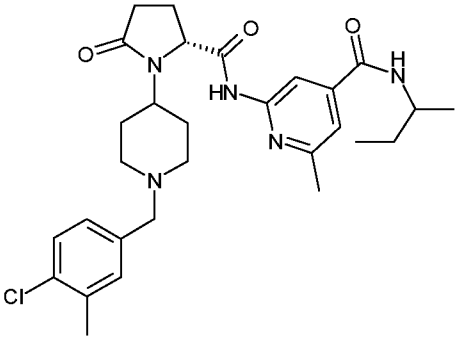
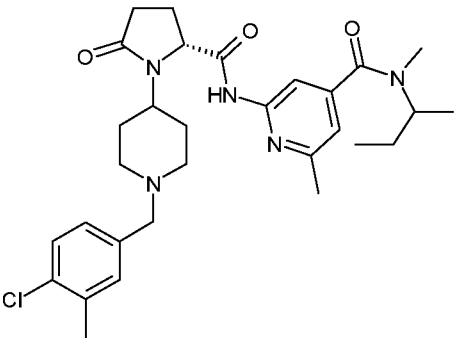
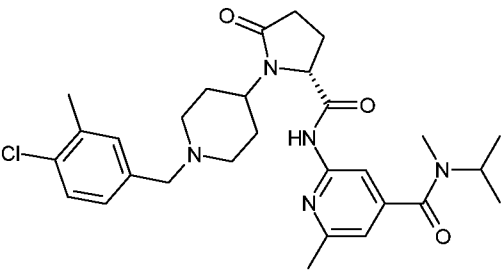
The following examples can be synthesized according to the above methods:

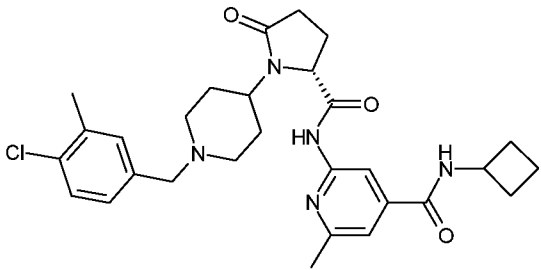
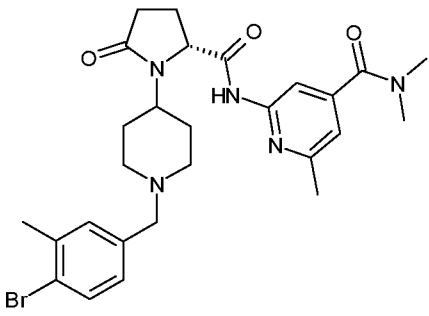
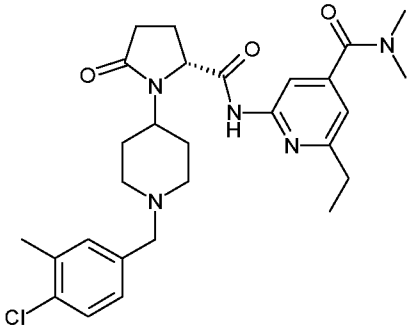
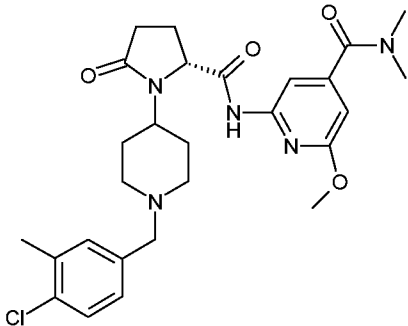
| #<br>Example | Structure                                                                           | synth.<br>Method | HPLC<br>Method | HPLC<br>Rt |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------|------------|
| 1            |    | 2                | d              | 1,24       |
| 2            |   | 3                | b              | 1,49       |
| 3            |  | 3                | b              | 1,36       |
| 4            |  | 3                | B              | 1,37       |

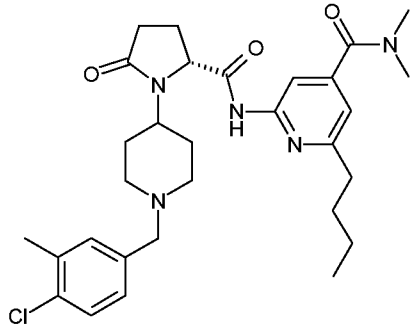
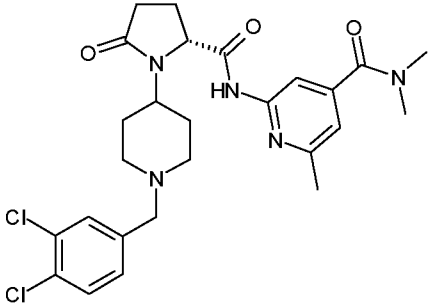
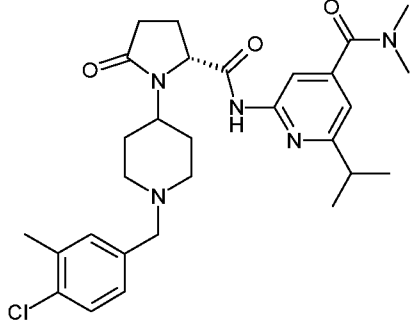
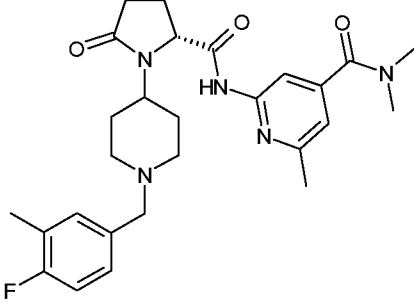
| #<br>Example | Structure                                                                           | synth.<br>Method | HPLC<br>Method | HPLC<br>Rt |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------|------------|
| 5            |    | 3                | B              | 1,50       |
| 6            |   | 3                | D              | 1,25       |
| 7            |  | 2                | d              | 1,26       |
| 8            |  | 2                | d              | 1,22       |

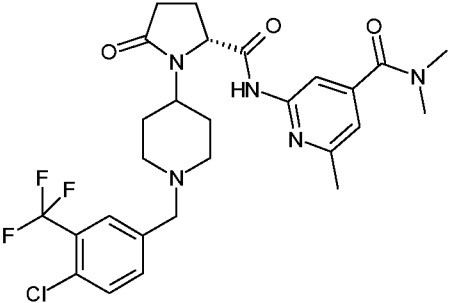
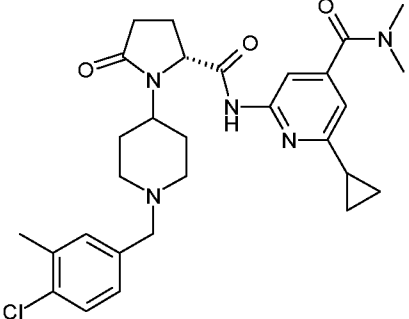
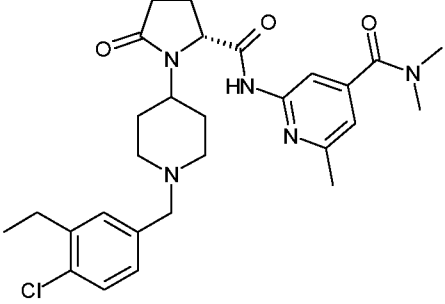
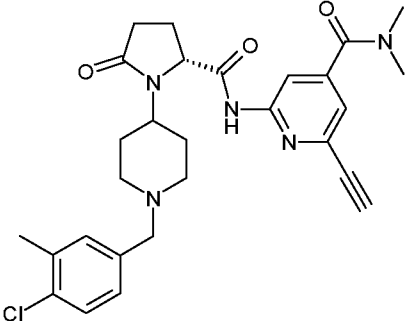
| #<br>Example | Structure                                                                           | synth.<br>Method | HPLC<br>Method | HPLC<br>Rt |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------|------------|
| 9            |    | 2                | D              | 1,29       |
| 10           |    | 2                | d              | 1,26       |
| 11           |  | 3                | d              | 1,28       |
| 12           |  | 2                | d              | 1,32       |
| 13           |  | 2                | d              | 1,24       |

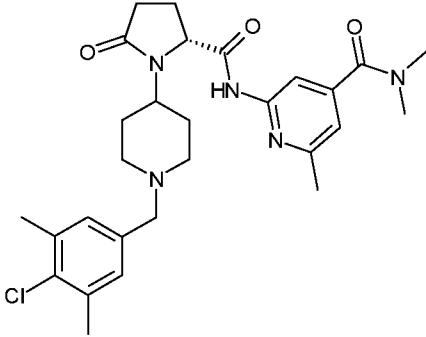
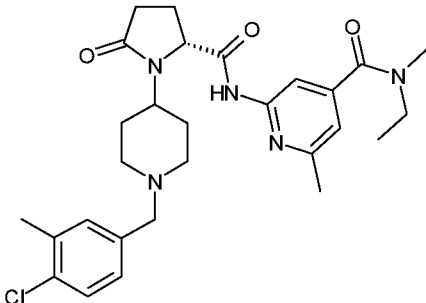
| #<br>Example | Structure                                                                           | synth.<br>Method | HPLC<br>Method | HPLC<br>Rt |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------|------------|
| 14           |    | 3                | D              | 1,27       |
| 15           |  | 2                | D              | 1,38       |
| 16           |  | 2                | B              | 1,53       |
| 17           |  | 2                | B              | 1,66       |

| #<br>Example | Structure                                                                            | synth.<br>Method | HPLC<br>Method | HPLC<br>Rt |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------|------------|
| 18           |     | 2                | B              | 1,60       |
| 19           |    | 2                | B              | 1,65       |
| 21           |   | 2                | B              | 1,65       |
| 22           |  | 2                | D              | 1,34       |

| #<br>Example | Structure                                                                           | synth.<br>Method | HPLC<br>Method | HPLC<br>Rt |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------|------------|
| 23           |   | 2                | D              | 1,36       |
| 24           |   | 2                | d              | 1,28       |
| 25           |  | 1                | d              | 1,31       |
| 26           |  | 5                | d              | 1,29       |

| #<br>Example | Structure                                                                           | synth.<br>Method | HPLC<br>Method | HPLC<br>Rt |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------|------------|
| 27           |    | 4                | d              | 1,41       |
| 28           |   | 2                | d              | 1,26       |
| 29           |  | 1                | d              | 1,36       |
| 30           |  | 3                | D              | 1,21       |

| #<br>Example | Structure                                                                           | synth.<br>Method | HPLC<br>Method | HPLC<br>Rt |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------|------------|
| 31           |    | 3                | D              | 1,30       |
| 32           |   | 4                | d              | 1,34       |
| 33           |  | 3                | D              | 1,30       |
| 34           |  | 6                | e              | 1,23       |

| #<br>Example | Structure                                                                          | synth.<br>Method | HPLC<br>Method | HPLC<br>Rt |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------|------------|
| 35           |   | 3                | D              | 1,31       |
| 36           |  | 2                | E              | 1,24       |

### EXAMPLES OF CO-CRYSTALS

- 5 Other features and advantages of the present invention will become apparent from the following more detailed examples which illustrate, by way of example, the principles of the invention.

- Synthesis of co-crystals starting from the dihydrochloride of compounds of**  
**formula 1:** Equimolar amounts of the dihydrochloride of one compound of formula  
 1, preferably one of the Examples 1 to 36 above, and the appropriate co-crystal  
 former (selected from orotic acid, hippuric acid, L-pyrroglutamic acid, D-  
 pyrroglutamic acid, nicotinic acid, L-(+)-ascorbic acid, saccharin, piperazine, 3-  
 hydroxy-2-naphtoic acid, mucic (galactaric) acid, pamoic (embonic) acid, stearic  
 15 acid, cholic acid, deoxycholic acid, nicotinamide, isonicotinamide, succinamide,  
 uracil, L-lysine, L-proline, D-valine, L-arginine, glycine) were combined in a proper

solvent (chosen among e.g. 2-butanone, acetone, acetonitrile, isopropylacetate) at 80-50°C. After stirring 10-60 minutes the reaction mixture was cooled to room temperature, if needed additional solvent was added to facilitate the stirring of the mixture. Finally, the solid was recovered upon filtration, washed with a proper organic solvent and then dried in vacuum to yield the corresponding co-crystal.

### **Synthesis of co-crystals starting from the free base of compounds of**

**formula 1:** Equimolar amounts of the free base of one compound of formula 1, preferably one of the Examples 1 to 36 above, the appropriate co-crystal former (selected from orotic acid, hippuric acid, L-pyroglutamic acid, D-pyroglutamic acid, nicotinic acid, L-(+)-ascorbic acid, saccharin, piperazine, 3-hydroxy-2-naphtoic acid, mucic (galactaric) acid, pamoic (embonic) acid, stearic acid, cholic acid, deoxycholic acid, nicotinamide, isonicotinamide, succinamide, uracil, L-lysine, L-proline, D-valine, L-arginine, glycine) and hydrochloric acid (1.5-2 equiv.) were combined in a proper solvent (chosen among e.g. 2-butanone, acetone, acetonitrile, isopropylacetate) and the mixture set to 80-50°C. After stirring 10-60 minutes the mixture was cooled to room temperature, if needed additional solvent was added to facilitate the stirrability of the mixture. Finally the solid was recovered upon filtration, washed with a proper organic solvent and then dried in vacuum to yield the corresponding co-crystal.

### **Analytcs of exemplified co-crystals and salts**

The crystalline co-crystal forms and salts were characterised by an X-ray powder diffraction pattern, made using  $\text{CuK}_{\alpha 1}$  radiation, which comprises peaks at specific degrees  $2\Theta$  ( $\pm 0.05$  degrees  $2\Theta$ ).

The X-ray powder diffraction patterns are recorded, within the scope of the present invention, using a STOE - STADI P-diffractometer in transmission mode fitted with a location-sensitive detector (OED) and a Cu-anode as X-ray source ( $\text{CuK}_{\alpha 1}$  radiation,  $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$ , 40kV, 40mA).

**Table: 4 highest characteristic X-ray powder diffraction peaks for co-crystals obtained from Example 11 and the respective co-crystal former (ccf)**

| used ccf           | ratio               | 4 highest characteristic                      |        |        |        |
|--------------------|---------------------|-----------------------------------------------|--------|--------|--------|
|                    | Example 11 :<br>ccf | x-ray powder diffraction peaks<br>2-theta [°] |        |        |        |
| ascorbic acid      | 1:0,5               | 10.75                                         | 16.04  | 17.26  | 19.41  |
| mucic acid         | 1:0.5-2             | 10.73                                         | 16.14  | 19.61  | 30.71  |
| pamoic acid        | 1:1.25              | 9.45                                          | 15.63  | 26.27  | 29.90  |
| succinamide        | 1:1-2               | 16.16                                         | 18.39  | 19.83  | 22.24  |
| nicotinic acid     | 1:1.1-1.2           | 6.29                                          | 14.64  | 18.71  | 26.66  |
| nicotinamide       | 1:1-1.1             | 14.68                                         | 18.58  | 24.11  | 26.51  |
| isonicotinamide    | 1:1-1.1             | 13.30                                         | 14.70  | 17.46  | 18.60  |
| hydrated l-lysine  | 1:0.8-1             | 11.32                                         | 14.69  | 18.61  | 21.99  |
| hydrated l-lysine* | 1:0.8-1             | 13.30*                                        | 23.98* | 24.62* | 31.45* |
| l-proline          | 1:1.1               | 16.39                                         | 17.69  | 18.71  | 21.55  |

\*hydrated l-lysine co-crystal obtained after dynamical vapour sorption -experiment of l-lysine co-crystal (exposure of rel. humidity in the range of 10-90%)

5 **Table: 4 highest characteristic X-ray powder diffraction peaks for salts of example 11 (#Methyl-isobutyl-ketone)**

| salt                                | 4 highest characteristic x-ray powder<br>diffraction peaks 2-theta [°] |       |       |       |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|
|                                     |                                                                        |       |       |       |
| (S)-(S)-(+)-2,3-dibenzoyl-tartrate  | 3.72                                                                   | 13.60 | 16.89 | 19.34 |
| dihydrochloride                     | 16.02                                                                  | 16.86 | 19.45 | 19.71 |
| dihydrochloride*1.5H <sub>2</sub> O | 5.10                                                                   | 10.67 | 16.07 | 25.13 |
| dihydrochloride*MIBK <sup>#</sup>   | 5.08                                                                   | 15.97 | 16.81 | 18.56 |

## PHARMACOLOGICAL PART

In another aspect, the instant invention may be used to evaluate the putative  
5 specific agonists or antagonists of a G protein coupled receptor. The present  
invention is directed to the use of these compounds in the preparation and  
execution of screening assays for compounds that modulate the activity of  
chemokine receptors. Furthermore, the compounds of this invention are useful in  
establishing or determining the binding site of other compounds to chemokine  
10 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, compounds according to the present invention could be used  
to test their effectiveness.

15 Specifically, such compounds may be provided in a commercial kit, for example,  
for use in pharmaceutical research involving the aforementioned diseases. The  
compounds of the instant invention are also useful for the evaluation of putative  
specific modulators of the chemokine receptors. In addition, one could utilize  
compounds of this invention to examine the specificity of G protein coupled  
20 receptors that are not 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.

The CCR3 receptor binding test is based on a K562 cell line (leukemia myelogenic  
25 blast cells) transfected with the human chemokine receptor CCR3 (hCCR3-C1  
cells). The cell membranes were prepared by disrupting the hCCR3-C1 cells by  
nitrogen decomposition. The preparation was centrifuged at 400 g 4°C for 30 min.  
The supernatant was transferred into fresh tubes followed by a second  
centrifugation at 48000 g, 4°C for 1h. The membranes were re-suspended in the  
30 SPA incubation buffer (25mM HEPES, 25mM MgCl<sub>2</sub> 6xH<sub>2</sub>O, 1mM CaCl<sub>2</sub> 2xH<sub>2</sub>O)  
without bovine serum albumin and homogenized by passing through a single use  
needle (Terumo, 23Gx1"). The membranes were stored in aliquots at -80°C.

- The CCR3 receptor binding assay was performed in a Scintillation Proximity Assay (SPA) design with the radioligand recombinant human <sup>125</sup>Iodine-eotaxin-1. Cell membranes of hCCR3 C1 cells were again homogenized by passing through a single use needle (Terumo, 23Gx1") and diluted in SPA incubation buffer in suitable concentrations (0.5 –10 µg protein/well) in 96 well microtiter plates (1450-514, Perkin Elmer). The SPA assay was set up in the SPA incubation buffer with a final volume of 200µl and final concentration of 25mM HEPES, 25mM MgCl<sub>2</sub> 6xH<sub>2</sub>O, 1mM CaCl<sub>2</sub> 2xH<sub>2</sub>O and 0,1% bovine serum albumin . The SPA assay mixture contained 60 µl of the membrane suspension, 80 µl of Wheat Germ Agglutinin coated PVT beads (organic scintillator, GE Healthcare, RPNQ-0001) 0,2 mg/well) , 40 µl of recombinant human <sup>125</sup>Jodine-eotaxin-1 (Biotrend), diluted in SPA buffer to a final concentration of 30.000 dpm per well, and 20 µl of the test compound (dissolved in DMSO dilutions). The SPA assay mixture was incubated for 2 h at room temperature. Bound radioactivity was determined with a scintillation counter (Micro Beta "Trilux", Wallac). Included were controls for total binding (no displacer added, Bo) and non-specific binding (NSB) by adding unlabelled recombinant human Eotaxin-1 (Biotrend, Cat #300-21) or a reference compound.
- Determination of the affinity of a test compound was calculated by subtraction of the non-specific binding (NSB) from the total binding (Bo) or the binding in the presence of the test compound (B) at a given compound concentration. The NSB value was set to 100% inhibition. The Bo-NSB value was set to 0% inhibition.
- The dissociation constant K<sub>i</sub> was calculated by iterative fitting of experimental data obtained at several compound concentrations over a dose range from 0.1 to 10000nM using the law of mass action based program "easy sys" (Schittkowski, Num Math 68, 129-142 (1994)).
- The utility of the compounds in accordance with the present invention as inhibitors of chemokine receptor activity may be demonstrated by methodology known in the art, such as the assays for CCR3 ligand binding, as disclosed by Ponath et al., J.

Exp. Med., 183,2437-2448 (1996) and Ugucioni et al., J. Clin. Invest., 100,11371143 (1997). Cell lines for expressing the receptor of interest include those naturally expressing the chemokine receptor, such as EOL-3 or THP-1, those induced to express the chemokine receptor by the addition of chemical or protein agents, such as HL-60 or AML14.3D10 cells treated with, for example, butyric acid with interleukin-5 present, or a cell engineered to express a recombinant chemokine receptor, such as L1.2, K562, CHO or HEK-293 cells. Finally, blood or tissue cells, for example human peripheral blood eosinophils, isolated using methods as described by Hansel et al., J. Immunol. Methods, 145,105-110 (1991), can be utilized in such assays. In particular, the compounds of the present invention have activity in binding to the CCR3 receptor in the aforementioned assays and inhibit the activation of CCR3 by CCR3 ligands, including eotaxin-1, eotaxin-2, eotaxin-3, MCP-2, MCP-3, MCP-4 or RANTES.

As used herein, "activity" is intended to mean a compound demonstrating an inhibition of 50% at 1 $\mu$ M or higher in inhibition when measured in the aforementioned assays. Such a result is indicative of the intrinsic activity of the compounds as inhibitor of CCR3 receptor activity.

Ki values are (human Eotaxin-1 at human CCR3-Rezeptor):

| # | hCCR3 Ki (nM) |
|---|---------------|
| 1 | 23,4          |
| 2 | 69,6          |
| 3 | 46,5          |
| 4 | 67,5          |
| 5 | 196,6         |
| 6 | 72,0          |
| 7 | 10,4          |

| #  | hCCR3 Ki (nM) |
|----|---------------|
| 8  | 8,5           |
| 9  | 0,9           |
| 10 | 6,0           |
| 11 | 3,2           |
| 12 | 4,7           |
| 13 | 19,1          |
| 14 | 1401,6        |

| #  | hCCR3 Ki (nM) |
|----|---------------|
| 15 | 3,5           |
| 16 | 6,8           |
| 17 | 4,3           |
| 18 | 4,6           |
| 19 | 4,0           |
| 20 | 121,5         |
| 21 | 5,2           |
| 22 | 2,3           |
| 23 | 4,2           |
| 24 | 5,8           |
| 25 | 8,3           |

| #  | hCCR3 Ki (nM) |
|----|---------------|
| 26 | 231,6         |
| 27 | 413,8         |
| 28 | 17,8          |
| 29 | 4,1           |
| 30 | 70,3          |
| 31 | 87,2          |
| 32 | 2,3           |
| 33 | 7,9           |
| 34 | 7,9           |
| 35 | 61,3          |
| 36 | 1,7           |

## INDICATIONS

- 5 The co-crystals and salts of the compounds of formula 1 as described above are useful for manufacturing a medicament for the prevention and/or treatment of diseases wherein the activity of a CCR3-receptor is involved.

Preferred is the manufacturing of a medicament for the prevention and/or  
10 treatment of a wide variety of inflammatory, infectious, and immunoregulatory disorders and diseases of the respiratory or gastrointestinal complaints, inflammatory diseases of the joints and allergic diseases of the nasopharynx, eyes, and skin, including asthma and allergic diseases, eosinophilic diseases, infection by pathogenic microbes (which, by definition, includes viruses), as well as  
15 autoimmune pathologies such as the rheumatoid arthritis and atherosclerosis, as well as diseases associated with abnormal enhanced neovascularization such as

age-related macular degeneration (AMD), diabetic retinopathy and diabetic macular edema Age-related macular degeneration is a leading cause of blindness world wide. Most blindness in AMD results from invasion of the retina by choroidal neovascularization. CCR3 is specifically expressed in choroidal neovascular endothelial cells of AMD patients. In an often used mouse animal model for AMD laser injury-induced choroidal neovascularization was diminished by genetic depletion of CCR3 or CCR3 ligands as well as by treatment of the mice with an anti-CCR3 antibody or an CCR3 antagonist (Takeda et al, Nature 2009, 460(7252):225-30)

10

Most preferred is the manufacturing of a medicament for the prevention and/or treatment of e.g. inflammatory or allergic diseases and conditions, including respiratory allergic diseases such as asthma, perennial and seasonal allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, hypersensitivity lung diseases, hypersensitivity pneumonitis, eosinophilic cellulitis (e. g., Wells's syndrome), 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); non-allergic asthma; Exercise induced bronchoconstriction; systemic anaphylaxis or hypersensitivity responses, drug allergies (e. g., to penicillin, cephalosporins), eosinophilia-myalgia syndrome due to the ingestion of contaminated tryptophan, insect sting allergies; autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, myasthenia gravis, immune thrombocytopenia (adult ITP, neonatal thrombocytopenia, paediatric ITP), immune haemolytic anaemia (auto-immune and drug induced), Evans syndrome (platelet and red cell immune cytopaenias), Rh disease of the newborn, Goodpasture's syndrome (anti-GBM disease), Celiac, Auto-immune cardio-myopathy juvenile onset diabetes; glomerulonephritis, autoimmune thyroiditis, Behcet's disease; graft rejection (e. g., in transplantation), including allograft rejection or graftversus-host disease; inflammatory bowel

30

diseases, such as Crohn's disease and ulcerative colitis; spondyloarthropathies; scleroderma; psoriasis (including Tcell mediated psoriasis) and inflammatory dermatoses such as an dermatitis, eczema, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis, urticaria; vasculitis (e. g., necrotizing, cutaneous, and hypersensitivity vasculitis); erythema nodosum; eosinophilic myositis, eosinophilic fasciitis; cancers  
5 with leukocyte infiltration of the skin or organs; chronic obstructive pulmonary disease, age-related macular degeneration (AMD), diabetic retinopathy and diabetic macular edema.

10

## METHOD OF TREATMENT

Accordingly, the present invention is directed to co-crystals and salts of compounds of formula 1 as discribed above which are useful in the prevention  
15 and/or treatment of a wide variety of inflammatory, infectious, and immunoregulatory disorders and diseases, including asthma and allergic diseases, chronic obstructive pulmonary disease, infection by pathogenic microbes (which, by definition, includes viruses), autoimmune pathologies such as the rheumatoid arthritis and atherosclerosis as well as age-related macular degeneration (AMD),  
20 diabetic retinopathy and diabetic macular edema.

For example a co-crystal or salt of an instant compound which inhibits one or more functions of a mammalian chemokine receptor (e. g., a human chemokine receptor) may be administered to inhibit (i. e., reduce or prevent) inflammation,  
25 infectious diseases or abnormal enhanced neovascularization. As a result, one or more inflammatory process, such as leukocyte emigration, adhesion, chemotaxis, exocytosis (e. g., of enzymes, growth factors, histamine) or inflammatory mediator release, survival or proliferation of CCR3 expressing cells is inhibited. For example, eosinophilic infiltration to inflammatory sites (e. g., in asthma or allergic  
30 rhinitis) can be inhibited according to the present method. In particular, the co-crystal or salt of the following examples has activity in blocking the activation and migration of cells expressing the CCR3 receptor using the appropriate chemokines

in the aforementioned assays. In another instance, endothelial proliferation and neovascularization may be inhibited (i. e., reduced or prevented). As a result abnormal enhanced neovascularization, i.e. of the retina, is inhibited.

5 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. However, the method can also be practiced in other species, such as  
10 avian species. The subject treated in the methods above is a mammal, male or female, in whom inhibition of chemokine receptor activity is desired.

Diseases or conditions of human or other species which can be treated with inhibitors of chemokine receptor function, include, but are not limited to:

15 inflammatory or allergic diseases and conditions, including respiratory allergic diseases such as asthma, allergic rhinitis, hypersensitivity lung diseases, hypersensitivity pneumonitis, eosinophilic cellulitis (e. g., Well's syndrome), eosinophilic pneumonias (e. g., Loeffler's syndrome, chronic eosinophilic pneumonia), eosinophilic fasciitis (e. g., Shulman's syndrome), delayed-type  
20 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); chronic obstructive pulmonary disease (including rhinovirus-induced exacerbations); systemic anaphylaxis or hypersensitivity responses, drug  
25 allergies (e. g., to penicillin, cephalosporins), eosinophilia-myalgia syndrome due to the ingestion of contaminated 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.,  
30 in transplantation), including allograft rejection or graftversus-host disease; inflammatory bowel diseases, such as Crohn's disease and ulcerative colitis; spondyloarthropathies; scleroderma; psoriasis (including Tcell 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 conditions in  
5 which undesirable inflammatory responses are to be inhibited can be treated, including, but not limited to, reperfusion injury, atherosclerosis, certain hematologic 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,  
10 include, but are not limited to, HIV.

Also diseases associated with abnormal enhanced neovascularization such as age-related macular degeneration (AMD), diabetic retinopathy and diabetic macular edema can be treated.

15

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 these compounds in the preparation and execution of screening assays for compounds that modulate the activity of  
20 chemokine receptors. Furthermore, the compounds of this invention are 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, compounds according to the present invention could be used  
25 to test their effectiveness.

Specifically, such compounds may be provided in a commercial kit, for example, for use in pharmaceutical research involving the aforementioned diseases. The compounds of the instant invention are also useful for the evaluation of putative  
30 specific modulators of the chemokine receptors. In addition, one could utilize compounds of this invention to examine the specificity of G protein coupled receptors that are not 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.

5

## COMBINATIONS

The co-crystals and salts of compounds of formula **1** as described above may be used on their own or combined with other active substances of formula **1** according to the invention. The compounds of general formula **1** may optionally

10 also be combined with other pharmacologically active substances. These include,  $\beta$ 2-adrenoceptor-agonists (short and long-acting), anti-cholinergics (short and long-acting), anti-inflammatory steroids (oral and topical corticosteroids), cromoglycate, methylxanthine, dissociated-glucocorticoidmimetics, PDE3 inhibitors, PDE4- inhibitors, PDE7- inhibitors, LTD4 antagonists, EGFR- inhibitors,

15 Dopamine agonists, PAF antagonists, Lipoxin A4 derivatives, FPRL1 modulators, LTB4-receptor (BLT1, BLT2) antagonists, Histamine H1 receptor antagonists, Histamine H4 receptor antagonists, dual Histamine H1/H3-receptor antagonists, PI3-kinase inhibitors, inhibitors of non-receptor tyrosine kinases as for example LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK or ITK, inhibitors of MAP kinases as for

20 example p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 or SAP, inhibitors of the NF- $\kappa$ B signalling pathway as for example IKK2 kinase inhibitors, iNOS inhibitors, MRP4 inhibitors, leukotriene biosynthesis inhibitors as for example 5-Lipoxygenase (5-LO) inhibitors, cPLA2 inhibitors, Leukotriene A4 Hydrolase inhibitors or FLAP inhibitors, Non-steroidale anti-inflammatory agents (NSAIDs), CRTH2 antagonists,

25 DP1-receptor modulators, Thromboxane receptor antagonists, CCR3 antagonists, CCR<sup>4</sup> antagonists, CCR<sup>1</sup> antagonists, CCR5 antagonists, CCR6 antagonists, CCR7 antagonists, CCR8 antagonists, CCR9 antagonists, CCR30 antagonists, CXCR<sup>3</sup> antagonists, CXCR<sup>4</sup> antagonists, CXCR<sup>2</sup> antagonists, CXCR<sup>1</sup> antagonists, CXCR5 antagonists, CXCR6 antagonists, CX3CR<sup>3</sup> antagonists, Neurokinin (NK1, NK2) antagonists,

30 Sphingosine 1-Phosphate receptor modulators, Sphingosine 1 phosphate lyase inhibitors, Adenosine receptor modulators as for example A2a-agonists, modulators of purinergic receptors as for example P2X7 inhibitors,

Histone Deacetylase (HDAC) activators, Bradykinin (BK1, BK2) antagonists, TACE inhibitors, PPAR gamma modulators, Rho-kinase inhibitors, interleukin 1-beta converting enzyme (ICE) inhibitors, Toll-Like receptor (TLR) modulators, HMG-CoA reductase inhibitors, VLA-4 antagonists, ICAM-1 inhibitors, SHIP  
5 agonists, GABA<sub>A</sub> receptor antagonist, ENaC-inhibitors, Melanocortin receptor (MC1R, MC2R, MC3R, MC4R, MC5R) modulators, CGRP antagonists, Endothelin antagonists, TNF $\alpha$  antagonists, anti-TNF antibodies, anti-GM-CSF antibodies, anti-CD46 antibodies, anti-IL-1 antibodies, anti-IL-2 antibodies, anti-IL-4 antibodies, anti-IL-5 antibodies, anti-IL-13 antibodies, anti-IL-4/IL-13 antibodies,  
10 anti-TSLP antibodies, anti-OX40 antibodies, mucoregulators, immunotherapeutic agents, compounds against swelling of the airways, compounds against cough, VEGF inhibitors, but also combinations of two or three active substances.

Preferred are betamimetics, anticholinergics, corticosteroids, PDE4-inhibitors,  
15 LTD4-antagonists, EGFR-inhibitors, CRTH2 inhibitors, 5-LO-inhibitors, Histamine receptor antagonists and SYK-inhibitors, but also combinations of two or three active substances, i.e.:

- Betamimetics with corticosteroids, PDE4-inhibitors, CRTH2-inhibitors or LTD4-antagonists,
- 20 • Anticholinergics with betamimetics, corticosteroids, PDE4-inhibitors, CRTH2-inhibitors or LTD4-antagonists,
- Corticosteroids with PDE4-inhibitors, CRTH2-inhibitors or LTD4-antagonists
- PDE4-inhibitors with CRTH2-inhibitors or LTD4-antagonists
- CRTH2-inhibitors with LTD4-antagonists.

25

## PHARMACEUTICAL FORMS

Suitable preparations for administering the co-crystals or salts of compounds of  
30 formula 1 include for example tablets, capsules, suppositories, solutions and powders etc. The content of the pharmaceutically active compound(s) should be in

the range from 0.05 to 90 wt.-%, preferably 0.1 to 50 wt.-% of the composition as a whole. Suitable tablets may be obtained, for example, by mixing the active substance(s) with known excipients, for example inert diluents such as calcium carbonate, calcium phosphate or lactose, disintegrants such as corn starch or  
5 alginic acid, binders such as starch or gelatine, lubricants such as magnesium stearate or talc and/or agents for delaying release, such as carboxymethyl cellulose, cellulose acetate phthalate, or polyvinyl acetate. The tablets may also comprise several layers.

10 Coated tablets may be prepared accordingly by coating cores produced analogously to the tablets with substances normally used for tablet coatings, for example collidone or shellac, gum arabic, talc, titanium dioxide or sugar. To achieve delayed release or prevent incompatibilities the core may also consist of a number of layers. Similarly the tablet coating may consist of a number of layers to  
15 achieve delayed release, possibly using the excipients mentioned above for the tablets.

Syrups or elixirs containing the active substances or combinations thereof according to the invention may additionally contain a sweetener such as  
20 saccharine, cyclamate, glycerol or sugar and a flavour enhancer, e.g. a flavouring such as vanillin or orange extract. They may also contain suspension adjuvants or thickeners such as sodium carboxymethyl cellulose, wetting agents such as, for example, condensation products of fatty alcohols with ethylene oxide, or preservatives such as p-hydroxybenzoates.

25

Solutions are prepared in the usual way, e.g. with the addition of isotonic agents, preservatives such as p-hydroxybenzoates or stabilisers such as alkali metal salts of ethylenediaminetetraacetic acid, optionally using emulsifiers and/or dispersants, while if water is used as diluent, for example, organic solvents may optionally be  
30 used as solubilisers or dissolving aids, and the solutions may be transferred into injection vials or ampoules or infusion bottles.

Capsules containing one or more active substances or combinations of active substances may for example be prepared by mixing the active substances with inert carriers such as lactose or sorbitol and packing them into gelatine capsules.

- 5     Suitable suppositories may be made for example by mixing with carriers provided for this purpose, such as neutral fats or polyethyleneglycol or the derivatives thereof.

Excipients which may be used include, for example, water, pharmaceutically  
10     acceptable organic solvents such as paraffins (e.g. petroleum fractions), vegetable oils (e.g. groundnut or sesame oil), mono- or polyfunctional alcohols (e.g. ethanol or glycerol), carriers such as e.g. natural mineral powders (e.g. kaolins, clays, talc, chalk), synthetic mineral powders (e.g. highly dispersed silicic acid and silicates), sugars (e.g. cane sugar, lactose and glucose), emulsifiers (e.g. lignin, spent  
15     sulphite liquors, methylcellulose, starch and polyvinylpyrrolidone) and lubricants (e.g. magnesium stearate, talc, stearic acid and sodium lauryl sulphate).

For oral use the tablets may obviously contain, in addition to the carriers specified, additives such as sodium citrate, calcium carbonate and dicalcium phosphate  
20     together with various additional substances such as starch, preferably potato starch, gelatine and the like. Lubricants such as magnesium stearate, sodium laurylsulphate and talc may also be used to produce the tablets. In the case of aqueous suspensions the active substances may be combined with various flavour enhancers or colourings in addition to the abovementioned excipients.

25

For administering the co-crystals or salts of compounds of formula **1** it is particularly preferred according to the invention to use preparations or pharmaceutical formulations which are suitable for inhalation. Inhalable preparations include inhalable powders, propellant-containing metered-dose  
30     aerosols or propellant-free inhalable solutions. Within the scope of the present invention, the term propellant-free inhalable solutions also include concentrates or sterile inhalable solutions ready for use. The formulations which may be used

within the scope of the present invention are described in more detail in the next part of the specification.

The inhalable powders which may be used according to the invention may contain  
5 a co-crystal or salt of **1** either on its own or in admixture with suitable physiologically acceptable excipients.

If the active substances **1** are present in admixture with physiologically acceptable excipients, the following physiologically acceptable excipients may be used to  
10 prepare these inhalable powders according to the invention: monosaccharides (e.g. glucose or arabinose), disaccharides (e.g. lactose, saccharose, maltose), oligo- and polysaccharides (e.g. dextrans), polyalcohols (e.g. sorbitol, mannitol, xylitol), salts (e.g. sodium chloride, calcium carbonate) or mixtures of these excipients. Preferably, mono- or disaccharides are used, while the use of lactose  
15 or glucose is preferred, particularly, but not exclusively, in the form of their hydrates. For the purposes of the invention, lactose is the particularly preferred excipient, while lactose monohydrate is most particularly preferred.

Within the scope of the inhalable powders according to the invention the excipients  
20 have a maximum average particle size of up to 250  $\mu\text{m}$ , preferably between 10 and 150  $\mu\text{m}$ , most preferably between 15 and 80  $\mu\text{m}$ . It may sometimes seem appropriate to add finer excipient fractions with an average particle size of 1 to 9  $\mu\text{m}$  to the excipient mentioned above. These finer excipients are also selected from the group of possible excipients listed hereinbefore. Finally, in order to  
25 prepare the inhalable powders according to the invention, micronized active substance **1**, preferably with an average particle size of 0.5 to 10  $\mu\text{m}$ , more preferably from 1 to 5  $\mu\text{m}$ , is added to the excipient mixture. Processes for producing the inhalable powders according to the invention by grinding and micronising and finally mixing the ingredients together are known from the prior  
30 art.

The inhalable powders according to the invention may be administered using inhalers known from the prior art.

The inhalation aerosols containing propellant gas according to the invention may contain a co-crystal or and salt of **1** dissolved in the propellant gas or in dispersed form. The co-crystals or and salts of **1** may be contained in separate formulations or in a common formulation, in which the co-crystals or salts of **1** are either both dissolved, both dispersed or in each case only one component is dissolved and the other is dispersed. The propellant gases which may be used to prepare the inhalation aerosols are known from the prior art. Suitable propellant gases are selected from among hydrocarbons such as n-propane, n-butane or isobutane and halohydrocarbons such as fluorinated derivatives of methane, ethane, propane, butane, cyclopropane or cyclobutane. The abovementioned propellant gases may be used on their own or mixed together. Particularly preferred propellant gases are halogenated alkane derivatives selected from TG134a and TG227 and mixtures thereof.

The propellant-driven inhalation aerosols may also contain other ingredients such as co-solvents, stabilisers, surfactants, antioxidants, lubricants and pH adjusters. All these ingredients are known in the art.

The propellant-driven inhalation aerosols according to the invention mentioned above may be administered using inhalers known in the art (MDIs = metered dose inhalers).

Moreover, the active substances **1** according to the invention may be administered in the form of propellant-free inhalable solutions and suspensions. The solvent used may be an aqueous or alcoholic, preferably an ethanolic solution. The solvent may be water on its own or a mixture of water and ethanol. The relative proportion of ethanol compared with water is not limited but the maximum is preferably up to 70 percent by volume, more particularly up to 60 percent by volume and most preferably up to 30 percent by volume. The remainder of the

volume is made up of water. The solutions or suspensions containing a co-crystal or salt of **1** are adjusted to a pH of 2 to 7, preferably 2 to 5, using suitable acids. The pH may be adjusted using acids selected from inorganic or organic acids. Examples of particularly suitable inorganic acids include hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulphuric acid and/or phosphoric acid. Examples of particularly suitable organic acids include ascorbic acid, citric acid, malic acid, tartaric acid, maleic acid, succinic acid, fumaric acid, acetic acid, formic acid and/or propionic acid etc. Preferred inorganic acids are hydrochloric and sulphuric acids. It is also possible to use the acids which have already formed an acid addition salt with one of the active substances. Of the organic acids, ascorbic acid, fumaric acid and citric acid are preferred. If desired, mixtures of the above acids may be used, particularly in the case of acids which have other properties in addition to their acidifying qualities, e.g. as flavourings, antioxidants or complexing agents, such as citric acid or ascorbic acid, for example. According to the invention, it is particularly preferred to use hydrochloric acid to adjust the pH.

If desired, the addition of editic acid (EDTA) or one of the known salts thereof, sodium edetate, as stabiliser or complexing agent may be omitted in these formulations. Other embodiments may contain this compound or these compounds. In a preferred embodiment the content based on sodium edetate is less than 100 mg/100ml, preferably less than 50mg/100ml, more preferably less than 20mg/100ml. Generally, inhalable solutions in which the content of sodium edetate is from 0 to 10mg/100ml are preferred. Co-solvents and/or other excipients may be added to the propellant-free inhalable solutions. Preferred co-solvents are those which contain hydroxyl groups or other polar groups, e.g. alcohols - particularly isopropyl alcohol, glycols - particularly propyleneglycol, polyethyleneglycol, polypropyleneglycol, glycolether, glycerol, polyoxyethylene alcohols and polyoxyethylene fatty acid esters. The terms excipients and additives in this context denote any pharmacologically acceptable substance which is not an active substance but which can be formulated with the active substance or substances in the physiologically suitable solvent in order to improve the qualitative properties of the active substance formulation. Preferably, these

substances have no pharmacological effect or, in connection with the desired therapy, no appreciable or at least no undesirable pharmacological effect. The excipients and additives include, for example, surfactants such as soya lecithin, oleic acid, sorbitan esters, such as polysorbates, polyvinylpyrrolidone, other  
5 stabilisers, complexing agents, antioxidants and/or preservatives which guarantee or prolong the shelf life of the finished pharmaceutical formulation, flavourings, vitamins and/or other additives known in the art. The additives also include pharmacologically acceptable salts such as sodium chloride as isotonic agents.

10 The preferred excipients include antioxidants such as ascorbic acid, for example, provided that it has not already been used to adjust the pH, vitamin A, vitamin E, tocopherols and similar vitamins and provitamins occurring in the human body.

Preservatives may be used to protect the formulation from contamination with  
15 pathogens. Suitable preservatives are those which are known in the art, particularly cetyl pyridinium chloride, benzalkonium chloride or benzoic acid or benzoates such as sodium benzoate in the concentration known from the prior art. The preservatives mentioned above are preferably present in concentrations of up to 50 mg/100 ml, more preferably between 5 and 20 mg/100 ml.

20

Preferred formulations contain, in addition to the solvent water and the co-crystal or salt of **1**, only benzalkonium chloride and sodium edetate. In another preferred embodiment, no sodium edetate is present.

25 The dosage of the compounds according to the invention is naturally highly dependent on the method of administration and the complaint which is being treated. When administered by inhalation the compounds of formula **1** are characterised by a high potency even at doses in the µg range. The co-crystals or salts of compounds of formula **1** may also be used effectively above the µg range.

30 The dosage may then be in the gram range, for example.

In another aspect the present invention relates to the above-mentioned pharmaceutical formulations as such which are characterised in that they contain a co-crystal or salt of a compound of formula **1**, particularly the above-mentioned pharmaceutical formulations which can be administered by inhalation.

5

The following examples of formulations illustrate the present invention without restricting its scope:

#### EXAMPLES OF PHARMACEUTICAL FORMULATIONS

10

|    |                           |                   |
|----|---------------------------|-------------------|
| A) | <u>Tablets</u>            | <u>per tablet</u> |
|    | active substance <b>1</b> | 100 mg            |
|    | lactose                   | 140 mg            |
|    | maize starch              | 240 mg            |
| 15 | polyvinylpyrrolidone      | 15 mg             |
|    | magnesium stearate        | 5 mg              |
|    | <hr/>                     |                   |
|    |                           | 500 mg            |

20 The finely ground active substance, lactose and some of the maize starch are mixed together. The mixture is screened, then moistened with a solution of polyvinylpyrrolidone in water, kneaded, wet granulated and dried. The granules, the remaining maize starch and the magnesium stearate are screened and mixed together. The mixture is pressed into tablets of suitable shape and size.

25

|    |                             |                   |
|----|-----------------------------|-------------------|
| B) | <u>Tablets</u>              | <u>per tablet</u> |
|    | active substance <b>1</b>   | 80 mg             |
|    | lactose                     | 55 mg             |
|    | maize starch                | 190 mg            |
| 30 | microcrystalline cellulose  | 35 mg             |
|    | polyvinylpyrrolidone        | 15 mg             |
|    | sodium carboxymethyl starch | 23 mg             |

|                    |        |
|--------------------|--------|
| magnesium stearate | 2 mg   |
| <hr/>              |        |
|                    | 400 mg |

- 5 The finely ground active substance, some of the corn starch, lactose, microcrystalline cellulose and polyvinylpyrrolidone are mixed together, the mixture is screened and worked with the remaining corn starch and water to form a granulate which is dried and screened. The sodium carboxymethyl starch and the magnesium stearate are added and mixed in and the mixture is compressed to  
10 form tablets of a suitable size.

|    |                           |       |
|----|---------------------------|-------|
| C) | <u>Ampoule solution</u>   |       |
|    | active substance <b>1</b> | 50 mg |
|    | sodium chloride           | 50 mg |
| 15 | water for inj.            | 5 ml  |

- The active substance is dissolved in water at its own pH or optionally at pH 5.5 to 6.5 and sodium chloride is added to make the solution isotonic. The resulting solution is filtered to remove pyrogens and the filtrate is transferred under aseptic  
20 conditions into ampoules which are then sterilised and heat-sealed. The ampoules contain 5 mg, 25 mg and 50 mg of active substance.

|    |                                |        |
|----|--------------------------------|--------|
| D) | <u>Metering aerosol</u>        |        |
|    | active substance <b>1</b>      | 0.005  |
| 25 | sorbitan trioleate             | 0.1    |
|    | monofluorotrichloromethane and |        |
|    | TG134a : TG227 2:1             | ad 100 |

- The suspension is transferred into a conventional aerosol container with metering  
30 valve. Preferably 50 µl suspension are released on each actuation. The active substance may also be released in higher doses if desired (e.g. 0.02 wt.-%).

|   |    |                                |           |
|---|----|--------------------------------|-----------|
|   | E) | <u>Solutions (in mg/100ml)</u> |           |
|   |    | active substance <b>1</b>      | 333.3 mg  |
|   |    | benzalkonium chloride          | 10.0 mg   |
|   |    | EDTA                           | 50.0 mg   |
| 5 |    | HCl (1N)                       | ad pH 2.4 |

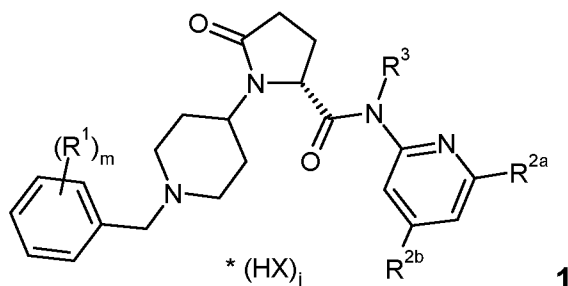
This solution can be prepared in the usual way.

|    |    |                           |          |
|----|----|---------------------------|----------|
|    | F) | <u>Inhalable powder</u>   |          |
| 10 |    | active substance <b>1</b> | 12 µg    |
|    |    | lactose monohydrate       | ad 25 mg |

The inhalable powder is prepared in the usual way by mixing the individual ingredients.

## WHAT WE CLAIM

1. Co-crystals of compounds of formula **1**



wherein

$R^1$  is  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -haloalkyl,  $O-C_{1-6}$ -haloalkyl, halogene;

$m$  is 1, 2 or 3;

$R^{2a}$  and  $R^{2b}$  are each independently selected from H,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -alkenyl,  $C_{1-6}$ -alkynyl,  $C_{3-6}$ -cycloalkyl,  $COO-C_{1-6}$ -alkyl,  $O-C_{1-6}$ -alkyl,  $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ , halogene;

$R^{2b.1}$  is H,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{0-4}$ -alkyl- $C_{3-6}$ -cycloalkyl,  $C_{1-6}$ -haloalkyl;

$R^{2b.2}$  is H,  $C_{1-6}$ -alkyl;

or  $R^{2b.1}$  and  $R^{2b.2}$  are together a  $C_{3-6}$ -alkylene group forming with the nitrogen atom a heterocyclic ring, wherein optionally one carbon atom or the ring is replaced by an oxygen atom

$R^3$  is H,  $C_{1-6}$ -alkyl;

X is an anion selected from the group consisting of chloride, bromide, iodide, sulphate, phosphate, methanesulphonate, nitrate, maleate, acetate, benzoate, citrate, salicylate, fumarate, tartrate, dibenzoyltartrate, oxalate, succinate, benzoate and p-toluenesulphonate;

j is 0, 0.5, 1, 1.5 or 2;

with a co-crystal former selected from the group consisting of orotic acid, hippuric acid, L-pyroglutamic acid, D-pyroglutamic acid, nicotinic acid, L-(+)-ascorbic acid, 5 saccharin, piperazine, 3-hydroxy-2-naphtoic acid, mucic (galactaric) acid, pamoic (embonic) acid, stearic acid, cholic acid, deoxycholic acid, nicotinamide, isonicotinamide, succinamide, uracil, L-lysine, L-proline, D-valine, L-arginine, glycine.

10

2. Co-crystals of compounds of formula **1** according to claim 1, wherein

$R^{2a}$  is H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkenyl, C<sub>1-6</sub>-alkynyl, C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl, O-C<sub>1-6</sub>-alkyl, CONR<sup>2a.1</sup>R<sup>2a.2</sup>,

15

$R^{2a.1}$  is H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-haloalkyl;

$R^{2a.2}$  is H, C<sub>1-6</sub>-alkyl;

20

$R^{2b}$  is H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkenyl, C<sub>1-6</sub>-alkynyl, C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl, COO-C<sub>1-6</sub>-alkyl, O-C<sub>1-6</sub>-alkyl, CONR<sup>2b.1</sup>R<sup>2b.2</sup>, halogene;

$R^{2b.1}$  is H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>0-4</sub>-alkyl-C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl, C<sub>1-6</sub>-haloalkyl;

$R^{2b.2}$  is H, C<sub>1-6</sub>-alkyl;

25

or  $R^{2b.1}$  and  $R^{2b.2}$  are together a C<sub>3-6</sub>-alkylene group forming with the nitrogen atom a heterocyclic ring, wherein optionally one carbon atom or the ring is replaced by an oxygen atom.

30

3. Co-crystals of compounds of formula **1** according to one of claims 1 or 2, wherein

$R^1$  is  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -haloalkyl, O- $C_{1-6}$ -haloalkyl, halogene;

m is 1 or 2;

5  $R^{2a}$  is H,  $C_{1-4}$ -alkyl;

$R^{2b}$  is H,  $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ;

10  $R^{2b.1}$  is  $C_{1-4}$ -alkyl,  $C_{0-4}$ -alkyl- $C_{3-6}$ -cycloalkyl,  $C_{1-4}$ -haloalkyl;  
 $R^{2b.2}$  is H,  $C_{1-4}$ -alkyl;

or  $R^{2b.1}$  and  $R^{2b.2}$  are together a  $C_{3-6}$ -alkylene group forming with the nitrogen atom a heterocyclic ring, wherein optionally one carbon atom or the ring is replaced by an oxygen atom

15

$R^3$  is H,  $C_{1-6}$ -alkyl;

X is an anion selected from the group consisting of chloride or dibenzoyltartrate

20

j is 1 or 2.

4. Co-crystals of compounds of formula **1** according to one of claims 1 to 3,  
25 wherein

$R^{2a}$  is H,  $C_{1-4}$ -alkyl;

$R^{2b}$  is H,  $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ;

30

$R^{2b.1}$  is  $C_{1-4}$ -alkyl;

$R^{2b.2}$  is  $C_{1-4}$ -alkyl.

5. Co-crystals of compounds of formula **1** according to one of claims 1 to 4, wherein

5

$R^{2a}$  is H, C<sub>1-4</sub>-alkyl;

$R^{2b}$  is H, CONR<sup>2b.1</sup>R<sup>2b.2</sup>,

10

$R^{2b.1}$  is C<sub>0-4</sub>-alkyl-C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl;

$R^{2b.2}$  is H, C<sub>1-4</sub>-alkyl.

6. Co-crystals of compounds of formula **1** according to one of claims 1 to 5, wherein

15

$R^{2a}$  is H, C<sub>1-4</sub>-alkyl;

$R^{2b}$  is H, CONR<sup>2b.1</sup>R<sup>2b.2</sup>,

20

$R^{2b.1}$  is C<sub>1-4</sub>-haloalkyl;

$R^{2b.2}$  is H, C<sub>1-4</sub>-alkyl.

- 25 7. Co-crystals of compounds of formula **1** according to one of claims 1 to 6, wherein  $R^{2b.1}$  and  $R^{2b.2}$  are together a C<sub>3-6</sub>-alkylene group forming with the nitrogen atom a heterocyclic ring, wherein optionally one carbon atom or the ring is replaced by an oxygen atom.

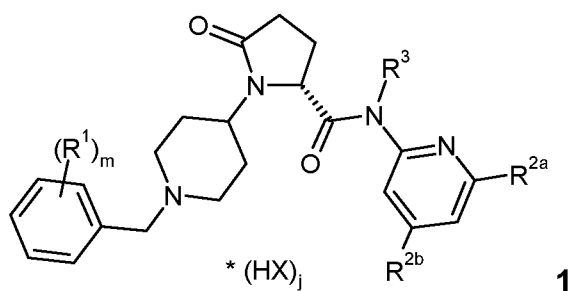
30

8. Co-crystals of compounds of formula **1** according to one of claims 1 to 7, wherein the co-crystal former is selected from the group consisting of

ascorbic acid, mucic acid, pamoic acid, succinamide, nicotinic acid, nicotinamide, isonicotinamide, l-lysine, l-proline, or hydrates or hydrochlorides of the same.

5

9. Salts of compounds of formula **1**,



10 wherein R<sup>1</sup>, m, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup> are defined as in one of claims 1 to 8 and

X is an anion selected from the group consisting of chloride, bromide, iodide, sulphate, phosphate, methanesulphonate, nitrate, maleate, acetate, benzoate, citrate, salicylate, fumarate, tartrate, dibenzoyltartrate, oxalate, succinate, benzoate and p-toluenesulphonate;

15

j is 0, 0.5, 1, 1.5 or 2.

20

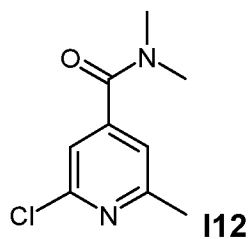
10. Salts of compounds of formula **1**, wherein R<sup>1</sup>, m, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup> are defined as in one of claims 1 to 8 and

X is an anion selected from the group consisting of chloride or dibenzoyltartrate

j is 1 or 2.

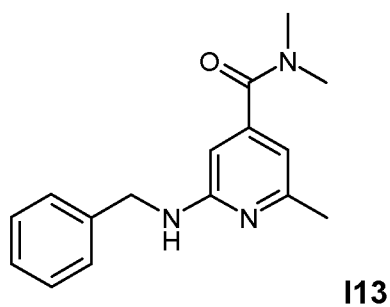
25

11. Salts according to claim 9 or 10 used for the manufacture of a co-crystal according to one of claims 1 to 8.
- 5 12. Compounds of formula **I12** for the manufacture of a co-crystal or a salt of formula 1 according to one of claims 1 to 11.



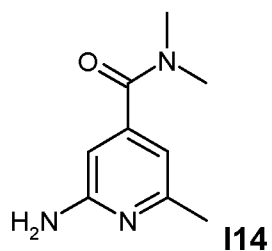
10

13. Compounds of formula **I13** for the manufacture of a co-crystal or a salt of formula 1 according to one of claims 1 to 11.

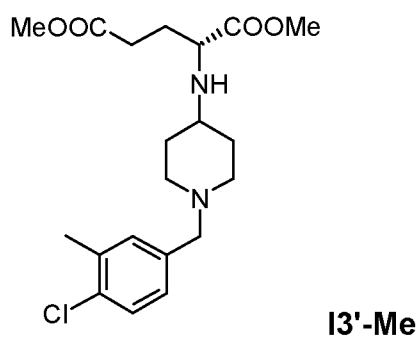


15

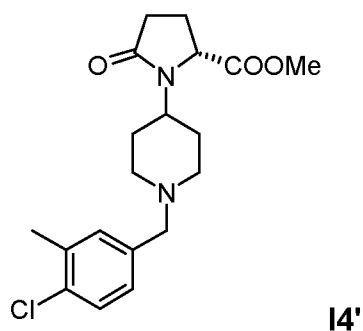
14. Compounds of formula **I14** for the manufacture of a co-crystal or a salt of formula 1 according to one of claim 1 to 11.



15. Compounds of formula **I3'-Me** for the manufacture of a co-crystal or a salt of  
5 formula 1 according to one of claim 1 to 11.

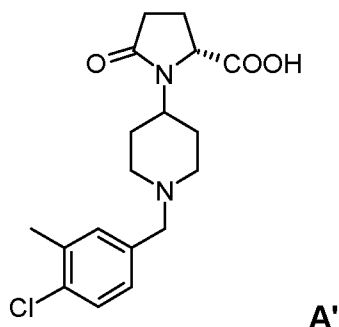


- 10 16. Compounds of formula **I4'** for the manufacture of a co-crystal or a salt of  
formula 1 according to one of claim 1 to 11.



15

17. Compounds of formula **A'** for the manufacture of a co-crystal or a salt of  
formula 1 according to one of claim 1 to 11.



5 18. A pharmaceutical composition comprising at least one co-crystal or salt of a compound of formula 1 according to any one of claims 1 to 14 and a pharmaceutically acceptable carrier.

10 19. A co-crystal or salt of a compound of formula 1, according to one of claims 1 to 10, as a medicament.

20 20. Use of a co-crystal or salt of a compound of formula 1, according to one of claims 1 to 10, for the prevention or treatment of a wide variety of inflammatory, infectious, and immunoregulatory disorders and diseases, including asthma and allergic diseases, chronic obstructive pulmonary disease, infection by pathogenic microbes (including viruses), autoimmune pathologies such as the rheumatoid arthritis and atherosclerosis as well as age-related macular degeneration (AMD), diabetic retinopathy and diabetic macular edema.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2011/067437

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                          |                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                          |                                                    |
| INV.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | C07D401/14                                                                                                               | C07D211/58 C07D213/81 C07D401/04 A61K31/454        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | A61P31/00                                                                                                                |                                                    |
| ADD.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                          |                                                    |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                          |                                                    |
| B. FIELDS SEARCHED                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                          |                                                    |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                          |                                                    |
| C07D A61K A61P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                          |                                                    |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                          |                                                    |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                          |                                                    |
| EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                          |                                                    |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                          |                                                    |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                       | Relevant to claim No.                              |
| X,P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | WO 2010/115836 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; GRUNDL MARC [DE]; DOLLINGER HORST [DE];) 14 October 2010 (2010-10-14)  | 9-20                                               |
| A,P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | page 85, line 20 - line 26; claims; examples 40,87,135,213; compounds A1,I4                                              | 1-8                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | page 46, paragraph 2 - page 47, paragraph 1                                                                              |                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | -----                                                                                                                    |                                                    |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | WO 2007/116313 A2 (PFIZER LTD [GB]; BARBER CHRISTOPHER GORDON [GB]; FENWICK DAVID ROY [GB]) 18 October 2007 (2007-10-18) | 1-20                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | page 5, paragraph 2; claims 1,21                                                                                         |                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | -----                                                                                                                    |                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | -/--                                                                                                                     |                                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                          |                                                    |
| * Special categories of cited documents :<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier document but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                          |                                                    |
| Date of the actual completion of the international search                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                          | Date of mailing of the international search report |
| 16 January 2012                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                          | 23/01/2012                                         |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                          | Authorized officer<br><br>Härtinger, Stefan        |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/067437

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Relevant to claim No. |
| A                                                    | <p>TING P C ET AL: "The synthesis of substituted bipiperidine amide compounds as CCR3 antagonists", BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 15, no. 5, 1 March 2005 (2005-03-01), pages 1375-1378, XP025314524, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2005.01.016 [retrieved on 2005-03-01] table 3; compound 14</p> <p>-----</p> | 1-20                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/067437

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2010115836 A1                          | 14-10-2010          | AR 076228 A1               | 26-05-2011          |
|                                           |                     | AU 2010233849 A1           | 18-08-2011          |
|                                           |                     | CA 2753151 A1              | 14-10-2010          |
|                                           |                     | TW 201103901 A             | 01-02-2011          |
|                                           |                     | US 2010261687 A1           | 14-10-2010          |
|                                           |                     | UY 32547 A                 | 30-11-2010          |
|                                           |                     | WO 2010115836 A1           | 14-10-2010          |
| -----                                     |                     |                            |                     |
| WO 2007116313 A2                          | 18-10-2007          | CA 2647448 A1              | 18-10-2007          |
|                                           |                     | EP 2059515 A2              | 20-05-2009          |
|                                           |                     | JP 2009533416 A            | 17-09-2009          |
|                                           |                     | US 2009124636 A1           | 14-05-2009          |
|                                           |                     | WO 2007116313 A2           | 18-10-2007          |
| -----                                     |                     |                            |                     |

## CO-CRISTALES Y SALES DE INHIBIDORES DE CCR3

### CAMPO DE LA INVENCION

5           Esta invención se refiere a co-cristales y sales de inhibidores de CCR3, a composiciones farmacéuticas que contienen uno de ellos, y a métodos de uso de los mismos como agentes para el tratamiento y/o prevención de una gran diversidad de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas e inmunorreguladoras, incluyendo asma y enfermedades alérgicas, enfermedad  
10 pulmonar obstructiva crónica, infección por microbios patógenos (incluyendo virus), patologías autoinmunes tales como la artritis reumatoide y aterosclerosis, así como degeneración macular asociada a la edad (AMD), retinopatía diabética y edema macular diabético.

### 15 INFORMACIÓN DE ANTECEDENTES

Las quimiocinas son citoquinas quimiotácticas, de un peso molecular de 6-15 kDa, que son liberadas por una amplia diversidad de células para atraer y activar, entre otros tipos de células, a macrófagos, linfocitos T y B, eosinófilos, basófilos y neutrófilos (revisado en Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998).  
20 Rollins, Blood, 90, 909-928 (1997); Lloyd, Curr Opin Pharmacol., 3, 443-448 (2003); Murray, Current Drug Targets., 7, 579-588 (2006); Smit, Eur J Pharmacol., 533,277-88 (2006).

Existen dos clases principales de quimiocinas, CXC y CC, dependiendo de  
25 si las dos primeras cisteínas en la secuencia de aminoácidos están separadas por un solo aminoácido (CXC) o son adyacentes (CC). Las quimiocinas CXC, tales como la interleucina-8 (IL-8), la proteína activadora de neutrófilos 2 (NAP2) y la proteína estimulante del desarrollo de melanoma (MGSA - siglas en inglés) son quimiotácticas principalmente para neutrófilos y linfocitos T, mientras que las  
30 quimiocinas CC, tales como RANTES, MIP-1a, MIP-1, las proteínas quimiotácticas de monocitos (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4 y MCP-5) y las eotaxinas (-1, -2 y -3) son quimiotácticas para, entre otros tipos de células, macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, mastocitos, células dendríticas y basófilos. También existen las quimiocinas linfotactina-1, linfotactina-2 (ambas quimiotactinas C) y fractalquina  
35 (una quimiocina CXXXC) que no cae en ninguna de las subfamilias principales de

quimiocinas.

Las quimiocinas se unen a receptores específicos de la superficie de la célula que pertenecen a la familia de proteínas de siete dominios transmembrana acopladas a la proteína G (revisado en Horuk, *Trends Pharm. Sci.*, 15, 159-165 (1994); Murphy, *Pharmacol Rev.*, 54 (2):227-229 (2002); Allen, *Annu. Rev. Immunol.*, 25, 787-820 (2007)) que se denominan "receptores de quimiocinas". Tras unirse a sus ligandos afines, los receptores de quimiocinas transducen una señal intracelular a través de las proteínas G triméricas asociadas, dando como resultado, entre otras respuestas, un rápido incremento en la concentración intracelular de calcio, activación de proteínas G, cambios en la forma de la célula, una expresión incrementada de moléculas de adhesión celular, desgranulación, fomento de la migración de células, supervivencia y proliferación. Existen al menos once receptores de quimiocinas humanos que se unen o responden a quimiocinas CC con los siguientes patrones característicos: CCR-1 (o "CKR-1" o "CC-CKR-1") [MIP-la, MCP-3, MCP-4, RANTES] (Ben-Barruch, et al., *Cell*, 72, 415-425 (1993), Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998)); CCR-2A y CCR-2B (o "CKR-2A"/"CKR-2B" or "CC-CKR-2A"/"CC-CKR-2B") [MCP-1, MCP2, MCP-3, MCP-4, MCP-5] (Charo et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 2752-2756 (1994), Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998)); CCR3 (o "CKR-3" o "CC-CKR-3") [eotaxina-1, eotaxina-2, RANTES, MCP-3, MCP-4] (Combadiere, et al., *J. Biol. Chem.*, 270, 16491-16494 (1995), Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998)); CCR-4 (o "CKR-4" o "CC-CKR-4") [TARC, MIP-la, RANTES, MCP-1] (Power et al., *J. Biol. Chem.*, 270, 19495-19500 (1995), Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998)); CCR-5 (o "CKR-5" o "CCCKR-5") [MIP-la, RANTES, MIP-lp] (Sanson, et al., *Biochemistry*, 35, 3362-3367 (1996)); CCR-6 (o "CKR-6" o "CC-CKR-6") [LARC] (Baba et al., *J. Biol. Chem.*, 272, 14893-14898 (1997)); CCR-7 (o "CKR-7" o "CC-CKR-7") [ELC] (Yoshie et al., *J. Leukoc. Biol.* 62, 634-644 (1997)); CCR-8 (o "CKR-8" o "CC-CKR-8") [1-309, TARC, MIP-1p] (Napolitano et al., *J. Immunol.*, 157, 2759-2763 (1996), Bernardini et al., *Eur. J. Immunol.*, 28, 582-588 (1998)); CCR-10 (o "CKR-10" o "CC-CKR-10") [MCP-1, MCP-3] (Bonini et al, *DNA and Cell Biol.*, 16, 1249-1256 (1997)); y CCR31 (o "CKR-11" o "CC-CKR-11") [MCP-1, MCP-2, MCP-4](Schweickart et al., *J Biol Chem*, 275 9550-9556 (2000)).

Además de los receptores de quimiocinas de mamíferos, los receptores señuelo (*decoy*) CCX-CKR, D6 y DARC/Duffy así como proteínas expresadas por citomegalovirus de mamíferos, herpesvirus y poxvirus, muestran propiedades de

unión de receptores de quimiocinas (revisado por Wells y Schwartz, Curr. Opin. Biotech., 8, 741-748 (1997); Comerford, Bioessays., 29(3):237-47 (2007)). Las quimiocinas CC humanas, tales como RANTES y MCP-3, pueden provocar una rápida movilización del calcio a través de estos receptores codificados por virus. La  
5 expresión de los receptores puede ser permisiva para la infección, permitiendo la subversión de la vigilancia normal del sistema inmune y la respuesta a la infección. Adicionalmente, receptores de quimiocinas humanos, tales como CXCR-4, CCR2, CCR3, CCR5 y CCR8, pueden actuar como co-receptores para la infección de células de mamíferos por parte de microbios, tal como, por ejemplo, con los virus de  
10 la inmunodeficiencia humana (VIH).

Los receptores de quimiocinas se han implicado como importantes mediadores de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas e inmunorreguladoras, incluyendo asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes, tales como artritis reumatoide, enfermedad de Grave,  
15 enfermedad pulmonar obstructiva crónica y aterosclerosis. Por ejemplo, el receptor de quimiocinas CCR3 se expresa, entre otros, en eosinófilos, basófilos, células TH2, macrófagos alveolares, mastocitos, células epiteliales, células de microglía, astrocitos y fibroblastos. CCR3 juega un papel fundamental en la atracción de eosinófilos a sitios de inflamación alérgica y en la activación subsiguiente de estas  
20 células. Los ligandos de quimiocinas para CCR3 inducen un aumento rápido en la concentración de calcio intracelular, un aumento en el intercambio de GTP de proteínas G, una fosforilación de ERK aumentada, una internalización de receptores aumentada, un cambio en la morfología de eosinófilos, una expresión aumentada de moléculas de adhesión celular, desgranulación celular y estimulación de la  
25 migración. Por consiguiente, en trastornos y enfermedades de este tipo serían útiles agentes que inhiban los receptores de quimiocinas. Además, también serían útiles agentes que inhiban los receptores de quimiocinas en enfermedades infecciosas, tal como bloqueando la infección de células que expresan CCR3 por parte de VIH o previniendo la manipulación de respuestas celulares inmunes por parte de virus  
30 tales como citomegalovirus.

Por lo tanto, CCR3 es una diana importante y el antagonismo de CCR3 probablemente será eficaz en el tratamiento de trastornos y enfermedades inflamatorias, eosinofílicas, inmunorreguladoras e infecciosas (Wegmann, Am J Respir Cell Mol Biol., 36(1):61-67 (2007); Fryer J Clin Invest., 116(1):228-236  
35 (2006); De Lucca, Curr Opin Drug Discov Devel., 9(4):516-524 (2006)

Por lo tanto, el problema subyacente de la presente invención era la provisión de antagonistas de CCR3, preferiblemente con efectos secundarios reducidos que no fueran solo potentes inhibidores de CCR3, sino que también fueran útiles para preparar un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedades en las que está implicada la actividad de un receptor CCR3.

Sorprendentemente, se ha descubierto que las piperidinas sustituidas de fórmula 1 son muy adecuadas como antagonistas de CCR3, y que tienen menos efectos secundarios, por ejemplo, inhibición de transportadores de la recaptación de norepinefrina (NET), dopamina (DAT) o serotonina (5-HTT) como se describe por Watson PS, Bioorg Med Chem Lett., 16(21):5695-5699 (2006), o inhibición de los receptores 5HT2A, 5HT2C o Dopamina D2 como se describe por De Lucca, J Med Chem., 48(6):2194-2211(2005), o inhibición del canal de hERG como se describe por De Lucca, Curr Opin Drug Discov Devel., 9(4):516-524 (2006), o inhibición del receptor adrenérgico alfa1B.

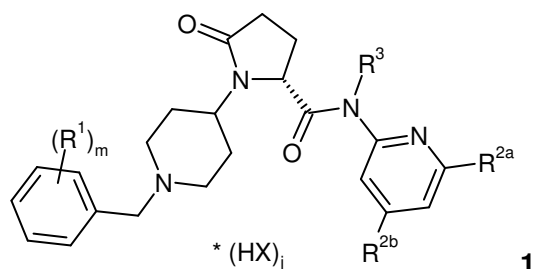
Sin embargo, dichos compuestos son bases y, por lo tanto, pueden ser problemáticos para la preparación de un medicamento, ya que su comportamiento físico puede causar problemas a la hora de encontrar una forma farmacéutica adecuada. Esto podría producir problemas estructurales tales como estabilidad, leve sensibilidad o delicuescencia, pero también un problema físico, por ejemplo si un compuesto no es soluble o no es adecuado para los procesos de preparación comunes tales como molienda.

Ahora, sorprendentemente se ha descubierto que los co-cristales o sales reivindicadas de los compuestos de fórmula 1 satisfacen suficientes criterios para un desarrollo farmacéutico para preparar un medicamento como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, una estabilidad suficiente, una delicuescencia controlable, una solubilidad lo suficientemente alta para ser útiles como un medicamento, un estado sólido útil para procesos de preparación convencionales o una forma de cristal lo suficientemente definida.

30

## **DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

La materia objeto de la presente invención son co-cristales de compuestos de fórmula 1



en la que

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno;

m es 1, 2 ó 3; preferiblemente 1 ó 2;

5 cada uno de R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>1-6</sub>, alquino C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, COO-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CONR<sup>2b.1</sup>R<sup>2b.2</sup>, halógeno;

R<sup>2b.1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>0-4</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2b.2</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>;

10 o R<sup>2b.1</sup> y R<sup>2b.2</sup> juntos son un grupo alqueno C<sub>3-6</sub> que forma con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, donde opcionalmente un átomo de carbono o el anillo está reemplazado por un átomo de oxígeno;

R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

15 X es un anión seleccionado entre el grupo que consiste en cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, benzoato, citrato, salicilato, fumarato, tartrato, dibenzoiltartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluenosulfonato; preferiblemente cloruro o dibenzoiltartrato;

j es 0, 0,5, 1, 1,5 ó 2; preferiblemente 1 ó 2;

20 con un agente de formación de co-cristales seleccionado entre el grupo que consiste en ácido prótico, ácido hipúrico, ácido L-pirolutámico, ácido D-pirolutámico, ácido nicotínico, ácido L-(+)-ascórbico, sacarina, piperazina, ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido mícico (galactárico), ácido pamoico (embónico), ácido esteárico, ácido cólico, ácido desoxicólico, nicotinamida, isonicotinamida, 25 succinamida, uracilo, L-lisina, L-prolina, D-valina, L-arginina, glicina, preferiblemente ácido ascórbico, ácido mícico, ácido pamoico, succinamida, ácido nicotínico, nicotinamida, isonicotinamida, l-lisina, l-prolina.

30 Esos co-cristales son útiles para preparar un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedades en las que está implicada la actividad de un receptor CCR3.

Otro aspecto de la invención son co-cristales de compuestos de fórmula **1**, en la que

- $R^{2a}$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{1-6}$ , alquinilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , O-alquilo  $C_{1-6}$ ,  $CONR^{2a.1}R^{2a.2}$ ,  
 5  $R^{2a.1}$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ;  
 $R^{2a.2}$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ ;  
 $R^{2b}$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{1-6}$ , alquinilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , COO-alquilo  $C_{1-6}$ , O-alquilo  $C_{1-6}$ ,  $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ , halógeno;  
 $R^{2b.1}$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ , alquil  $C_{0-4}$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ;  
 10  $R^{2b.2}$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ ;  
 o  $R^{2b.1}$  y  $R^{2b.2}$  juntos son un grupo alquilenos  $C_{3-6}$  que forma con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, donde opcionalmente un átomo de carbono o el anillo está reemplazado por un átomo de oxígeno;  
 y los demás restos son como se han definido anteriormente.

15 Otro aspecto de la invención son co-cristales de compuestos de fórmula **1**, en la que

- $R^{2a}$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ , alquinilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , O-alquilo  $C_{1-6}$ ,  $CONR^{2a.1}R^{2a.2}$ ,  
 $R^{2a.1}$  es alquilo  $C_{1-6}$ ;  
 20  $R^{2a.2}$  es H;  
 $R^{2b}$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ , O-alquilo  $C_{1-6}$ ,  $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ,  
 $R^{2b.1}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , alquil  $C_{0-4}$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ;  
 $R^{2b.2}$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ ;  
 25 o  $R^{2b.1}$  y  $R^{2b.2}$  juntos son un grupo alquilenos  $C_{3-6}$  que forma con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, donde opcionalmente un átomo de carbono o el anillo está reemplazado por un átomo de oxígeno;  
 y los demás restos son como se han definido anteriormente.

Otro aspecto de la invención son co-cristales de compuestos de fórmula **1**, en la que

- 30  $R^{2a}$  es H, alquilo  $C_{1-4}$ , alquinilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , O-alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CONR^{2a.1}R^{2a.2}$ ,  
 $R^{2a.1}$  es alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 $R^{2a.2}$  es H;  
 $R^{2b}$  es H, alquilo  $C_{1-4}$ , O-alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ,  
 35  $R^{2b.1}$  es alquilo  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{0-4}$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ ;

- $R^{2b,2}$  es H, alquilo  $C_{1-4}$ ;  
o  $R^{2b,1}$  y  $R^{2b,2}$  juntos son un grupo alquileo  $C_{3-6}$  que forma con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, donde opcionalmente un átomo de carbono o el anillo está reemplazado por un átomo de oxígeno;
- 5 y los demás restos son como se han definido anteriormente.
- Otro aspecto de la invención son co-cristales de compuestos de fórmula **1**, en la que
- $R^{2a}$  es H, alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 $R^{2b}$  es H,  $CONR^{2b,1}R^{2b,2}$ ;
- 10  $R^{2b,1}$  es alquilo  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{0-4}$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ ;  
 $R^{2b,2}$  es H, alquilo  $C_{1-4}$ ;  
o  $R^{2b,1}$  y  $R^{2b,2}$  juntos son un grupo alquileo  $C_{3-6}$  que forma con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, donde opcionalmente un átomo de carbono o el anillo está reemplazado por un átomo de oxígeno;
- 15 y los demás restos son como se han definido anteriormente.
- Otro aspecto de la invención son co-cristales de compuestos de fórmula **1**, en la que
- $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , O-haloalquilo  $C_{1-6}$ , halógeno;  
m es 1 ó 2;
- 20  $R^{2a}$  es H, alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 $R^{2b}$  es H,  $CONR^{2b,1}R^{2b,2}$ ;  
 $R^{2b,1}$  es alquilo  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{0-4}$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ ;  
 $R^{2b,2}$  es H, alquilo  $C_{1-4}$ ;  
o  $R^{2b,1}$  y  $R^{2b,2}$  juntos son un grupo alquileo  $C_{3-6}$  que forma con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, donde opcionalmente un átomo de carbono o el anillo está reemplazado por un átomo de oxígeno;
- 25  $R^3$  es H o alquilo  $C_{1-6}$ ;  
X es un anión seleccionado entre el grupo que consiste en cloruro o dibenzoiltartrato;
- 30 j es 1 ó 2.
- Otro aspecto de la invención son co-cristales de compuestos de fórmula **1**, en la que
- $R^{2a}$  es H, alquilo  $C_{1-4}$ ; preferiblemente Metilo, Etilo, Propilo;  
 $R^{2b}$  es H,  $CONR^{2b,1}R^{2b,2}$ ;
- 35  $R^{2b,1}$  es alquilo  $C_{1-4}$ ; preferiblemente Metilo, Etilo, Propilo;

$R^{2b,2}$  es alquilo  $C_{1-4}$ ; preferiblemente Metilo, Etilo, Propilo;  
y los demás restos son como se han definido anteriormente.

Otro aspecto de la invención son co-cristales de compuestos de fórmula **1**,  
en la que

- 5  $R^{2a}$  es H, alquilo  $C_{1-4}$ ; preferiblemente Metilo, Etilo, Propilo;  
 $R^{2b}$  es H,  $CONR^{2b,1}R^{2b,2}$ ;  
 $R^{2b,1}$  es alquil  $C_{0-4}$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ;  
 $R^{2b,2}$  es H, alquilo  $C_{1-4}$ ; preferiblemente H, Metilo, Etilo, Propilo;  
y los demás restos son como se han definido anteriormente.

- 10 Otro aspecto de la invención son co-cristales de compuestos de fórmula **1**,  
en la que

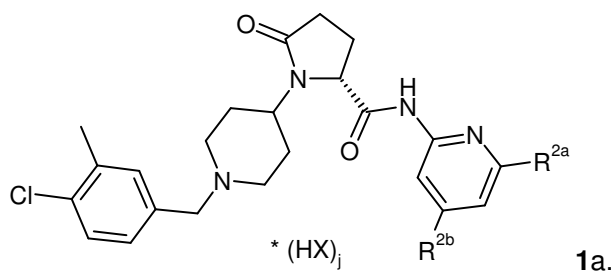
- $R^{2a}$  es H, alquilo  $C_{1-4}$ ; preferiblemente Metilo, Etilo, Propilo;  
 $R^{2b}$  es H,  $CONR^{2b,1}R^{2b,2}$ ;  
 $R^{2b,1}$  es haloalquilo  $C_{1-4}$ ;  
15  $R^{2b,2}$  es H, alquilo  $C_{1-4}$ ; preferiblemente H, Metilo, Etilo, Propilo;  
y los demás restos son como se han definido anteriormente.

Otro aspecto de la invención son co-cristales de compuestos de fórmula **1**,  
en la que

- $R^{2b,1}$  y  $R^{2b,2}$  juntos son un grupo alquilenos  $C_{3-6}$  que forma con el átomo de nitrógeno  
20 un anillo heterocíclico, donde opcionalmente un átomo de carbono o el anillo está  
reemplazado por un átomo de oxígeno;  
y los demás restos son como se han definido anteriormente.

- Otro aspecto de la invención son co-cristales de compuestos de fórmula **1**,  
en la que  $R^1$ , m,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$ , X y j son como se han definido anteriormente y el  
25 agente de formación de co-cristales se selecciona entre el grupo que consiste en  
ácido ascórbico, ácido mícico, ácido pámico, succinamida, ácido nicotínico,  
nicotinamida, isonicotinamida, l-lisina, l-prolina, o hidratos o hidroccloruros de los  
mismos.

- Otro aspecto de la invención son co-cristales de compuestos de fórmula **1a**,  
30 en la que  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$ , X y j son como se han definido anteriormente



Otro aspecto de la invención son co-cristales de compuestos de fórmula **1a**, en la que

- 5  $R^{2a}$  es H, alquilo  $C_{1-4}$ ; preferiblemente Metilo, Etilo, Propilo;  
 $R^{2b}$  es H,  $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ;  
 $R^{2b.1}$  es alquilo  $C_{1-4}$ ; preferiblemente Metilo, Etilo, Propilo;  
 $R^{2b.2}$  es alquilo  $C_{1-4}$ ; preferiblemente Metilo, Etilo, Propilo;

y los demás restos son como se han definido anteriormente.

10 Otro aspecto de la invención son co-cristales de compuestos de fórmula **1a**, en la que

- $R^{2a}$  es H, alquilo  $C_{1-4}$ ; preferiblemente Metilo, Etilo, Propilo;  
 $R^{2b}$  es H,  $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ;  
 $R^{2b.1}$  es alquil  $C_{0-4}$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ;  
15  $R^{2b.2}$  es H, alquilo  $C_{1-4}$ ; preferiblemente H, Metilo, Etilo, Propilo;

y los demás restos son como se han definido anteriormente.

Otro aspecto de la invención son co-cristales de compuestos de fórmula **1a**, en la que

- $R^{2a}$  es H, alquilo  $C_{1-4}$ ; preferiblemente Metilo, Etilo, Propilo;  
20  $R^{2b}$  es H,  $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ;  
 $R^{2b.1}$  es haloalquilo  $C_{1-4}$ ;  
 $R^{2b.2}$  es H, alquilo  $C_{1-4}$ ; preferiblemente H, Metilo, Etilo, Propilo;

y los demás restos son como se han definido anteriormente.

Otro aspecto de la invención son co-cristales de compuestos de fórmula **1a**, en la que

- 25  $R^{2b.1}$  y  $R^{2b.2}$  juntos son un grupo alquilenos  $C_{3-6}$  que forma con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, donde opcionalmente un átomo de carbono o el anillo está reemplazado por un átomo de oxígeno ;

y los demás restos son como se han definido anteriormente.

30 Las bases libres de compuestos de fórmula **1** ( $j = 0$ ) normalmente son

amorphas y se usan para un proceso de fabricación de co-cristal, pero sin embargo se prefieren sales de los compuestos de fórmula **1** para un proceso de fabricación de co-cristal. Por lo tanto, otro aspecto de la invención son sales de compuestos de fórmula **1** en la que  $R^1$ ,  $m$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$  son como se han definido para los agentes de formación de co-cristales y

5 X es un anión seleccionado entre el grupo que consiste en cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, benzoato, citrato, salicilato, fumarato, tartrato, dibenzoiltartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluenosulfonato; preferiblemente cloruro o  
10 dibenzoiltartrato,

j es 0, 0,5, 1, 1,5 ó 2; preferiblemente 1 ó 2.

Otro aspecto de la invención son sales de compuestos de fórmula **1**, en la que  $R^1$ ,  $m$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$  son como se han definido para los agentes de formación de co-cristales y

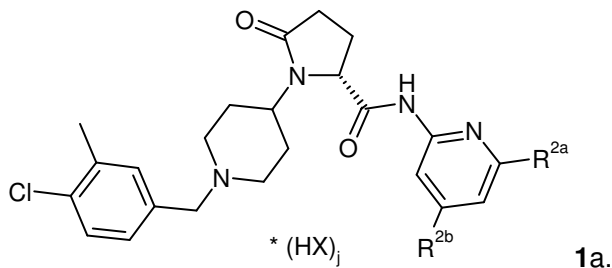
15 X es un anión seleccionado entre el grupo que consiste en cloruro o dibenzoiltartrato,

j es 1 ó 2,

Otro aspecto de la invención son sales de compuestos de fórmula **1**, en la que  $R^1$ ,  $m$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$  son como se han definido para las sales anteriores y X es  
20 cloruro y j es 2.

Otro aspecto de la invención son sales de compuestos de fórmula **1**, en la que  $R^1$ ,  $m$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$  son como se han definido para las sales anteriores y X es dibenzoiltartrato y j es 1.

Otro aspecto de la invención son sales de compuestos de fórmula **1a**, en la  
25 que  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$ , X y j son como se han definido anteriormente



Otro aspecto de la invención son sales de compuestos de fórmula **1a**, en la que

30  $R^{2a}$  es H, alquilo  $C_{1-4}$ ; preferiblemente Metilo, Etilo, Propilo;

$R^{2b}$  es H,  $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ;  
 $R^{2b.1}$  es alquilo  $C_{1-4}$ ; preferiblemente Metilo, Etilo, Propilo;  
 $R^{2b.2}$  es alquilo  $C_{1-4}$ ; preferiblemente Metilo, Etilo, Propilo;

y los demás restos son como se han definido anteriormente.

5 Otro aspecto de la invención son sales de compuestos de fórmula **1a**, en la que

$R^{2a}$  es H, alquilo  $C_{1-4}$ ; preferiblemente Metilo, Etilo, Propilo;

$R^{2b}$  es H,  $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ;

$R^{2b.1}$  es alquil  $C_{0-4}$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ;

10  $R^{2b.2}$  es H, alquilo  $C_{1-4}$ ; preferiblemente H, Metilo, Etilo, Propilo;

y los demás restos son como se han definido anteriormente.

Otro aspecto de la invención son sales de compuestos de fórmula **1a**, en la

que

$R^{2a}$  es H, alquilo  $C_{1-4}$ ; preferiblemente Metilo, Etilo, Propilo;

15  $R^{2b}$  es H,  $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ;

$R^{2b.1}$  es haloalquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^{2b.2}$  es H, alquilo  $C_{1-4}$ ; preferiblemente H, Metilo, Etilo, Propilo;

y los demás restos son como se han definido anteriormente.

Otro aspecto de la invención son sales de compuestos de fórmula **1a**, en la

20 que

$R^{2b.1}$  y  $R^{2b.2}$  juntos son un grupo alquilenos  $C_{3-6}$  que forma con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, donde opcionalmente un átomo de carbono o el anillo está reemplazado por un átomo de oxígeno,

y los demás restos son como se han definido anteriormente.

25 Otro aspecto de la invención son sales de compuestos de fórmula **1a**, en la que  $R^1$ , m,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$  son como se han definido para las sales anteriores y X es cloruro y j es 2.

Otro aspecto de la invención son sales de compuestos de fórmula **1a**, en la que  $R^1$ , m,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$  son como se han definido para las sales anteriores y X es  
 30 dibenzoiltartrato y j es 1. Otro aspecto de la invención son sales de compuestos de fórmula **1a**, en la que  $R^1$ , m,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$  son como se han definido para las sales anteriores y X es (S)-(S)-(+)-2,3-dibenzoil-tartrato y j es 1.

Las sales mencionadas anteriormente también son útiles para preparar un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedades en las que está  
 35 implicada la actividad de un receptor CCR3.

Otro aspecto de la invención son co-cristales o sales de los compuestos de los ejemplos 1 a 36 de la sección -Síntesis de Ejemplos- que se muestra a continuación con un ácido (HX)<sub>j</sub> en el que X es un anión seleccionado entre el grupo que consiste en cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, 5 nitrato, maleato, acetato, benzoato, citrato, salicilato, fumarato, tartrato, dibenzoiltartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluenosulfonato; preferiblemente cloruro o dibenzoiltartrato y j es 0, 0,5, 1, 1,5 ó 2; preferiblemente 1 ó 2; y en el caso de los co-cristales con un agente de formación de co-cristales seleccionado entre el grupo que consiste en ácido prótico, ácido hipúrico, ácido L-piroglutámico, ácido D- 10 piroglutámico, ácido nicotínico, ácido L-(+)-ascórbico, sacarina, piperazina, ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido mícico (galactárico), ácido pamoico (embónico), ácido esteárico, ácido cólico, ácido desoxicólico, nicotinamida, isonicotinamida, succinamida, uracilo, L-lisina, L-prolina, D-valina, L-arginina, glicina, preferiblemente ácido ascórbico, ácido mícico, ácido pamoico, succinamida, ácido nicotínico, 15 nicotinamida, isonicotinamida, l-lisina, l-prolina.

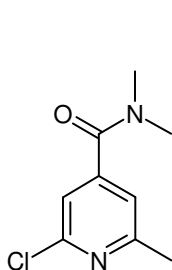
Otro aspecto de la invención son co-cristales o sales de los compuestos de los ejemplos 1 a 36 de la sección -Síntesis de Ejemplos- que se muestra a continuación con un ácido (HX)<sub>j</sub> en el que X es un anión seleccionado entre el grupo que consiste en cloruro o dibenzoiltartrato y j es 1 ó 2; y en el caso de los co- 20 cristales con un agente de formación de co-cristales seleccionado entre el grupo que consiste en ácido ascórbico, ácido mícico, ácido pamoico, succinamida, ácido nicotínico, nicotinamida, isonicotinamida, l-lisina, l-prolina.

Especialmente, la sal dihidrocloruro y las sales (S)-(S)-(+)-2,3-dibenzoil- 25 tartrato de un compuesto de fórmula **1**, **1a** o los ejemplos 1 a 36 de la sección - Síntesis de Ejemplos- que se muestra a continuación son ejemplos preferidos de la invención que son útiles para la preparación/fabricación de los co-cristales descritos anteriormente y/o para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedades en las que está implicada la actividad de un receptor CCR3.

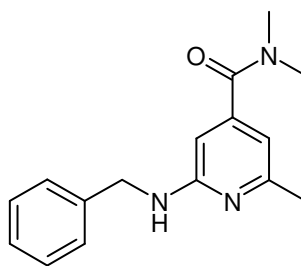
30 En el contexto de esta invención, si se menciona dibenzoiltartrato, el enantiómero preferido de dibenzoiltartrato es siempre (S)-(S)-(+)-2,3-dibenzoil-tartrato.

Otro aspecto de la invención son nuevos intermedios para preparar los compuestos de fórmula 1. Esos intermedios pueden obtenerse a partir de eductos 35 disponibles en el mercado como se describe más adelante en la sección

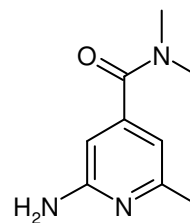
experimental.



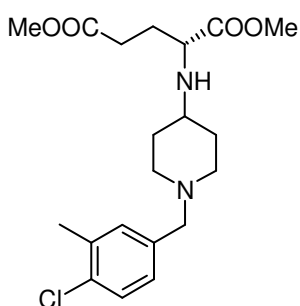
**I12**



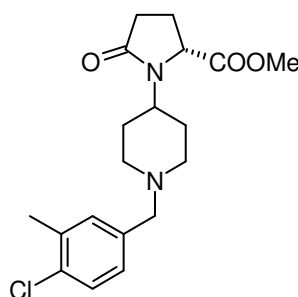
**I13**



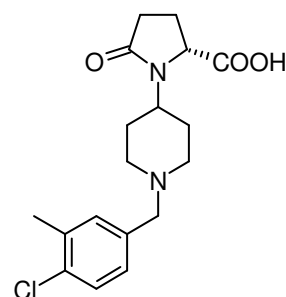
**I14**



**I3'-Me**



**I4'**



**A'**

El apóstrofe ' simboliza en este contexto la diferencia entre el nombre que da la estructura mostrada en la sección experimental y el nuevo intermedio. La diferencia es que R<sup>1</sup> está restringido a Cl y Me y m es 1.

## TÉRMINOS, EXPRESIONES Y DEFINICIONES UTILIZADAS

Los términos que no se definen de forma específica en la presente memoria tendrán el significado que les den los expertos en la técnica a la luz de la descripción y el contexto. Sin embargo, tal y como se usan en la memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado y se adhieren a los siguientes convenios.

En los grupos, radicales o restos que se definen a continuación, el número de átomos de carbono se especifica a menudo detrás del grupo, por ejemplo alquilo C<sub>1-6</sub> significa un grupo o radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En general, para grupos que comprenden dos o más subgrupos, el subgrupo nombrado en primer lugar es el punto de unión del radical, por ejemplo, el sustituyente "alquil C<sub>1-3</sub>-arilo" se refiere a un grupo arilo que está unido a un grupo

alquilo  $C_{1-3}$ , estando este último unido al núcleo o al grupo al que está unido el sustituyente.

En el caso en que un compuesto de la presente invención se represente en forma de un nombre químico y como una fórmula, en caso de cualquier  
5 discrepancia, prevalecerá la fórmula. Se puede usar un asterisco en las subfórmulas para indicar el enlace que está conectado al núcleo de la molécula como se ha definido.

A menos que se indique específicamente otra cosa, a lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado  
10 incluirá los tautómeros y todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y geométricos (por ejemplo, enantiómeros, diastereoisómeros, isómeros E/Z, etc...) y los racematos de los mismos así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, mezclas de diastereoisómeros o mezclas de cualquiera de las formas anteriores cuando existan dichos isómeros y enantiómeros, así como  
15 las sales, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y los solvatos de los mismos, tales como, por ejemplo, hidratos, incluyendo solvatos de los compuestos libres o solvatos de una sal del compuesto.

El término halógeno representa generalmente flúor, cloro, bromo y yodo.

La expresión "alquilo  $C_{1-n}$ ", en el que n es un número entero de 2 a n, solo o  
20 junto con otro radical, representa un radical hidrocarburo acíclico, saturado, lineal o ramificado, con 1 a n átomos de C. Por ejemplo, el término alquilo  $C_{1-5}$  incluye los radicales  $H_3C-$ ,  $H_3C-CH_2-$ ,  $H_3C-CH_2-CH_2-$ ,  $H_3C-CH(CH_3)-$ ,  $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$ ,  $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $H_3C-C(CH_3)_2-$ ,  $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ ,  $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ ,  $H_3C-CH_2-$   
25  $C(CH_3)_2-$ ,  $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$ ,  $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$  y  $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ .

La expresión "haloalquilo  $C_{1-n}$ ", en la que n es un número entero de 2 a n, sola o junto con otro radical, representa un radical hidrocarburo acíclico, saturado, lineal o ramificado, con 1 a n átomos de C, donde uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro o  
30 bromo, preferiblemente flúor y cloro, de forma particularmente preferida flúor. Ejemplos incluyen:  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ .

La expresión "alquilenos  $C_{1-n}$ " en la que n es un número entero comprendido entre 2 y n, sola o en combinación con otro radical, indica un radical alquilo divalente de cadena lineal o ramificada, acíclico, que contiene entre 1 y n átomos  
35 de carbono. Por ejemplo, la expresión alquilenos  $C_{1-4}$

incluye  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3))_2-$  y  $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ .

La expresión "alqueno  $\text{C}_{2-n}$ " se usa para un grupo como se ha definido en la definición de "alquilo  $\text{C}_{1-n}$ " con al menos dos átomos de carbono, si al menos dos de esos átomos de carbono de dicho grupo están unidos entre sí mediante un doble enlace.

La expresión "alquino  $\text{C}_{2-n}$ " se usa para un grupo como se ha definido en la definición de "alquilo  $\text{C}_{1-n}$ " con al menos dos átomos de carbono, si al menos dos de esos átomos de carbono de dicho grupo están unidos entre sí mediante un triple enlace.

La expresión "cicloalquilo  $\text{C}_{3-n}$ ", en la que n es un número entero de 4 a n, sola o junto con otro radical, representa un radical hidrocarburo cíclico, saturado, sin ramificar, con 3 a n átomos de C. Por ejemplo, la expresión cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$  incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

## PREPARACIÓN

20

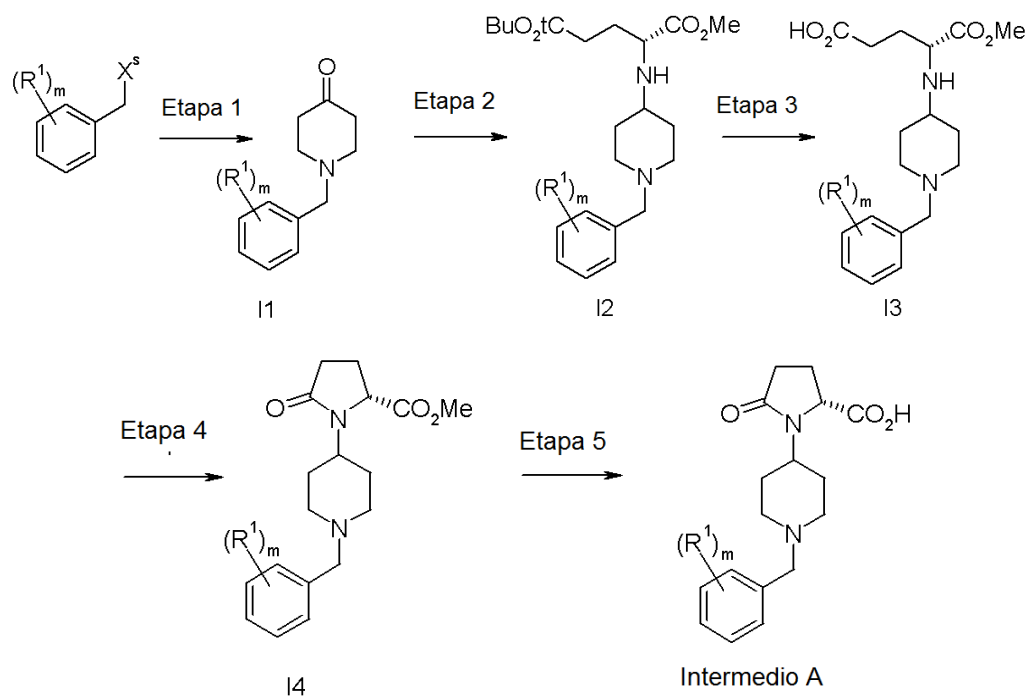
### PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE FÓRMULA 1

Los ejemplos de la presente invención, representados por la estructura general **1**, pueden sintetizarse por los métodos 1 a 6 que se resumen a continuación, en los que m,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{2a}$  y  $\text{R}^{2b}$  son como se han definido anteriormente y  $\text{X}^s$  es cloro o bromo e Y es metilo o etilo. Estos métodos son directa o indirectamente dependientes del Intermedio **A** que se sintetiza de acuerdo con el esquema I. Si no se menciona otra cosa, los materiales de partida están disponibles en el mercado.

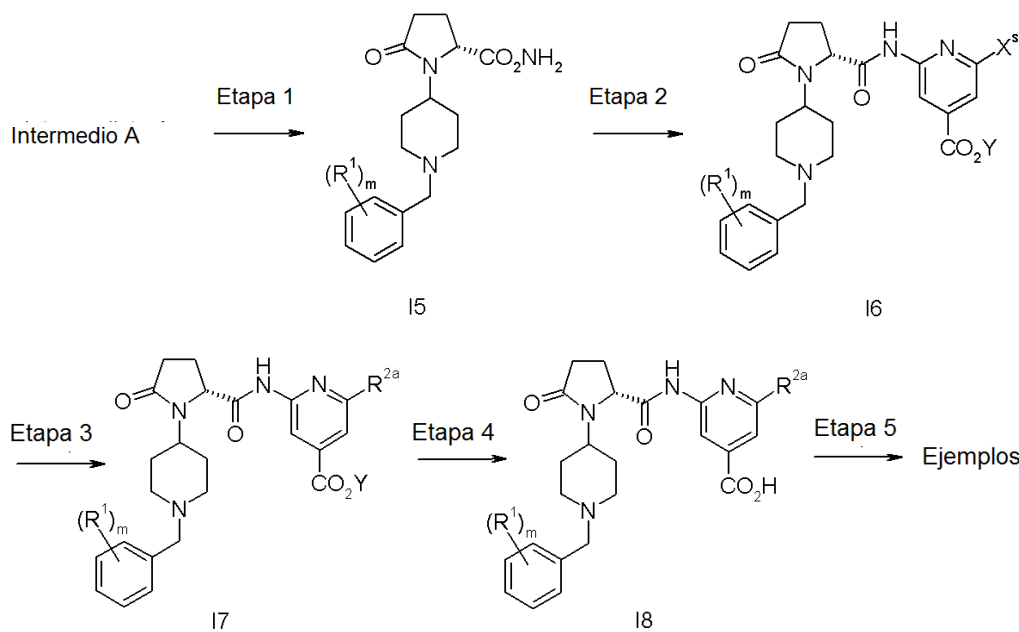
30

35

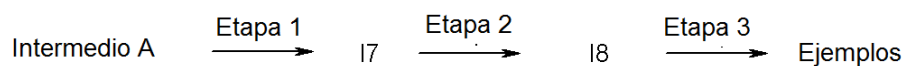
# Esquema I



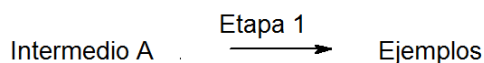
## Método 1



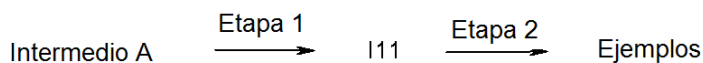
## Método 2



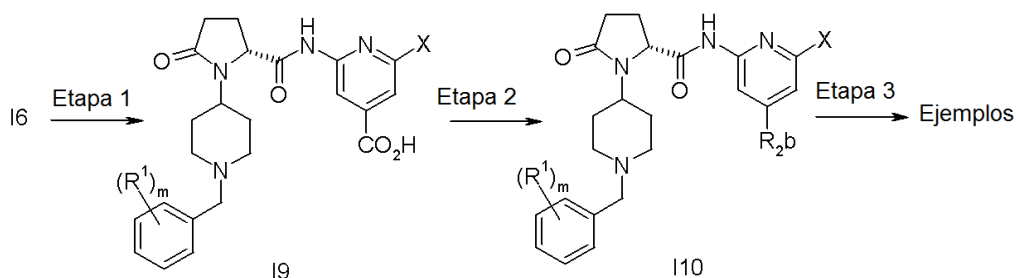
### Método 3A



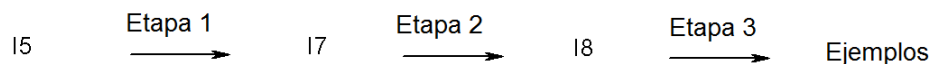
### Método 3B



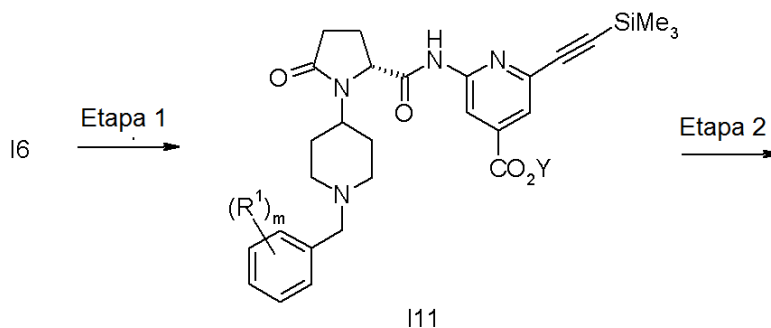
### 5 Método 4



### Método 5



### Método 6



10

### Síntesis de Intermedio A (Ejemplificado con R<sup>1</sup> siendo 4-cloro-3-metilo)

**Etapa 1:** Se calentaron bromuro de 4-cloro-3-metilbencilo (20 g) [sintetizado de acuerdo con la bibliografía: J.L. Kelley, J.A. Linn, J.W.T. Selway, *J. Med. Chem.* 1989, 32(8), 1757-1763], 4-Piperidona (22 g), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (26 g) en acetonitrilo (300 ml) se calienta a 50 °C durante 14 h. La suspensión se filtra y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (1:1 de ciclohexano/EtOAc) para producir el intermedio **I1** (17,4 g).

**Etapla 2:** El intermedio **I1** (10 g) y D-H-Glu(O<sup>t</sup>Bu)-OMe (10,8 g) se disuelven en DMF (200 ml) y HOAc (5 ml). Después se añaden tamices moleculares (1,0 g, 4 Å, en polvo) y la suspensión se agitó durante una noche. Se añade triacetoxiborohidruro (37,5 g) y la suspensión se agita hasta que se observa la completa conversión de la imina intermedia formada. Se consigue un pH básico mediante la lenta adición de una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> antes de que se añadan más cantidad de agua y diclorometano (500 ml). La fase orgánica se separa y la fase de agua se extrae con diclorometano (500 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca y se concentra al vacío para producir el intermedio **I2** (19,5 g).

**Etapla 3:** El intermedio **I2** (19,5 g, 74% de pureza) se disuelve en diclorometano (40 ml) y ácido trifluoroacético (20 ml). La solución se agita a 25 °C durante 14 h antes de que se añada más cantidad de TFA (40 ml) y la solución continúa en agitación durante 7 h más. Después, la mezcla de reacción se concentra al vacío, se disuelve en tolueno y se concentra de nuevo para proporcionar el intermedio **I3** (29,5 g).

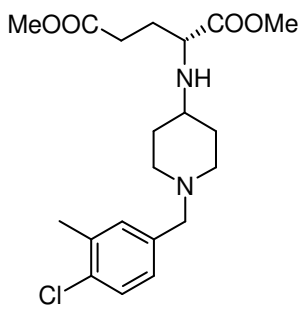
**Etapla 4:** El intermedio **I3** (29 g, pureza del 55%) se disuelve en una mezcla de diclorometano (100 ml) y DIPEA (22 ml). Se añade TBTU (15 g) y la solución se agita durante 30 min. Después, se añaden diclorometano (150 ml), agua (100 ml) y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml), la fase orgánica se separa y la fase de agua se extrae una vez con diclorometano (100 ml). La fase orgánica se seca y se concentra para proporcionar un aceite que después se fracciona por HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se concentran al vacío, después se ajusta a pH básico con la adición de una solución de NaHCO<sub>3</sub> y el producto se extrae con diclorometano para proporcionar el intermedio **I4** (8,1 g).

**Etapla 5:** El intermedio **I4** (7 g) se disuelve en dioxano (50 ml). Se añaden LiOH (solución acuosa 2,5 M, 23 ml) y agua (20 ml) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. La solución se acidifica con HCl acuoso 4 N y después se concentra al vacío. El residuo se disuelve en agua, acetonitrilo y una pequeña cantidad de dioxano y se liofiliza para proporcionar el intermedio **A** (10,4 g, 71% de pureza).

**Ruta Alternativa para el Intermedio A** (Ejemplificada con R<sup>1</sup> siendo 4-cloro-3-metilo)

**Etapas 1:** Se calientan cloruro de 4-cloro-3-metilbencilo (85,7 g), hidrocloreto de 4-piperidona hidrato (80,5 g) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (141,8 g) a la temperatura de reflujo durante 3,5 h en una mezcla 1:1 de dioxano/agua (600 ml). La suspensión se enfría a temperatura ambiente y se añade agua (200 ml). Después, la mezcla se extrae con tolueno (2 x 400 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera (2 x 400 ml), se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtran. Después de la evaporación a sequedad, se obtiene el intermedio **I1** [110,8 g, F<sub>r</sub> = 0,27 (TLC, sílice, EP/EtOAc = 7:3)].

**Etapas 2+3+4:** Se disuelven D-H-Glu(OMe)-OMe\*HCl (11,4 g) y el intermedio **I1** (11,4 g) en DMF (35 ml) y se agitan a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se añade una solución de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (36,8 g) en DMF (40 ml) por debajo de 15 °C. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos. Ahora, puede aislarse un compuesto de fórmula **I3'-Me**



o se añade AcOH (0,3 ml) sin aislamiento de un producto intermedio y la mezcla se calienta a 105 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se añade agua fría (188 ml). El pH se ajusta a pH = 8 mediante la adición de NaOH (solución al 50% en agua). Finalmente, la mezcla se extrae con *tert*-butil metil éter (3 x 75 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera (1 x 50 ml), se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtran. Después de la evaporación a sequedad, se obtiene el intermedio **I4** [15,9 g, ee = 98,3%, F<sub>r</sub> = 0,30 (TLC, sílice, tolueno/EtOH = 85:15)].

**Etapas 5:** El intermedio **I4** (150,3 g) se disuelve en MeOH (526 ml), se añade NaOH 4 N (145,7 ml) y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 h. Después, el MeOH se retira por destilación y se añade agua (500 ml). La mezcla se extrae con *tert*-butil

metil éter (2 x 300 ml). La fase acuosa se diluye con agua (402 ml) y el pH se ajusta a pH = 6,5 mediante la adición de HCl 4 N. La suspensión se enfría a 5 °C y se agita durante 2 h más. Finalmente, la mezcla se filtra, el residuo se lava con agua y se seca para producir el intermedio **A** [107,8 g, ee ≥ 99,0%, p.f.: 260 ± 3 °C, F<sub>r</sub> = 0,2 (TLC, sílice, tolueno/EtOH = 9:1)].

## SÍNTESIS DE EJEMPLOS

**Síntesis de Ejemplos por el Método 1** (Ejemplificado con R<sup>1</sup> siendo 4-cloro-3-metilo; R<sup>2a</sup> siendo etilo; R<sup>2b</sup> siendo N,N-dimetilcarboxamido; X<sup>S</sup> siendo bromo; Y siendo metilo).

**Etapas 1:** El intermedio A, en forma de su sal N,N-diisopropiletilamina (500 mg), se suspende en DMF seca (7 ml) en una atmósfera inerte y se añade TBTU (836 mg), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,53 ml). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, se añade hexametildisilazano (0,44 ml) y la mezcla se agita durante 6 h. Se añaden porciones adicionales de TBTU (334 mg) y hexametildisilazano (0,22 ml) y la reacción se agita durante 18 h más. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se reparte entre una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc. Las capas se separan y la fase acuosa se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y el disolvente se evapora a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida (cartucho de 20 g Isolute<sup>®</sup> de gel de sílice; eluyente: diclorometano/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95/5/0,5) proporcionando **I5** (295 mg). UPLC (T<sub>r</sub>) = 1,24 min (método M).

**Etapas 2:** A una solución agitada de ácido citrazínico (15 g) se le añade oxibromuro de fósforo (45 g) y la mezcla se calienta a 140 °C. Después de 14 h, la mezcla se enfría a 0 °C y se añade cuidadosamente MeOH (100 ml) con agitación vigorosa. Después, la mezcla se vierte en una solución acuosa enfriada (0 °C) de carbonato sódico (1 M, 500 ml) y se añade cloroformo (500 ml). La mezcla bifásica se filtra y la capa orgánica se separa. Después de filtrar a través de carbón vegetal, la solución se concentra al vacío. El residuo se purifica por MPLC (de 100:3 a 100:6 de diclorometano:MeOH) para producir 2,6-dibromoisonicotinato de metilo (13,7 g). HPLC (T<sub>r</sub>) = 1,62 (método D). A una solución agitada de **I5** (2,6 g) en dioxano (30

ml) en una atmósfera de argón se le añaden 2,6-dibromoisonicotinato de metilo (2,2 g), acetato de paladio (167 mg), Xanthphos (432 mg) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (5,6 g) y la mezcla se calienta a reflujo durante 1 h. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y después se añade a agua y se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavan  
5 con salmuera, se secan en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y el disolvente se evapora a presión reducida. El producto en bruto se purifica por HPLC (Método E), proporcionando **16** (0,6 g).

**Etapla 3:** A una solución agitada de **15** (500 mg) en dioxano (10 ml) en una atmósfera de argón se le añaden 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) (65 mg) y dietilcinc (1 M en hexano, 1,1 ml). La mezcla se calienta a reflujo durante 2 h y después se deja enfriar a ta. Después, se inactiva con  $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{ac.})$  y se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavan con salmuera, se secan en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y el disolvente se evapora a presión reducida, proporcionando **17**.  
15

**Etapla 4:** (Se utiliza el procedimiento de la Etapa 5 en la síntesis del Intermedio A con una temperatura de la reacción de 50 °C). Se proporciona **18** (137 mg). HPLC ( $R_t$ ) = 1,32 min (método D).

**Etapla 5:** A una solución agitada de **18** (800 mg) en DMF (10 ml) se le añaden TBTU (772 mg), DIPEA (0,7 ml) y dimetilamina (0,36 g). Después de 2 h, la reacción se interrumpe con agua y se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavan con salmuera, se secan en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y el disolvente se evapora a presión reducida, proporcionando el ejemplo 25 (410 mg). HPLC ( $T_r$ ) = 1,32 min (método D).  
25

**Síntesis de Ejemplos mediante el Método 2** (Ejemplificado con  $R^1$  siendo 4-cloro-3-metilo;  $R^{2a}$  siendo hidrógeno;  $R^{2b}$  siendo N-metilcarboxamido; Y siendo etilo).

**Etapla 1:** A una solución agitada del Intermedio A (0,48 g) en diclorometano (5 ml) se le añade cloruro de oxalilo (2 M en diclorometano, 2,5 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. A la mezcla de reacción se le añade una suspensión de éster etílico 2-amino-isonicotínico (0,51 g) en piridina (1 ml) y dioxano (2 ml) y se agita durante 10 min. La mezcla se concentra a presión  
35 reducida para proporcionar **17** (0,3 g). HPLC ( $R_t$ ) = 1,37 min (método D).

**Etapla 2:** (Se utilizó el procedimiento de la Etapa 5 en la síntesis de Intermedio A).  
Se proporcionó **I8** (55 mg). HPLC ( $R_t$ ) = 1,23 min (método D).

5 **Etapla 3:** A una solución agitada de **I8** (55 mg) a temperatura ambiente se le añaden HATU (60 mg), DMF (1 ml) y DIPEA (0,07 ml). Después de 5 min, se añade metilamina (2 M en THF, 0,2 ml). Después de 5 min más, se añade agua y la mezcla se acidifica con TFA. El producto en bruto se purifica por HPLC, proporcionando el ejemplo 8 (50 mg). HPLC ( $R_t$ ) = 1,22 min (método D).

10

Se prepara éster metílico del ácido 2-amino-6-metilisonicotínico también relevante para la Etapa 1 como se indica a continuación:

*Etapla a:* Se añaden ácido 2-cloro-6-metilisonicotínico (9 g), amoniaco ac. (44 ml),  
15 Cu(II)SO<sub>4</sub> (0,9 g) y sulfuro sódico (0,32 g) a un autoclave y se calientan a 155 °C durante una noche. El producto en bruto se suspende en agua para producir ácido 2-amino-6-metilisonicotínico (3,6 g). HPLC:  $T_r$  = 0,37 min (método D)

*Etapla b:* A 50 ml de MeOH se le añade gota a gota cloruro de acetilo (3 ml) a  
20 temperatura ambiente. Después de 15 min, se añade ácido 2-amino-6-metilisonicotínico (2,3 g) y la mezcla se agita durante una noche a 50 °C. Después de concentrar la solución, el residuo resultante se suspende en acetona y después se filtra y se seca a 50 °C al vacío, para producir éster metílico del ácido 2-amino-6-metilisonicotínico (4,1 g). HPLC:  $T_r$  = 0,91 min (método D)

25

**Síntesis de Ejemplos mediante el Método 3A** (Ejemplificado con  $R^1$  siendo 4-cloro-3-metilo;  $R^{2a}$  siendo metilo;  $R^{2b}$  siendo N,N-dimetilcarboxamido).

**Etapla 1:** El intermedio **A** (8,30 g), 2-amino-6,N,N-trimetilisonicotinamida (4,24 g) y  
30 NEt<sub>3</sub> (43 ml) se mezclan en THF<sub>abs.</sub> (66 ml) y se calientan a 55 °C. Se añade T3P (solución al 50% en EtOAc, 56 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añaden EtOAc (66 ml) y agua (50 ml). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con EtOAc (1 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.  
35 Después de la filtración, el disolvente se retira al vacío para producir el ejemplo 11

[9,78 g,  $F_r = 0,55$  (TLC, sílice, tolueno/EtOH = 3:2)].

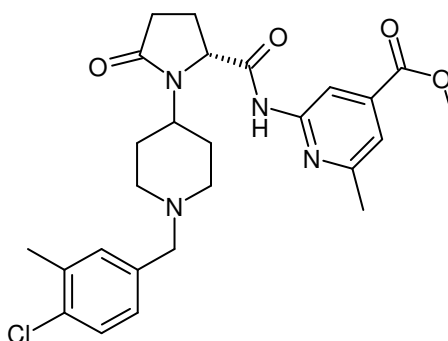
### Síntesis de la sal dibenzoiltartrato

5 El Ejemplo 11 (200 mg), EtOH (0,8 ml) y agua (0,4 ml) se mezclan y se calientan a 70 °C. Se añade una solución de ácido (S)-(S)-(+)-2,3-dibenzoil-tartárico (175 mg) en EtOH (0,6 ml) y agua (0,6 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se filtra, se lava con EtOH/H<sub>2</sub>O (7:3) y se seca para proporcionar el (S)-(S)-(+)-2,3-dibenzoil-tartrato del ejemplo 11 (200 mg).

10

**Síntesis de Ejemplos mediante el Método 3B** (Ejemplificado con R<sup>1</sup> siendo 4-cloro-3-metilo; R<sup>2a</sup> siendo metilo; R<sup>2b</sup> siendo N,N-dimetilcarboxamido).

**Etapla 1:** El intermedio **A** (73,3 g) y NEt<sub>3</sub> (117 ml) se mezclan en THF seco (440 ml) y se añade T3P (solución al 50% en EtOAc, 246 ml). La mezcla se calienta a 50 °C durante 30 minutos y se añade éster metílico del ácido 2-amino-6-metilisonicotínico (34,7 g). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añaden agua (440 ml) y NaOH 4 N (52 ml). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con iPrOAc (2 x 220 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (2 x 220 ml), se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se evaporan a sequedad para producir el intermedio **I11**. [99,1 g, p.f.: 155 ± 3 °C,  $F_r = 0,29$  (TLC, sílice, tolueno/EtOH = 85:15)].



**I11**

**Etapla 2:** El intermedio **I11** (138,6 g) se suspende en iPrOH (415 ml) y se añade NaOH (solución al 50% en agua, 14,5 ml). La mezcla se calienta a 55 °C durante 1 h. Después, el disolvente se retira al vacío y el residuo se co-disuelve con iPrOH (2 x 200 ml) y MeTHF (1 x 500 ml). Después, se añaden MeTHF seco (701 ml), Me<sub>2</sub>NH (solución 2 M en THF, 208 ml) y NEt<sub>3</sub> (117 ml) y la mezcla se calienta a 50

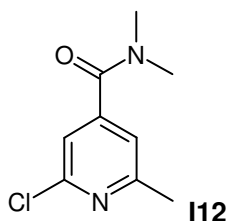
25

5    °C. Se añade T3P (solución al 50% en EtOAc, 327,4 ml) y la mezcla de reacción se  
 agita durante 1,5 h más a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se  
 añade agua (818 ml). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con iPrOAc  
 (2 x 281 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (2 x 281 ml), se  
 10    secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se evaporan a sequedad. El residuo (ejemplo 11  
 en bruto) se disuelve en acetona (1,46 l) y se dosifica HCl (solución 2,98 M en  
 EtOAc, 240 ml). La suspensión se agita durante 1 h a la temperatura ambiente. El  
 precipitado se retira por filtración, se lava con acetona (100 ml) y se suspende en  
 una mezcla de acetona (1,53 l) y EtOH<sub>abs.</sub> (180 ml) durante 30 minutos a 50 °C.  
 15    Después, la suspensión se enfría a 10 °C y se agita durante 30 minutos. El  
 precipitado se retira por filtración, se lava con acetona fría (200 ml) y se seca  
 intensamente para producir el ejemplo 11 en forma de la sal dihidrocloruro (117 g,  
 ee ≥ 99,9%, p.f.: 194 ± 5 °C), opcionalmente el producto también puede existir  
 como el hidrato del dihidrocloruro del ejemplo 11 sin punto de fusión definido.

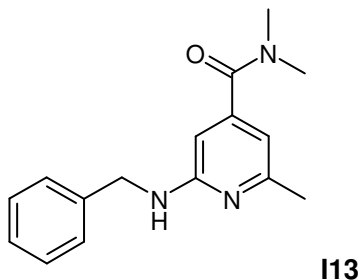
15

#### Síntesis de 2-amino-6,*N,N*-trimetilisonicotinamida

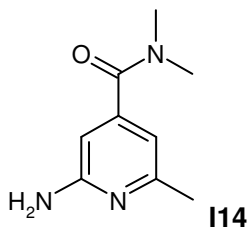
**Etapla 1:** Se suspende ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico [Lit.: Sperber et al., *JACS*  
**1959**, 81, 704-707] (96,1 g) en tolueno (480 ml) y se añade DMF (0,5 ml). Después  
 20    de calentar a 85 °C, se dosifica SOCl<sub>2</sub> (61,5 ml). La mezcla de reacción se calienta  
 a reflujo durante 1,5 h y después se enfría a temperatura ambiente. Después de  
 retirar el disolvente y el exceso de reactivo al vacío, el residuo se co-disuelve con  
 tolueno (2 x 200 ml) y finalmente se disuelve en tolueno (300 ml). Después, la  
 solución preparada anteriormente se añade a una mezcla de Me<sub>2</sub>NH (solución 2 M  
 25    en THF, 336 ml) y NEt<sub>3</sub> (94 ml) por debajo de 10 °C. La mezcla se calienta a  
 temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos más. Se añade agua (300 ml)  
 y la mezcla se extrae con tolueno (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se  
 lavan con salmuera (1 x 200 ml), se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se evaporan.  
 El residuo oleoso se trata con n-heptano (288 ml) y se añaden cristales seminales.  
 30    Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, el precipitado se  
 retira por filtración, se lava y se seca al vacío para producir el intermedio **I12** [93,7  
 g, p.f.: 85 ± 3 °C, F<sub>r</sub> = 0,22 (TLC, sílice, EP/EtOAc = 1:1)].



**Etapla 2:** El intermedio **I12** (26,7 g),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (70 g),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (302 mg) y (2-Bifenil)-di-*tert*-butilfosfina (0,92 g) se mezclan en dioxano<sub>abs.</sub> (270 ml) y se añade  
 5 bencilamina (22,3 ml). La mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante una noche, se enfría a temperatura ambiente y se filtra. Se añade HCl acuoso (2 M, 100 ml) y la mezcla se extrae con *t*-butil metil éter (70 ml). A la fase acuosa se le añade NaOH (4 N, 55 ml). Después de la extracción con *tert*-butil metil éter (3 x 70 ml), las  
 10 fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se evaporan a sequedad para producir el intermedio **I13** [23,0 g, p.f. :  $124 \pm 3$  °C,  $F_r = 0,20$  (TLC, sílice, EP/EtOAc = 2:3)].



**Etapla 3:** El intermedio **I13** (37,0 g) y  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  se suspenden en  $\text{EtOH}_{\text{abs.}}$  (185 ml)  
 15 y AcOH (16 ml). La mezcla se hidrogena a 70 °C y 413,68 kPa (60 psi) hasta que se consume completamente. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo restante se disuelve en diclorometano (250 ml), se lava con una solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (al 10% en agua, 150 ml) y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de la filtración y la evaporación, se aísla la 2-amino-6,*N,N*-trimetilisonicotinamida **I14** [22,2 g, p.f.:  
 20  $168 \pm 3$  °C,  $F_r = 0,15$  (TLC, sílice, desactivado con  $\text{NEt}_3/\text{EP}$ , EtOAc)].



**Alternativa:** El intermedio **I12** (26,6 g),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (48,9 g), benzofenonimina (25,0 g),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,60 g) y BINAP racémico (4,52 g) se suspenden en tolueno (266 ml) y se calientan a 100 °C durante 2 días. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se filtra. Al filtrado se le añade HCl 4 N (67 ml) y la mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añade (67 ml) y las fases se separan. La fase orgánica se extrae con agua (50 ml). Las fases acuosas combinadas se lavan con tolueno (100 ml). Después de la adición de NaOH 4 N (70 ml), la fase acuosa alcalina se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera (100 ml), se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtran. Después de la evaporación a sequedad, se aísla la 2-amino-6,*N,N*-trimetilisonicotinamida **I14** [22,1 g,  $F_r = 0,15$  (TLC, sílice, desactivado con  $\text{NEt}_3/\text{EP}$ ,  $\text{EtOAc}$ )].

En lugar de bencilamina (como en la Etapa 1) o benzofenonimina (como en la Alternativa) como se ha descrito anteriormente pueden usarse fuentes adicionales de N tales como  $\text{CH}_3\text{CONH}_2$  o  $\text{CF}_3\text{CONH}_2$  para la síntesis de 2-amino-6,*N,N*-trimetilisonicotinamida.

**Síntesis de Ejemplos mediante el Método 4** (Ejemplificado con R1 siendo 3-metil-4-cloro; R2a siendo ciclopropilo; R2b siendo *N,N*-dimetilcarboxamido; X siendo bromo e Y siendo metilo).

**Etapa 1:** A una solución agitada de **I6** (90 mg) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añade LiOH (solución acuosa al 10%; 0,05 ml). Después de 1 h, la reacción se calienta a 30 °C y después de 30 min más, se concentra a presión reducida, proporcionando **I9** (110 mg). HPLC ( $T_r$ ) = 1,34 min (método D).

**Etapa 2:** A una solución agitada de **I9** (80 mg) en diclorometano (5 ml) que contiene unas gotas de DMF a temperatura ambiente se le añade HATU (110 mg). Después de 45 min, se añade dimetilamina (0,014 ml) y la mezcla se agita durante 2 h. Se añaden más cantidad de HATU (110 mg) y dimetilamina (1 ml) y después de 2 h la reacción se añade a agua/diclorometano y las fases se separan mediante un cartucho Isolute HMN. La fase orgánica se seca en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. La purificación del residuo por HPLC proporciona **I10** (20 mg). HPLC ( $T_r$ ) = 1,32 min (método D).

5

15

20

30

Se proporciona el ejemplo 26 (7 mg). HPLC ( $T_R$ ) = 1,29 min (método D).

35

siendo metilo).

**Etapa 1:** A una solución de **I6** (3,5 g) en THF (20 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se le añaden TEA (2 ml), cloruro de bistrifenilfosfinpaladio (219 mg) y yoduro de cobre (I) (59 mg) seguido de trimetilsililacetileno (1 ml). Después de agitar durante una noche, la mezcla se añadió a hielo-agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separa, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra al vacío. La cromatografía ultrarrápida (95:5 de diclorometano:MeOH) proporciona **I15** (3 g). F<sub>r</sub> (95:5 de diclorometano:MeOH) 0,22.

10

**Etapa 2:** A una solución agitada de **I15** (3 g) en dioxano (30 ml) a temperatura ambiente se le añade LiOH (solución acuosa 1 M, 10,4 ml). Después de 2 h, se añade HCl (solución acuosa 1 M) a pH neutro y la suspensión resultante se filtra y se seca. La purificación por HPLC proporciona **I18** (siendo R<sup>2a</sup> etinilo) (2,3 g). HPLC (T<sub>r</sub>) = 1,31 min (método D).

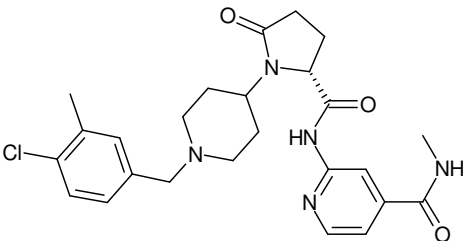
15

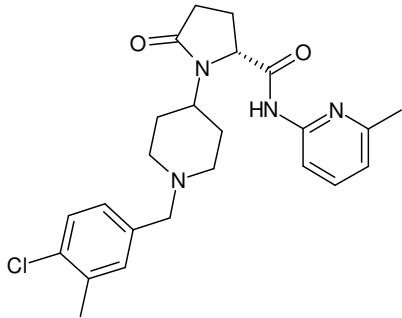
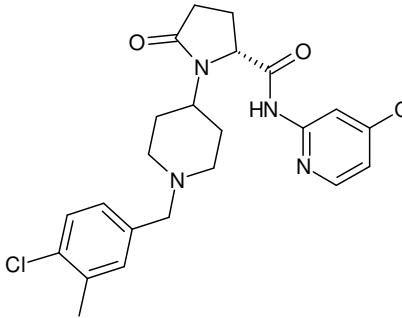
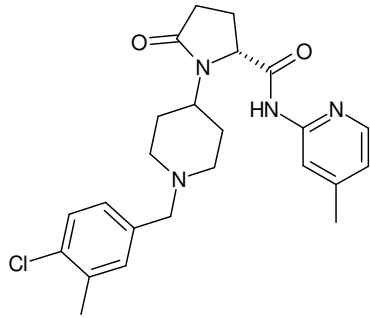
**Etapa 3:** (Se realizó de forma análoga a la Etapa 3 del Método 2).

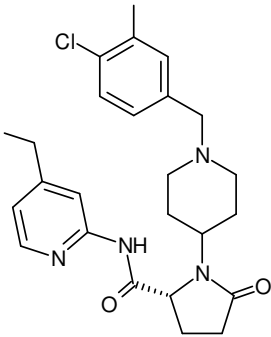
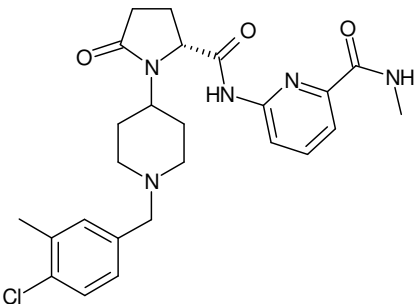
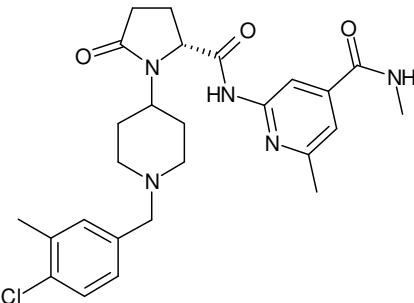
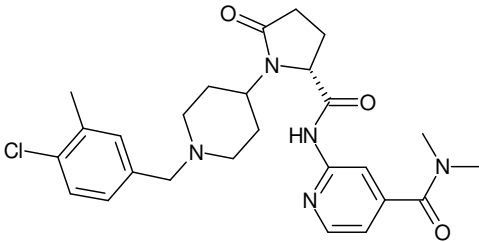
Se proporciona el ejemplo 34 (210 mg). HPLC (T<sub>r</sub>) = 1,23 min (método E)

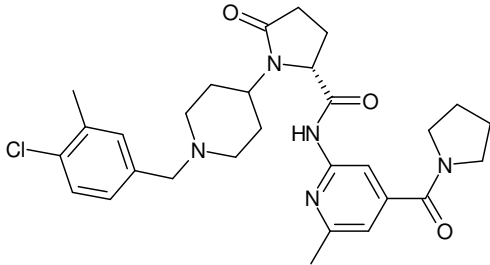
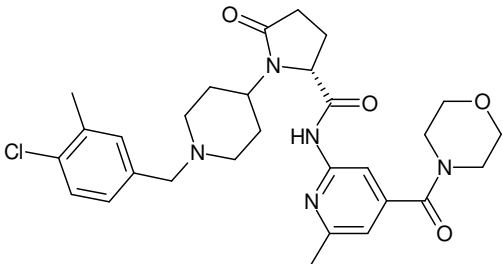
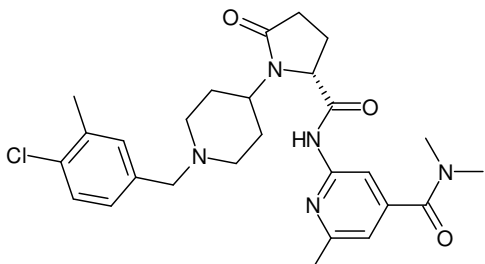
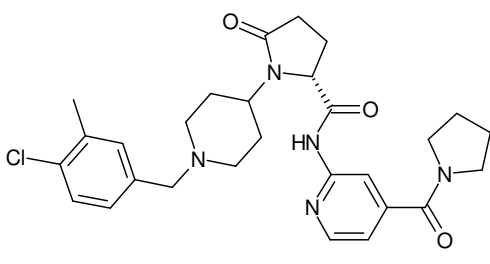
Los siguientes ejemplos pueden sintetizarse de acuerdo con los métodos anteriores:

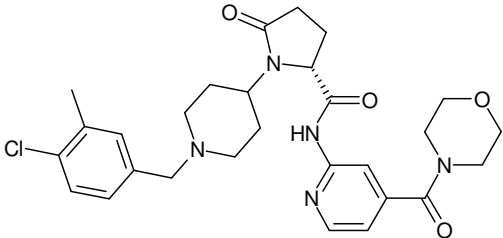
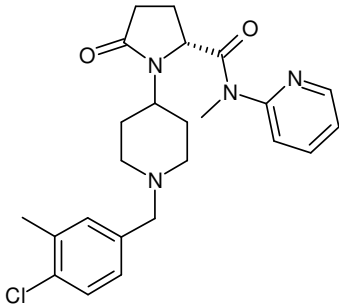
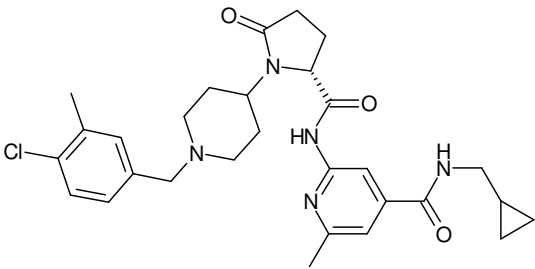
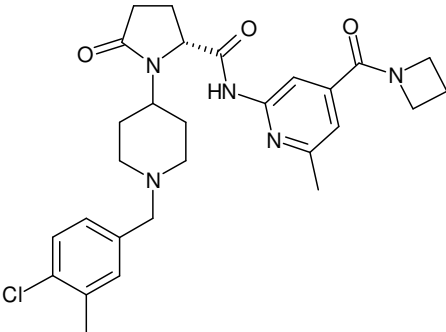
20

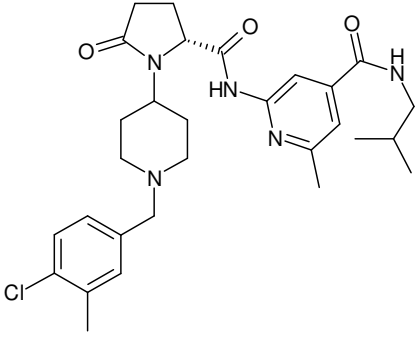
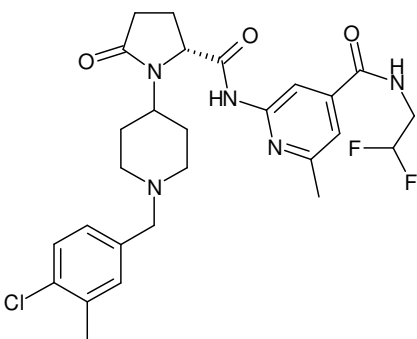
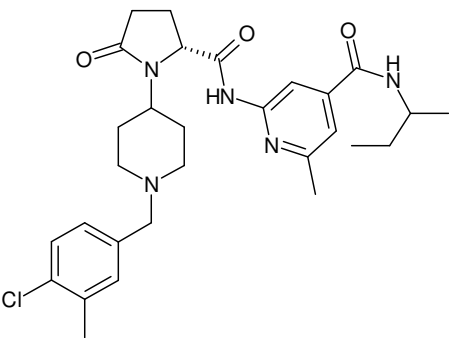
| Nº de Ejemplo | Estructura                                                                           | Método de Síntesis | Método de HPLC | T <sub>r</sub> de HPLC |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------|------------------------|
| 1             |  | 2                  | d              | 1,24                   |

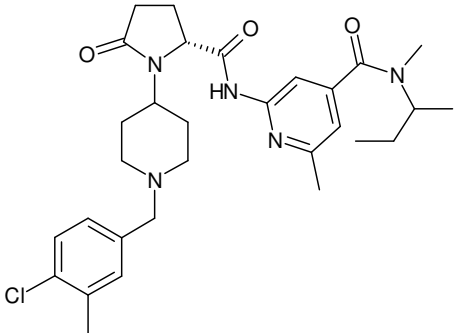
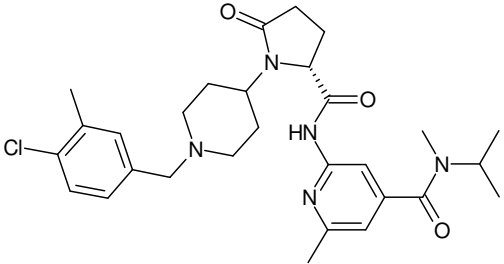
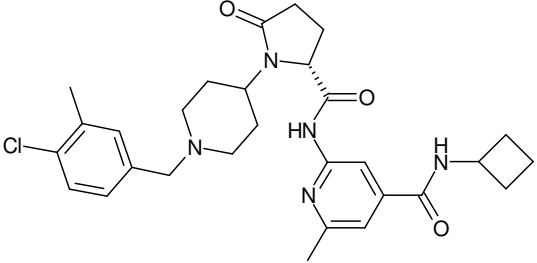
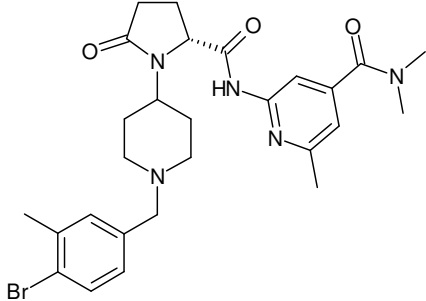
| Nº de Ejemplo | Estructura                                                                          | Método de Síntesis | Método de HPLC | T <sub>r</sub> de HPLC |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------|------------------------|
| 2             |    | 3                  | b              | 1,49                   |
| 3             |   | 3                  | b              | 1,36                   |
| 4             |  | 3                  | B              | 1,37                   |

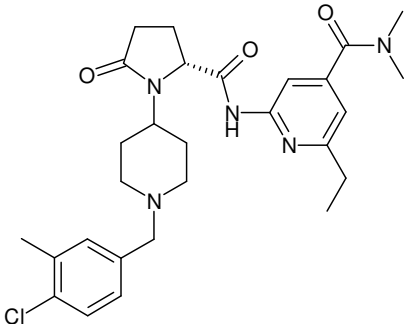
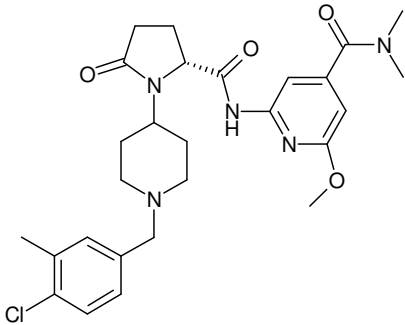
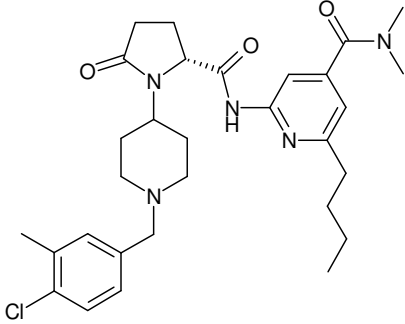
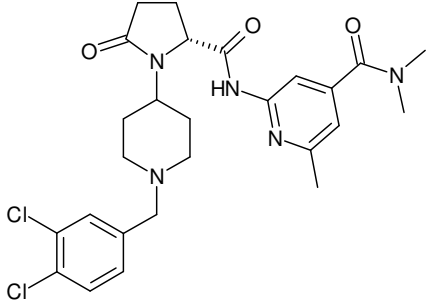
| Nº de Ejemplo | Estructura                                                                           | Método de Síntesis | Método de HPLC | T <sub>r</sub> de HPLC |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------|------------------------|
| 5             |     | 3                  | B              | 1,50                   |
| 6             |    | 3                  | D              | 1,25                   |
| 7             |   | 2                  | d              | 1,26                   |
| 8             |  | 2                  | d              | 1,22                   |

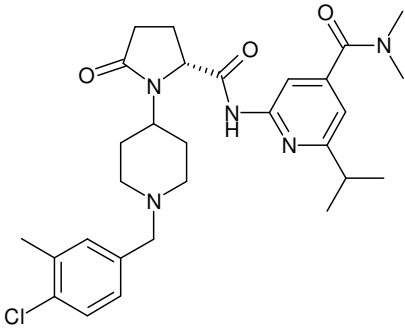
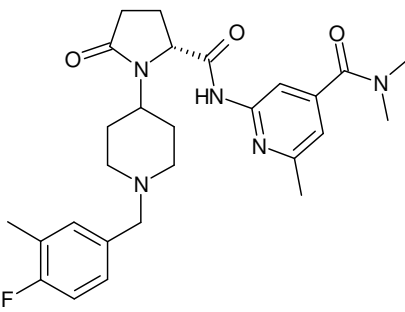
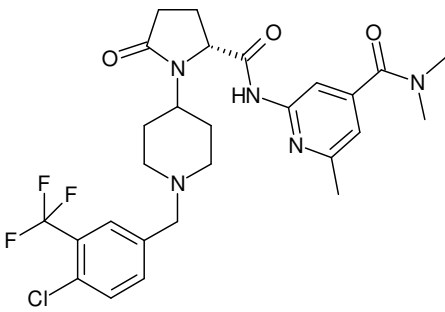
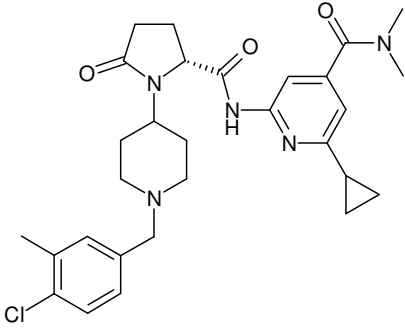
| Nº de Ejemplo | Estructura                                                                           | Método de Síntesis | Método de HPLC | T <sub>r</sub> de HPLC |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------|------------------------|
| 9             |    | 2                  | D              | 1,29                   |
| 10            |   | 2                  | d              | 1,26                   |
| 11            |  | 3                  | d              | 1,28                   |
| 12            |  | 2                  | d              | 1,32                   |

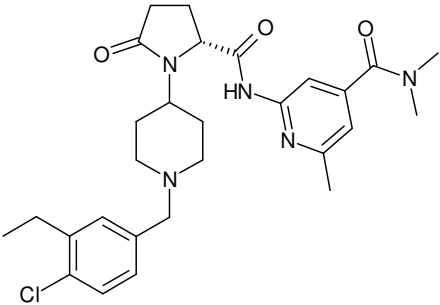
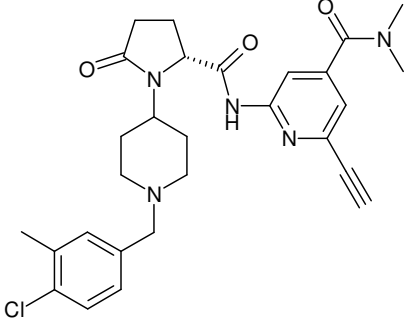
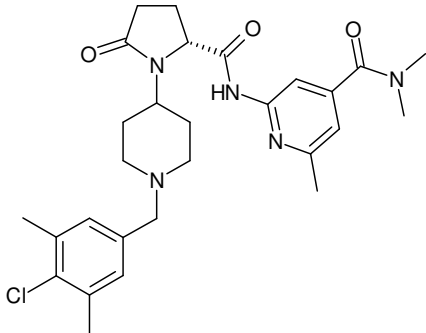
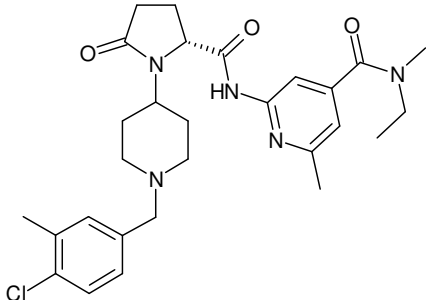
| Nº de Ejemplo | Estructura                                                                           | Método de Síntesis | Método de HPLC | T <sub>r</sub> de HPLC |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------|------------------------|
| 13            |    | 2                  | d              | 1,24                   |
| 14            |    | 3                  | D              | 1,27                   |
| 15            |  | 2                  | D              | 1,38                   |
| 16            |   | 2                  | B              | 1,53                   |

| Nº de Ejemplo | Estructura                                                                          | Método de Síntesis | Método de HPLC | T <sub>r</sub> de HPLC |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------|------------------------|
| 17            |    | 2                  | B              | 1,66                   |
| 18            |   | 2                  | B              | 1,60                   |
| 19            |  | 2                  | B              | 1,65                   |

| Nº de Ejemplo | Estructura                                                                           | Método de Síntesis | Método de HPLC | T <sub>r</sub> de HPLC |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------|------------------------|
| 21            |     | 2                  | B              | 1,65                   |
| 22            |   | 2                  | D              | 1,34                   |
| 23            |  | 2                  | D              | 1,36                   |
| 24            |   | 2                  | d              | 1,28                   |

| Nº de Ejemplo | Estructura                                                                          | Método de Síntesis | Método de HPLC | T <sub>r</sub> de HPLC |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------|------------------------|
| 25            |    | 1                  | d              | 1,31                   |
| 26            |   | 5                  | d              | 1,29                   |
| 27            |  | 4                  | d              | 1,41                   |
| 28            |  | 2                  | d              | 1,26                   |

| Nº de Ejemplo | Estructura                                                                          | Método de Síntesis | Método de HPLC | T <sub>r</sub> de HPLC |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------|------------------------|
| 29            |    | 1                  | d              | 1,36                   |
| 30            |   | 3                  | D              | 1,21                   |
| 31            |  | 3                  | D              | 1,30                   |
| 32            |  | 4                  | d              | 1,34                   |

| Nº de Ejemplo | Estructura                                                                          | Método de Síntesis | Método de HPLC | T <sub>r</sub> de HPLC |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------|------------------------|
| 33            |    | 3                  | D              | 1,30                   |
| 34            |   | 6                  | e              | 1,23                   |
| 35            |  | 3                  | D              | 1,31                   |
| 36            |  | 2                  | E              | 1,24                   |

## EJEMPLOS DE CO-CRISTALES

Otras características y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de los ejemplos siguientes más detallados que ilustran, a modo de ejemplo, los principios de la invención.

**Síntesis de co-cristales partiendo del dihidrocloruro de compuestos de fórmula 1:** Se combinaron cantidades equimolares del dihidrocloruro de un compuesto de fórmula 1, preferiblemente uno de los Ejemplos 1 a 36 anteriores, y el agente de formación de co-cristales apropiado (seleccionado entre ácido prótico, ácido hipúrico, ácido L-pirolglutámico, ácido D-pirolglutámico, ácido nicotínico, ácido L-(+)-ascórbico, sacarina, piperazina, ácido 3-hidroxí-2-naftoico, ácido mícico (galactárico), ácido pamoico (embónico), ácido esteárico, ácido cólico, ácido desoxicólico, nicotinamida, isonicotinamida, succinamida, uracilo, L-lisina, L-prolina, D-valina, L-arginina, glicina) en un disolvente apropiado (elegido entre, por ejemplo, 2-butanona, acetona, acetonitrilo, acetato de isopropilo) a 80-50 °C. Después de agitar durante 10-60 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y si era necesario se añadió más cantidad de disolvente para facilitar la agitación de la mezcla. Finalmente, el sólido se recuperó tras la filtración, se lavó con un disolvente orgánico adecuado y después se secó al vacío para producir el co-cristal correspondiente.

**Síntesis de co-cristales partiendo de la base libre de compuestos de fórmula 1:** Se combinaron cantidades equimolares de la base libre de un compuesto de fórmula 1, preferiblemente uno de los Ejemplos 1 a 36 anteriores, el agente de formación de co-cristales apropiado (seleccionado entre ácido prótico, ácido hipúrico, ácido L-pirolglutámico, ácido D-pirolglutámico, ácido nicotínico, ácido L-(+)-ascórbico, sacarina, piperazina, ácido 3-hidroxí-2-naftoico, ácido mícico (galactárico), ácido pamoico (embónico), ácido esteárico, ácido cólico, ácido desoxicólico, nicotinamida, isonicotinamida, succinamida, uracilo, L-lisina, L-prolina, D-valina, L-arginina, glicina) y ácido clorhídrico (1,5-2 equiv.) en un disolvente apropiado (elegido entre, por ejemplo, 2-butanona, acetona, acetonitrilo, acetato de isopropilo) y la mezcla se ajustó a 80-50 °C. Después de agitar durante 10-60 minutos, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y si era necesario se añadía

más cantidad de disolvente para facilitar la agitación de la mezcla. Finalmente, el sólido se recuperó tras la filtración, se lavó con un disolvente orgánico adecuado y después se secó al vacío para producir el co-cristal correspondiente.

## 5 Datos analíticos de los co-cristales y sales ejemplificados

Las formas cristalinas de co-cristal y sales se caracterizaron por un patrón de difracción de polvo de rayos X, realizado usando radiación con  $\text{CuK}\alpha_1$ , que comprende picos a los grados específicos  $2\theta$  ( $\pm 0,05$  grados  $2\theta$ ).

Se registran los patrones de difracción de polvo de rayos X, dentro del alcance de la presente invención, usando un difractómetro STOE - STADI P en modo de transmisión equipado con un detector sensible a la localización (OED) y un ánodo de Cu como fuente de rayos X (radiación  $\text{CuK}\alpha_1$ , ( $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$ , 40 kV, 40 mA).

## 15 Tabla: 4 picos característicos más altos de difracción de polvo de rayos X para los co-cristales obtenidos en el Ejemplo 11 y el agente de formación de co-cristales respectivo (ccf)

| ccf usado           | relación<br>Ejemplo<br>11:ccf | 4 picos característicos más altos de<br>difracción de polvo de rayos X<br>2-theta [°] |        |        |        |
|---------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|
|                     |                               |                                                                                       |        |        |        |
| ácido ascórbico     | 1:0,5                         | 10,75                                                                                 | 16,04  | 17,26  | 19,41  |
| Ácido mónico        | 1:0,5-2                       | 10,73                                                                                 | 16,14  | 19,61  | 30,71  |
| Ácido pámico        | 1:1,25                        | 9,45                                                                                  | 15,63  | 26,27  | 29,90  |
| succinamida         | 1:1-2                         | 16,16                                                                                 | 18,39  | 19,83  | 22,24  |
| Ácido nicotínico    | 1:1,1-1,2                     | 6,29                                                                                  | 14,64  | 18,71  | 26,66  |
| Nicotinamida        | 1:1-1,1                       | 14,68                                                                                 | 18,58  | 24,11  | 26,51  |
| isonicotinamida     | 1:1-1,1                       | 13,30                                                                                 | 14,70  | 17,46  | 18,60  |
| l-lisina hidratada  | 1:0,8-1                       | 11,32                                                                                 | 14,69  | 18,61  | 21,99  |
| l-lisina hidratada* | 1:0,8-1                       | 13,30*                                                                                | 23,98* | 24,62* | 31,45* |
| l-prolina           | 1:1,1                         | 16,39                                                                                 | 17,69  | 18,71  | 21,55  |

| ccf usado | relación<br>Ejemplo<br>11:ccf | 4 picos característicos más altos de<br>difracción de polvo de rayos X<br>2-theta [°] |
|-----------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|-----------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|

\*co-cristal de l-lisina hidratada obtenido después del experimento de sorción de vapor dinámica del co-cristal de l-lisina (exposición de humedad relativa en el intervalo de 10-90%)

**Tabla: 4 picos característicos más altos de difracción de polvo de rayos X para sales del ejemplo 11 (#Metil-isobutil-cetona)**

| sal                                   | 4 picos característicos más altos de<br>difracción de polvo de rayos X<br>2-theta [°] |       |       |       |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|
| (S)-(S)-(+)-2,3-dibenzoil-tartrato    | 3,72                                                                                  | 13,60 | 16,89 | 19,34 |
| dihidrocloruro                        | 16,02                                                                                 | 16,86 | 19,45 | 19,71 |
| dihidrocloruro * 1,5 H <sub>2</sub> O | 5,10                                                                                  | 10,67 | 16,07 | 25,13 |
| dihidrocloruro * MIBK <sup>#</sup>    | 5,08                                                                                  | 15,97 | 16,81 | 18,56 |

5

## PARTE FARMACOLÓGICA

En otro aspecto, la presente invención se puede utilizar para evaluar los supuestos agonistas o antagonistas específicos de un receptor acoplado a proteína G. La presente invención se dirige al uso de estos compuestos en la preparación y ejecución de ensayos de selección de compuestos que modulen la actividad de receptores de quimiocinas. Además, los compuestos de esta invención son útiles para establecer o determinar el sitio de unión de otros compuestos a receptores de quimiocinas, por ejemplo por inhibición competitiva o como una referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. En el desarrollo de nuevos ensayos o protocolos, se podrían utilizar compuestos de acuerdo con la presente invención para ensayar su eficacia.

Específicamente, dichos compuestos se pueden proporcionar en un kit comercial, por ejemplo para uso en la investigación farmacéutica que implica las enfermedades antes mencionadas. Los compuestos de la presente invención son

también útiles para la evaluación de supuestos moduladores específicos de los receptores de quimiocinas. Además, se podrían utilizar compuestos de esta invención para examinar la especificidad de los receptores acoplados a la proteína G que se piensa que no son receptores de quimiocinas, al servir como ejemplos de  
5 compuestos que no se unen, o como variantes estructurales de compuestos activos sobre estos receptores que pueden ayudar a definir sitios de interacción específicos.

El ensayo de unión a receptor CCR3 se basa en una línea celular K562 (células blásticas de leucemia mielógena) transfectada con el receptor de  
10 quimiocinas humano CCR3 (células hCCR3-C1). Las membranas celulares se prepararon por ruptura de las células hCCR3-C1 por descomposición con nitrógeno. La preparación se centrifugó a 400 g a 4 °C durante 30 min. El sobrenadante se transfirió a tubos limpios, seguido de una segunda centrifugación a 48000 g, 4 °C durante 1 h. Las membranas se resuspendieron en el tampón de incubación de  
15 SPA (HEPES 25 mM, MgCl<sub>2</sub> 6xH<sub>2</sub>O 25 mM, CaCl<sub>2</sub> 2xH<sub>2</sub>O 1 mM) sin albúmina de suero bovino y se homogeneizaron por paso a través de una aguja de un solo uso (Terumo, 23G x 1"). Las membranas se almacenaron en alícuotas a -80 °C.

El ensayo de unión al receptor CCR3 se realizó en un diseño de Ensayo de Centelleo por Proximidad (SPA) con el radioligando <sup>125</sup>Iodo-eotaxina-1 humana  
20 recombinante. Las membranas celulares de células hCCR3 C1 se homogeneizaron de nuevo por paso a través de una aguja de un solo uso (Terumo, 23G x 1") y se diluyeron en tampón de incubación de SPA en concentraciones adecuadas (0,5–10 µg proteína/pocillo) en placas de microtitulación de 96 pocillos (1450-514, Perkin Elmer). El ensayo de SPA se preparó en el tampón de incubación de SPA con un  
25 volumen final de 200 µl y una concentración final de HEPES 25 mM, MgCl<sub>2</sub> 6xH<sub>2</sub>O 25 mM, CaCl<sub>2</sub> 2xH<sub>2</sub>O 1 mM y albúmina de suero bovino al 0,1%. La mezcla de ensayo de SPA contenía 60 µl de la suspensión de membrana, 80 µl de perlas de PVT recubiertas con aglutinina de germen de trigo (escintilador orgánico, GE Healthcare, RPNQ-0001) 0,2 mg/pocillo), 40 µl de <sup>125</sup>yodo-eotaxina-1 humana  
30 recombinante (Biotrend) diluida en tampón SPA a una concentración final de 30.000 dpm por pocillo y 20 µl del compuesto de ensayo (disuelto en diluciones de DMSO). La mezcla de ensayo de SPA se incubó durante 2 h a temperatura ambiente. Se determinó la radiactividad unida con un contador de centelleo (Micro Beta "Trilux", Wallac). Se incluyeron controles para unión total (sin adición de desplazador, Bo) y  
35 unión inespecífica (NSB) por adición de Eotaxina-1 humana recombinante sin

marcar (Biotrend, N° Cat 300-21) o un compuesto de referencia.

La determinación de la afinidad de un compuesto de ensayo se calculó por resta de la unión inespecífica (NSB) de la unión total (Bo) o de la unión en presencia del compuesto de ensayo (B) a una concentración dada de compuesto.

- 5 El valor de NSB se ajustó a una inhibición de 100%. El valor de Bo-NSB se ajustó a una inhibición de 0%.

- 10 La constante de disociación  $K_i$  se calculó por ajuste iterativo de los datos experimentales obtenidos a varias concentraciones de compuesto en un intervalo de dosificación de 0,1 a 10000 nM usando el programa basado en la ley de acción de masas "easy sys" (Schittkowski, Num Math 68, 129-142 (1994)).

- 15 La utilidad de los compuestos de acuerdo con la presente invención como inhibidores de la actividad de receptores de quimiocinas puede demostrarse por metodología conocida en la técnica, tal como los ensayos para unión de ligando a CCR3, como se describe por Ponath et al., J. Exp. Med., 183,2437-2448 (1996) y Uguccioni et al., J. Clin. Invest., 100,1137-1143 (1997). Las líneas celulares para la expresión del receptor de interés incluyen las que expresan de forma natural el receptor de quimiocinas, tales como EOL-3 o THP-1, las inducidas a expresar el receptor de quimiocinas mediante la adición de agentes químicos o proteicos, tales como células HL-60 o AML14.3D10 tratadas con, por ejemplo, ácido butírico con interleucina-5 presente, o una célula modificada por ingeniería genética para expresar un receptor de quimiocinas recombinante, tal como células L1,2, K562, CHO o HEK-293, Finalmente, pueden utilizarse en dichos ensayos células sanguíneas o tisulares, por ejemplo eosinófilos de sangre periférica humana, aisladas usando métodos como se describen por Hansel et al., J. Immunol. Methods, 145,105-110 (1991). En particular, los compuestos de la presente invención tienen actividad en la unión al receptor CCR3 en los ensayos mencionados anteriormente e inhiben la activación de CCR3 por ligandos de CCR3, incluyendo eotaxina-1, eotaxina-2, eotaxina-3, MCP-2, MCP-3, MCP-4 o RANTES.

- 30 Como se usa en la presente memoria, el término "actividad" pretende indicar un compuesto que demuestra una inhibición de 50% a 1  $\mu$ M o una inhibición superior cuando se mide en los ensayos mencionados anteriormente. Dicho resultado es indicativo de la actividad intrínseca de los compuestos como inhibidores de la actividad del receptor CCR3,

Los valores de  $K_i$  son (Eotaxina-1 humana en Receptor CCR3 humano):

| Nº | Ki de hCCR3 (nM) |
|----|------------------|
| 1  | 23,4             |
| 2  | 69,6             |
| 3  | 46,5             |
| 4  | 67,5             |
| 5  | 196,6            |
| 6  | 72,0             |
| 7  | 10,4             |
| 8  | 8,5              |
| 9  | 0,9              |
| 10 | 6,0              |
| 11 | 3,2              |
| 12 | 4,7              |
| 13 | 19,1             |
| 14 | 1401,6           |
| 15 | 3,5              |
| 16 | 6,8              |
| 17 | 4,3              |
| 18 | 4,6              |

| Nº | Ki de hCCR3 (nM) |
|----|------------------|
| 19 | 4,0              |
| 20 | 121,5            |
| 21 | 5,2              |
| 22 | 2,3              |
| 23 | 4,2              |
| 24 | 5,8              |
| 25 | 8,3              |
| 26 | 231,6            |
| 27 | 413,8            |
| 28 | 17,8             |
| 29 | 4,1              |
| 30 | 70,3             |
| 31 | 87,2             |
| 32 | 2,3              |
| 33 | 7,9              |
| 34 | 7,9              |
| 35 | 61,3             |
| 36 | 1,7              |

## INDICACIONES

5

Los co-cristales y sales de los compuestos de fórmula 1 como se ha descrito anteriormente son útiles para preparar un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedades en las que está implicada la actividad de un receptor CCR3.

10

Se prefiere la fabricación de un medicamento para la prevención y/o

tratamiento de una gran diversidad de enfermedades y trastornos inflamatorios, infecciosos e inmunorreguladores de dolencias respiratorias y gastrointestinales, enfermedades inflamatorias de las articulaciones y enfermedades alérgicas de la nasofaringe, ojos y piel, incluyendo asma y enfermedades alérgicas, enfermedades eosinofílicas, infección por microbios patógenos (que, por definición, incluyen virus), así como patologías autoinmunes tales como la artritis reumatoide y la aterosclerosis, así como enfermedades asociadas con una neovascularización aumentada anormal tal como degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía diabética y edema macular diabético. La degeneración macular relacionada con la edad es una causa importante de ceguera en todo el mundo. La mayoría de las cegueras en la AMD son el resultado de la invasión de la retina por neovascularización coroidal. CCR3 se expresa específicamente en células endoteliales neovasculares coroidales de pacientes con AMD. En un modelo animal de ratón para AMD usado a menudo, la neovascularización coroidal inducida por lesión con láser se disminuyó por reducción genética de CCR3 o ligandos de CCR3, así como por tratamiento de los ratones con un anticuerpo anti-CCR3 o un antagonista de CCR3 (Takeda et al, Nature 2009, 460 (7252): 225-30)

Es más preferida la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de, por ejemplo, enfermedades y afecciones inflamatorias o alérgicas, incluyendo enfermedades respiratorias alérgicas tales como asma, rinitis alérgica estacional y perenne, conjuntivitis alérgica, enfermedades de hipersensibilidad 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 de tipo retardado, enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática o ILD asociadas con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis); asma no alérgica; broncoconstricción inducida por el ejercicio; anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármacos (por ejemplo, a la penicilina, cefalosporinas), síndrome de eosinofilia-mialgia debido a la ingestión de triptófano contaminado, alergias a picaduras de insectos; enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, trombocitopenia inmune (ITP en adultos, trombocitopenia neonatal, ITP pediátrica), anemia hemolítica inmune (autoinmune e inducida por

fármacos), síndrome de Evans (citopenias inmunes de plaquetas y eritrocitos), enfermedad por incompatibilidad del Rh del recién nacido, síndrome de Goodpasture (enfermedad anti-GBM), celiacía, cardiomiopatía autoinmune, diabetes de comienzo juvenil; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet; rechazo de injertos (por ejemplo, en trasplantes), incluido rechazo de aloinjerto o enfermedad de injerto contra hospedador; enfermedades inflamatorias del intestino, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; espondiloartropatías; esclerodermia; psoriasis (incluida psoriasis mediada por células T) y dermatosis inflamatorias, tales como dermatitis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, urticaria; vasculitis (por ejemplo, vasculitis necrotizante, cutánea y de hipersensibilidad); eritema nodoso; miositis eosinofílica, fascitis eosinofílica; cánceres con infiltración de leucocitos de la piel o de órganos; enfermedad pulmonar obstructiva crónica, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía diabética y edema macular diabético.

15

## **MÉTODO DE TRATAMIENTO**

Por consiguiente, la presente invención se refiere a co-cristales y sales de compuestos de fórmula 1 como se ha descrito anteriormente que son útiles en la prevención y/o tratamiento de una gran diversidad de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas e inmunorreguladoras, incluyendo asma y enfermedades alérgicas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infección por microbios patógenos (que, por definición, incluyen virus), patologías autoinmunes tales como la artritis reumatoide y aterosclerosis, así como degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía diabética y edema macular diabético.

Por ejemplo, un co-cristal o sal de un compuesto de la presente invención que inhibe una o más funciones de un receptor de quimiocinas de mamíferos (por ejemplo, un receptor de quimiocinas humano) puede administrarse para inhibir (es decir, reducir o prevenir) la inflamación, enfermedades infecciosas o una neovascularización aumentada anormal. Como resultado, se inhiben uno o más procesos inflamatorios, tales como emigración de leucocitos, adhesión, quimiotaxis, exocitosis (por ejemplo, de enzimas, factores de crecimiento, histamina) o la liberación de mediadores inflamatorios, supervivencia o proliferación de células que expresan CCR. Por ejemplo, de acuerdo con el presente método se puede inhibir la infiltración de eosinófilos en sitios inflamatorios (por ejemplo, en asma o rinitis

alérgica). En particular, el co-cristal o sal de los siguientes ejemplos tiene actividad en el bloqueo de la activación y migración de células que expresan el receptor CCR3 usando las quimiocinas apropiadas en los ensayos antes mencionados. En otro caso, puede inhibirse la proliferación endotelial y la neovascularización (es decir, reducirse o prevenirse). Como resultado, se inhibe una neovascularización aumentada anormal, por ejemplo, de la retina.

Además de los primates, tales como los seres humanos, se puede tratar a una diversidad de mamíferos distintos según el método de la presente invención. Por ejemplo, se pueden tratar mamíferos, incluyendo pero sin limitarse a ellos, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, roedores o especies murinas. Sin embargo, el método también se puede poner en práctica en otras especies, tales como especies aviares. El sujeto tratado en los métodos anteriores es un mamífero, macho o hembra, en el que se desea la inhibición de la actividad del receptor de quimiocinas.

Las enfermedades o afecciones de seres humanos u otras especies que se pueden tratar con inhibidores de la función del receptor de quimiocinas incluyen, pero no se limitan: enfermedades y estados inflamatorios o alérgicos, incluidas enfermedades respiratorias alérgicas, tales como asma, rinitis alérgica, enfermedades pulmonares hipersensibles, neumonitis hipersensible, 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 de tipo retardado, enfermedades pulmonares intersticiales (ILD - siglas en inglés) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática o ILD asociadas a artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis); enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo reagudizaciones inducidas por rinovirus); anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármacos (por ejemplo, a la penicilina, cefalosporinas), síndrome de eosinofilia-mialgia debido a la ingestión de triptófano contaminado, alergias a picaduras de insectos; enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, diabetes de comienzo juvenil; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet; rechazo de injertos (por ejemplo, en trasplantes), incluido rechazo de aloinjerto o enfermedad de injerto contra

hospedador; enfermedades inflamatorias del intestino, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; espondiloartropatías; esclerodermia; psoriasis (incluida psoriasis mediada por células T) y dermatosis inflamatorias, tales como dermatitis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, urticaria; vasculitis (por ejemplo, vasculitis necrotizante, cutánea y de hipersensibilidad); miositis eosinofílica, fascitis eosinofílica; cánceres con infiltración de leucocitos en la piel u órganos. Se pueden tratar otras enfermedades o afecciones en las que se han de inhibir respuestas inflamatorias indeseables, que incluyen, pero no se limitan a, lesión por reperfusión, aterosclerosis, ciertas malignidades hematológicas, toxicidad inducida por citoquinas (por ejemplo, choque séptico, choque endotóxico), polimiositis, dermatomiositis. Las enfermedades o afecciones infecciosas de seres humanos u otras especies que pueden ser tratadas con inhibidores de la función del receptor de quimiocinas incluyen, pero no se limitan a, el VIH.

También pueden tratarse enfermedades asociadas con una neovascularización aumentada anormal tal como degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía diabética y edema macular diabético.

En otro aspecto, la presente invención se puede utilizar para evaluar los supuestos agonistas o antagonistas específicos de un receptor acoplado a proteína G. La presente invención se dirige al uso de estos compuestos en la preparación y ejecución de ensayos de selección de compuestos que modulen la actividad de receptores de quimiocinas. Además, los compuestos de esta invención son útiles para establecer o determinar el sitio de unión de otros compuestos a receptores de quimiocinas, por ejemplo por inhibición competitiva o como una referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. En el desarrollo de nuevos ensayos o protocolos, se podrían utilizar compuestos de acuerdo con la presente invención para ensayar su eficacia.

Específicamente, dichos compuestos se pueden proporcionar en un kit comercial, por ejemplo para uso en la investigación farmacéutica que implica las enfermedades antes mencionadas. Los compuestos de la presente invención son también útiles para la evaluación de supuestos moduladores específicos de los receptores de quimiocinas. Además, se podrían utilizar compuestos de esta invención para examinar la especificidad de los receptores acoplados a la proteína G que se piensa que no son receptores de quimiocinas, al servir como ejemplos de compuestos que no se unen, o como variantes estructurales de compuestos activos sobre estos receptores que pueden ayudar a definir sitios de interacción

específicos.

## COMBINACIONES

5 Los co-cristales y sales de compuestos de fórmula **1** como se ha descrito anteriormente pueden usarse por sí solos o combinados con otras sustancias activas de fórmula **1** de acuerdo con la invención. Los compuestos de la fórmula general **1** también se pueden combinar opcionalmente con otras sustancias farmacológicamente activas. Éstas incluyen agonistas de receptores  $\beta$ 2-  
10 adrenérgicos (de acción corta y prolongada), anti-colinérgicos (de acción corta y prolongada), esteroides anti-inflamatorios (corticosteroides orales y tópicos), cromoglicato, metilxantina, miméticos de glucocorticoides disociados, inhibidores de PDE3, inhibidores de PDE4, inhibidores de PDE7, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, agonistas de dopamina, antagonistas de PAF, derivados de  
15 Lipoxina A4, moduladores de FPRL1, antagonistas del receptor de LTB4 (BLT1, BLT2), antagonistas del receptor de Histamina H1, antagonistas del receptor de Histamina H4, antagonistas del receptor dual de Histamina H1/H3, inhibidores de la PI3-quinasa, inhibidores de tirosina quinasas no receptoras como por ejemplo LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK o ITK, inhibidores de MAP quinasas como por  
20 ejemplo p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 o SAP, inhibidores de la ruta de señalización de NF- $\kappa$ B como por ejemplo inhibidores de la quinasa IKK2, inhibidores de la iNOS, inhibidores de MRP4, inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos como por ejemplo inhibidores de la 5-Lipooxigenasa (5-LO), inhibidores de cPLA2, inhibidores de la Leucotrieno A4 Hidrolasa o inhibidores de FLAP,  
25 agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antagonistas de CRTH2, moduladores del receptor DP1, antagonistas del receptor de tromboxano, antagonistas de CCR3, antagonistas de CCR<sup>4</sup>, antagonistas de CCR<sup>1</sup>, antagonistas de CCR5, antagonistas de CCR6, antagonistas de CCR7, antagonistas de CCR8, antagonistas de CCR9, antagonistas de CCR30, antagonistas de CXCR<sup>3</sup>,  
30 antagonistas de CXCR<sup>4</sup>, antagonistas de CXCR<sup>2</sup>, antagonistas de CXCR<sup>1</sup>, antagonistas de CXCR5, antagonistas de CXCR6, antagonistas de CX3CR<sup>3</sup>, antagonistas de Neuroquinina (NK1, NK2), moduladores del receptor de Esfingosina 1-Fosfato, inhibidores de la Esfingosina 1-Fosfato liasa, moduladores de receptores de adenosina como por ejemplo agonistas de A2a, moduladores de  
35 receptores purinérgicos como por ejemplo inhibidores de P2X7, activadores de la

Histona Desacetilasa (HDAC), antagonistas de bradicinina (BK1, BK2), inhibidores de TACE, moduladores de PPAR gamma, inhibidores de la Rho-quinasa, inhibidores de la enzima convertidora de interleucina 1-beta (ICE), moduladores del receptor de tipo Toll (TLR), inhibidores de la HMG-CoA reductasa, antagonistas de VLA-4, inhibidores de ICAM-1, agonistas de SHIP, antagonistas del receptor GABA<sub>A</sub>, inhibidores de ENaC, moduladores del receptor de melanocortina (MC1R, MC2R, MC3R, MC4R, MC5R), antagonistas de CGRP, antagonistas de endotelina, antagonistas de TNF $\alpha$ , anticuerpos anti-TNF, anticuerpos anti-GM-CSF, anticuerpos anti-CD46, anticuerpos anti-IL-1, anticuerpos anti-IL-2, anticuerpos anti-IL-4, anticuerpos anti-IL-5, anticuerpos anti-IL-13, anticuerpos anti-IL-4/IL-13, anticuerpos anti-TSLP, anticuerpos anti-OX40, mucorreguladores, agentes inmunoterapéuticos, compuestos contra la inflamación de las vías respiratorias, compuestos contra la tos, inhibidores de VEGF, pero también combinaciones de dos o tres sustancias activas.

Se prefieren betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, inhibidores de CRTH2, inhibidores de 5-LO, antagonistas del receptor de histamina e inhibidores de SYK, pero también combinaciones de dos o más sustancias activas, es decir:

- Betamiméticos con corticosteroides, inhibidores de PDE4, inhibidores de CRTH2 o antagonistas de LTD4,
- Anticolinérgicos con betamiméticos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, inhibidores de CRTH2 o antagonistas de LTD4,
- Corticosteroides con inhibidores de PDE4, inhibidores de CRTH2 o antagonistas de LTD4,
- Inhibidores de PDE4 con inhibidores de CRTH2 o antagonistas de LTD4,
- Inhibidores de CRTH2 con antagonistas de LTD4.

## FORMAS FARMACÉUTICAS

Las preparaciones adecuadas para administrar los co-cristales o sales de compuestos de fórmula 1 incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones y polvos, etc. El contenido del o de los compuestos farmacéuticamente activos debe estar en el intervalo de 0,05 a 90% en peso, preferiblemente de 0,1 a 50% en peso de la composición en su conjunto. Se pueden obtener comprimidos adecuados, por ejemplo, mezclando la(s) sustancia(s)

activa(s) con excipientes conocidos, por ejemplo con diluyentes inertes tales como carbonato cálcico, fosfato cálcico o lactosa, con disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, con aglutinantes tales como almidón o gelatina, con lubricantes tales como estearato magnésico o talco y/o con agentes para retardar la liberación, tales como carboximetilcelulosa, ftalato-acetato de celulosa, o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos también pueden comprender varias capas. Por consiguiente, se pueden preparar comprimidos revestidos, revistiendo los núcleos producidos de manera análoga a los comprimidos, con sustancias normalmente usadas para revestimientos de comprimidos, por ejemplo, colidona o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para conseguir la liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en un cierto número de capas. De forma similar, el recubrimiento de los comprimidos puede consistir en un cierto número de capas para lograr una liberación retardada, usando posiblemente los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos.

Los jarabes o elixires que contienen las sustancias activas o combinaciones de las mismas de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente un edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar y un potenciador del sabor, por ej. un saporífero tal como vainillina o extracto de naranja. También pueden contener adyuvantes de suspensión o espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes tales como, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno o conservantes, tales como p-hidroxibenzoatos.

Las disoluciones se preparan de la manera usual, por ej., con la adición de agentes isotónicos, conservantes, tales como p-hidroxibenzoatos o estabilizantes, tales como sales de metales alcalinos del ácido etilendiaminotetraacético, usando opcionalmente emulsionantes y/o dispersantes, mientras que si se usa agua como diluyente, por ejemplo, se pueden usar opcionalmente disolventes orgánicos como solubilizantes o adyuvantes de disolución y las disoluciones se pueden transferir a viales o ampollas para inyección o a frascos de perfusión.

Las cápsulas que contienen una o más sustancias activas o combinaciones de sustancias activas se pueden preparar, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con vehículos inertes tales como lactosa o sorbitol e introduciéndolas en cápsulas de gelatina.

Se pueden preparar supositorios adecuados, por ejemplo mezclando con

vehículos proporcionados para este propósito, tales como grasas neutras o polietilenglicol o los derivados de los mismos.

Los excipientes que se pueden utilizar incluyen, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como parafinas (por ej.,  
5 fracciones del petróleo), aceites vegetales (por ej., aceite de cacahuate o de sésamo), alcoholes mono- o polifuncionales (por ej., etanol o glicerol), vehículos, tales como, por ejemplo polvos minerales naturales (por ej., caolines, arcillas, talco, tiza), polvos minerales sintéticos (por ej., ácido silícico y silicatos altamente dispersados), azúcares (por ej., azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes  
10 (por ej., lignina, licor de sulfito agotado, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ej., estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y lauril-sulfato sódico).

Para uso oral, los comprimidos pueden contener, obviamente, además de los vehículos especificados, aditivos tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico junto con diferentes sustancias adicionales tales como  
15 almidón, preferiblemente almidón de patata, gelatina y similares. Para producir los comprimidos también se pueden utilizar lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas se pueden combinar con diferentes potenciadores del sabor o  
20 colorantes, además de los excipientes mencionados anteriormente.

Para administrar los co-cristales o sales de compuestos de fórmula 1, se prefiere particularmente de acuerdo con la invención usar preparaciones o formulaciones farmacéuticas que son adecuadas para inhalación. Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles de dosis medida  
25 que contienen agentes propulsores o soluciones inhalables exentas de agentes propulsores. En el alcance de la presente invención, el término disoluciones inhalables sin propulsor también incluye concentrados o disoluciones estériles inhalables listas para el uso. Las formulaciones que se pueden utilizar dentro del alcance de la presente invención se describen con mayor detalle en la siguiente  
30 parte de la memoria descriptiva.

Los polvos inhalables que pueden usarse de acuerdo con la invención pueden contener un co-cristal o sal de 1 por sí sola o en mezcla con excipientes fisiológicamente aceptables adecuados.

Si las sustancias activas 1 están presentes en mezcla con excipientes  
35 fisiológicamente aceptables, se pueden utilizar los siguientes excipientes

fisiológicamente aceptables para preparar estos polvos inhalables de acuerdo con la invención: monosacáridos (por ejemplo glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- y polisacáridos (por ejemplo dextranos), polialcoholes (por ejemplo sorbitol, manitol, xilitol), sales (por ejemplo cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estos excipientes. Preferentemente se usan mono- o disacáridos, aunque se prefiere el uso de lactosa o glucosa, particularmente, pero no exclusivamente, en forma de sus hidratos. Para los fines de la invención, la lactosa es el excipiente particularmente preferido, aunque es más particularmente preferido el monohidrato de lactosa.

10           Dentro del alcance de los polvos inhalables de acuerdo con la invención, los excipientes tienen un tamaño medio de partículas máximo de hasta 250  $\mu\text{m}$ , preferiblemente entre 10 y 150  $\mu\text{m}$ , lo más preferiblemente entre 15 y 80  $\mu\text{m}$ . Algunas veces parece apropiado añadir al excipiente mencionado más arriba fracciones más finas de excipiente con un tamaño medio de partículas de 1 a 9  $\mu\text{m}$ .  
15           Estos excipientes más finos se seleccionan también del grupo de posibles excipientes descritos anteriormente. Finalmente, con el fin de preparar los polvos inhalables de acuerdo con la invención, se añade a la mezcla de excipientes la sustancia activa **1** micronizada, preferiblemente con un tamaño medio de partículas de 0,5 a 10  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente de 1 a 5  $\mu\text{m}$ . Los procedimientos para producir  
20           los polvos inhalables de acuerdo con la invención moliendo y micronizando y, finalmente, mezclando los ingredientes entre sí son conocidos de la técnica anterior.

            Los polvos inhalables de acuerdo con la invención pueden administrarse utilizando inhaladores conocidos de la técnica anterior.

25           Los aerosoles para inhalación que contienen gas propulsor de acuerdo con la invención pueden contener un co-cristal y/o una sal de **1** disuelta en el gas propulsor o en forma dispersada. Los co-cristales y/o sales de **1** pueden incluirse en formulaciones separadas o en una formulación común en la que tanto los co-cristales como las sales de **1** están disueltos, ambos dispersados o en cada caso  
30           sólo un componente está disuelto y el otro está dispersado. Los gases propulsores que se pueden utilizar para preparar los aerosoles de inhalación son conocidos de la técnica anterior. Los gases propulsores adecuados se seleccionan de entre hidrocarburos, tales como n-propano, n-butano o isobutano y halogenohidrocarburos, tales como derivados fluorados de metano, etano, propano,  
35           butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propulsores arriba mencionados se

pueden utilizar por sí mismos o mezclados entre sí. Los gases propulsores particularmente preferidos son derivados de alcano halogenados, seleccionados de TG134a y TG227 y mezclas de los mismos.

Los aerosoles de inhalación accionados con propulsor también pueden  
5 contener otros ingredientes, tales como co-disolventes, estabilizantes, tensioactivos, antioxidantes, lubricantes y ajustadores del pH. Todos estos ingredientes se conocen en la técnica.

Los aerosoles para inhalación accionados con propulsores según la invención mencionados más arriba pueden administrarse utilizando inhaladores  
10 conocidos en la técnica (IDM = inhaladores de dosis medida).

Además, las sustancias activas **1** de acuerdo con la invención pueden administrarse en forma de soluciones y suspensiones inhalables exentas de propulsor. El disolvente utilizado puede ser una solución acuosa o alcohólica, preferiblemente una solución etanólica. El disolvente puede ser agua por sí sola o  
15 una mezcla de agua y etanol. La proporción relativa de etanol, comparada con agua, no está limitada, pero el máximo es preferiblemente de hasta 70 por ciento en volumen, más particularmente de hasta 60 por ciento en volumen y, lo más preferiblemente, de hasta 30 por ciento en volumen. El resto del volumen se completa con agua. Las soluciones o suspensiones que contienen un co-cristal o  
20 sal de **1** se ajustan a un pH de 2 a 7, preferiblemente de 2 a 5, usando ácidos adecuados. El pH puede ajustarse utilizando ácidos seleccionados entre ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos inorgánicos particularmente adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos particularmente  
25 adecuados incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico etc. Los ácidos inorgánicos preferidos son ácidos clorhídrico y sulfúrico. También se pueden usar los ácidos que ya han formado una sal de adición de ácidos con una de las sustancias activas. De los ácidos orgánicos, se  
30 prefieren el ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Si se desea, pueden utilizarse mezclas de los ácidos anteriores, en particular en el caso de los ácidos que tienen otras propiedades además de sus cualidades acidificantes, por ejemplo como saporíferos, antioxidantes o agentes complejantes, tales como, por ejemplo, ácido cítrico o ácido ascórbico. De acuerdo con la invención, se prefiere en  
35 particular el uso de ácido clorhídrico para ajustar el pH.

Si se desea, en estas formulaciones se puede omitir la adición de ácido edético (EDTA) o una de sus sales conocidas, edetato de sodio, en calidad de estabilizante o agente complejante. Otras realizaciones pueden contener este compuesto o estos compuestos. En una realización preferida, el contenido, basado en edetato de sodio, es menor que 100 mg/100 ml, preferiblemente menor que 50 mg/100 ml, más preferiblemente menor que 20 mg/100 ml. Generalmente, se prefieren soluciones inhalables en las cuales el contenido en edetato de sodio es de 0 a 10 mg/100 ml. A las soluciones inhalables exentas de propulsor se pueden añadir co-disolventes y/u otros excipientes. Los co-disolventes preferidos son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo, alcoholes - en particular alcohol isopropílico, glicoles - en particular propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter, glicerol, alcoholes polioxietilénicos y ésteres de polioxietileno de ácidos grasos. Los términos excipientes y aditivos en este contexto significan cualquier sustancia farmacológicamente aceptable que no sea una sustancia activa, pero que se pueda formular con la sustancia o sustancias activas en el disolvente fisiológicamente adecuado con el fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de sustancia activa. Preferiblemente, estas sustancias no tienen un efecto farmacológico o, respecto a la terapia deseada, no tienen un efecto farmacológico apreciable o al menos no deseable. Los excipientes y aditivos incluyen, por ejemplo, tensioactivos tales como lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitán, tales como polisorbatos, polivinilpirrolidona, otros estabilizantes, agentes complejantes, antioxidantes y/o conservantes que garantizan o prolongan la vida útil de la formulación farmacéutica final, saporíferos, vitaminas y/o otros aditivos conocidos en la técnica. Los aditivos también incluyen sales farmacológicamente aceptables tales como cloruro sódico como agentes isotónicos.

Los excipientes preferidos incluyen antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico con la condición de que éste no se haya utilizado previamente para ajustar el pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas y provitaminas similares que se encuentran en el cuerpo humano.

Pueden utilizarse conservantes para proteger la formulación frente a la contaminación con patógenos. Los conservantes adecuados son aquellos que son conocidos en la técnica, en particular cloruro de cetil-piridinio, cloruro de benzalconio o ácido benzoico o benzoatos tales como benzoato sódico en la concentración conocida de la técnica anterior. Los conservantes mencionados más

arriba están presentes preferiblemente en concentraciones de hasta 50 mg/100 ml, más preferiblemente entre 5 y 20 mg/100 ml.

Las formulaciones preferidas contienen, además del disolvente, agua y el co-cristal o sal de **1**, sólo cloruro de benzalconio y edetato de sodio. En otra  
5 realización preferida, no está presente el edetato de sodio.

La dosificación de los compuestos de acuerdo con la invención depende, naturalmente, en gran medida del método de administración y de la afección que se esté tratando. Cuando se administran por inhalación, los compuestos de la fórmula **1** se caracterizan por una alta potencia, incluso con dosis en el intervalo de µg. Los  
10 co-cristales o sales de compuestos de fórmula **1** también pueden usarse de forma eficaz por encima del intervalo de µg anterior. Entonces, la dosificación puede estar en el intervalo de gramos, por ejemplo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a las formulaciones farmacéuticas arriba mencionadas como tales, que se caracterizan por contener un  
15 co-cristal o sal de un compuesto de fórmula **1**, particularmente las formulaciones farmacéuticas arriba mencionadas que se pueden administrar por inhalación.

Los siguientes ejemplos de formulaciones ilustran la presente invención sin limitar su alcance:

## 20 EJEMPLOS DE FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

|    |                                          |
|----|------------------------------------------|
| A) | <u>Comprimidos</u> <u>por comprimido</u> |
|    | sustancia activa <b>1</b> 100 mg         |
|    | lactosa 140 mg                           |
| 25 | almidón de maíz 240 mg                   |
|    | polivinilpirrolidona 15 mg               |
|    | estearato de magnesio 5 mg               |
|    | <hr/> 500 mg                             |

30 Se mezclan entre sí la sustancia activa finamente molida, lactosa y parte del almidón de maíz. La mezcla se tamiza, después se humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. Los gránulos, el almidón de maíz restante y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan entre sí. La mezcla se comprime en comprimidos de forma y tamaño  
35 adecuados.

|    |    |                               |                       |
|----|----|-------------------------------|-----------------------|
| 5  | B) | <u>Comprimidos</u>            | <u>por comprimido</u> |
|    |    | sustancia activa 1            | 80 mg                 |
|    |    | lactosa                       | 55 mg                 |
|    |    | almidón de maíz               | 190 mg                |
|    |    | celulosa microcristalina      | 35 mg                 |
|    |    | polivinilpirrolidona          | 15 mg                 |
|    |    | carboximetil-almidón de sodio | 23 mg                 |
| 10 |    | estearato de magnesio         | 2 mg                  |
|    |    |                               | <hr/>                 |
|    |    |                               | 400 mg                |

Se mezclan entre sí la sustancia activa finamente molida, parte del almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona, la mezcla se tamiza y se elabora con el resto del almidón de maíz y agua para formar un granulado que se deseca y se tamiza. Se añaden el carboximetil almidón sódico y el estearato de magnesio y se mezclan y la mezcla se comprime para formar comprimidos de un tamaño adecuado.

|    |    |                            |       |
|----|----|----------------------------|-------|
| 20 | C) | <u>Solución en ampolla</u> |       |
|    |    | sustancia activa 1         | 50 mg |
|    |    | cloruro sódico             | 50 mg |
|    |    | agua para iny.             | 5 ml  |

La sustancia activa se disuelve en agua a su propio pH o bien, opcionalmente, de pH 5,5 a 6,5 y se añade cloruro de sodio para hacer isotónica la solución. La solución resultante se filtra para separar los pirógenos y el filtrado se transfiere en condiciones asépticas a ampollas que luego se esterilizan y se sellan en caliente. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de sustancia activa.

|    |    |                            |           |
|----|----|----------------------------|-----------|
| 30 | D) | <u>Aerosol dosificador</u> |           |
|    |    | sustancia activa 1         | 0,005     |
|    |    | trioleato de sorbitán      | 0,1       |
|    |    | monofluorotriclorometano y |           |
| 35 |    | TG134a: TG227 2:1          | hasta 100 |

La suspensión se transfiere a un recipiente de aerosol convencional con válvula dosificadora. Preferiblemente, en cada actuación se liberan 50 µl de suspensión. La sustancia activa también se puede liberar en dosis mayores, si se desea (por ejemplo 0,02% en peso).

|    |    |                                  |              |
|----|----|----------------------------------|--------------|
|    | E) | <u>Soluciones (en mg/100 ml)</u> |              |
|    |    | sustancia activa 1               | 333,3 mg     |
|    |    | cloruro de benzalconio           | 10,0 mg      |
| 10 |    | EDTA                             | 50,0 mg      |
|    |    | HCl (1 N)                        | hasta pH 2,4 |

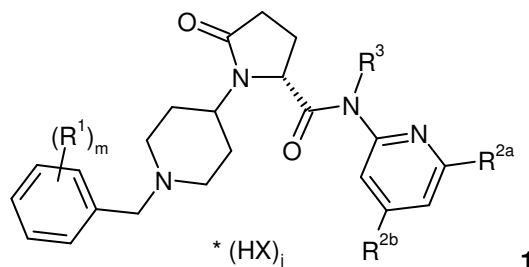
Esta solución se puede preparar de la manera habitual.

|    |    |                        |             |
|----|----|------------------------|-------------|
| 15 | F) | <u>Polvo inhalable</u> |             |
|    |    | sustancia activa 1     | 12 µg       |
|    |    | monohidrato de lactosa | hasta 25 mg |

El polvo inhalable se prepara de la manera habitual mezclando los ingredientes individuales.

## REIVINDICACIONES

1. Co-cristales de compuestos de fórmula **1**



en la que

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno;

m es 1, 2 ó 3;

cada uno de R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>,

10 alquenilo C<sub>1-6</sub>, alquinilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, COO-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CONR<sup>2b.1</sup>R<sup>2b.2</sup>, halógeno;

R<sup>2b.1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>0-4</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2b.2</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>;

15 o R<sup>2b.1</sup> y R<sup>2b.2</sup> juntos son un grupo alquilenilo C<sub>3-6</sub> que forma con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, donde opcionalmente un átomo de carbono o el anillo está reemplazado por un átomo de oxígeno;

R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>;

20 X es un anión seleccionado entre el grupo que consiste en cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, benzoato, citrato, salicilato, fumarato, tartrato, dibenzoiltartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluenosulfonato;

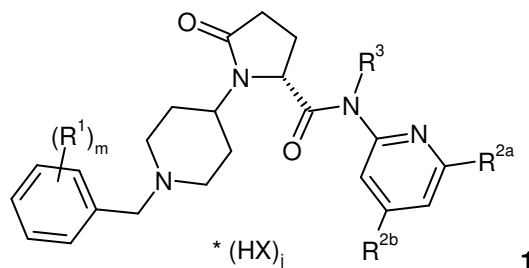
j es 0, 0,5, 1, 1,5 ó 2;

25 con un agente de formación de co-cristales seleccionado entre el grupo que consiste en ácido prótico, ácido hipúrico, ácido L-pirolglutámico, ácido D-pirolglutámico, ácido nicotínico, ácido L-(+)-ascórbico, sacarina, piperazina, ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido mícico (galactárico), ácido pamoico (embónico), ácido esteárico, ácido cólico, ácido desoxicólico, nicotinamida, isonicotinamida, succinamida, uracilo, L-lisina, L-prolina, D-valina, L-arginina, glicina.

- 30 2. Co-cristales de compuestos de fórmula **1** de acuerdo con la reivindicación 1,

- en donde
- R<sup>2a</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>1-6</sub>, alquinilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CONR<sup>2a.1</sup>R<sup>2a.2</sup>;
- R<sup>2a.1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>;
- 5 R<sup>2a.2</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>;
- R<sup>2b</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>1-6</sub>, alquinilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, COO-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CONR<sup>2b.1</sup>R<sup>2b.2</sup>, halógeno;
- R<sup>2b.1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>0-4</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>;
- R<sup>2b.2</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>;
- 10 o R<sup>2b.1</sup> y R<sup>2b.2</sup> juntos son un grupo alquilenos C<sub>3-6</sub> que forma con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, donde opcionalmente un átomo de carbono o el anillo está reemplazado por un átomo de oxígeno.
3. Co-cristales de compuestos de fórmula **1** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde
- 15 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno;
- m es 1 ó 2;
- R<sup>2a</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>;
- R<sup>2b</sup> es H, CONR<sup>2b.1</sup>R<sup>2b.2</sup>;
- 20 R<sup>2b.1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>0-4</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>;
- R<sup>2b.2</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>;
- o R<sup>2b.1</sup> y R<sup>2b.2</sup> juntos son un grupo alquilenos C<sub>3-6</sub> que forma con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, donde opcionalmente un átomo de carbono o el anillo está reemplazado por un átomo de oxígeno;
- 25 R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>;
- X es un anión seleccionado entre el grupo que consiste en cloruro o dibenzoiltartrato;
- j es 1 ó 2.
4. Co-cristales de compuestos de fórmula **1** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde
- R<sup>2a</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>;
- R<sup>2b</sup> es H, CONR<sup>2b.1</sup>R<sup>2b.2</sup>;
- R<sup>2b.1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;
- 35 R<sup>2b.2</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>.

5. Co-cristales de compuestos de fórmula **1** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde
  - $R^{2a}$  es H, alquilo  $C_{1-4}$ ;
  - $R^{2b}$  es H,  $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ;
  - 5  $R^{2b.1}$  es alquil  $C_{0-4}$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ;
  - $R^{2b.2}$  es H, alquilo  $C_{1-4}$ .
6. Co-cristales de compuestos de fórmula **1** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde
  - 10  $R^{2a}$  es H, alquilo  $C_{1-4}$ ;
  - $R^{2b}$  es H,  $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ;
  - $R^{2b.1}$  es haloalquilo  $C_{1-4}$ ;
  - $R^{2b.2}$  es H, alquilo  $C_{1-4}$ .
7. Co-cristales de compuestos de fórmula **1** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde  $R^{2b.1}$  y  $R^{2b.2}$  juntos son un grupo alquileo  $C_{3-6}$  que forma con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, donde opcionalmente un átomo de carbono o el anillo está reemplazado por un átomo de oxígeno.
8. Co-cristales de compuestos de fórmula **1** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el agente de formación de co-cristales se selecciona entre el grupo que consiste en ácido ascórbico, ácido múico, ácido pámico, succinamida, ácido nicotínico, nicotinamida, isonicotinamida, l-lisina, l-prolina, o hidratos o clorhidratos de los mismos.
9. Sales de compuestos de fórmula **1**,



- en donde  $R^1$ ,  $m$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$  se definen como en una de las reivindicaciones 1 a 8 y
- 30 X es un anión seleccionado entre el grupo que consiste en cloruro, bromuro,

yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, benzoato, citrato, salicilato, fumarato, tartrato, dibenzoiltartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluenosulfonato;

j es 0, 0,5, 1, 1,5 ó 2.

5

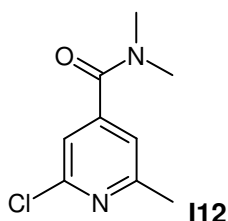
10. Sales de compuestos de fórmula **1**, en donde  $R^1$ , m,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$  se definen como en una de las reivindicaciones 1 a 8 y

X es un anión seleccionado entre el grupo que consiste en cloruro o dibenzoiltartrato;

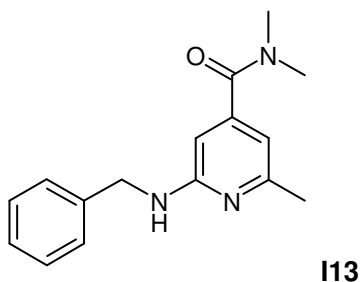
10 j es 1 ó 2.

11. Sales de acuerdo con la reivindicación 9 ó 10, usadas para la fabricación de un co-cristal de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8.

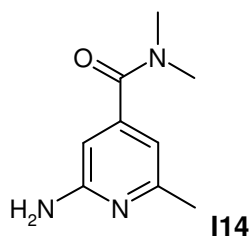
15 12. Compuestos de fórmula **I12** para la fabricación de un co-cristal o una sal de fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11.



20 13. Compuestos de fórmula **I13** para la fabricación de un co-cristal o una sal de fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11.

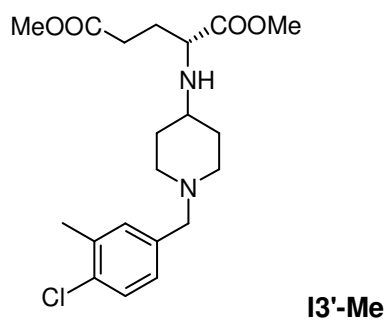


14. Compuestos de fórmula **I14** para la fabricación de un co-cristal o una sal de fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11.



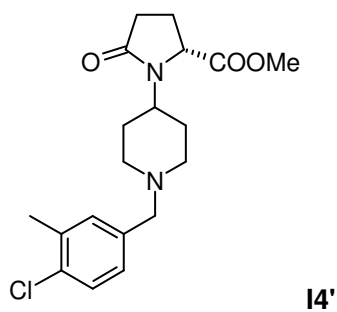
15. Compuestos de fórmula **I3'-Me** para la fabricación de un co-cristal o una sal de fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11.

5

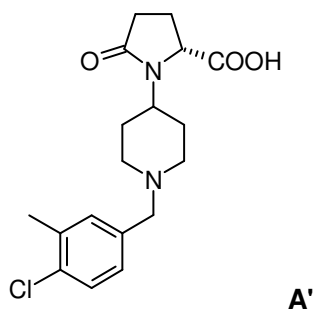


16. Compuestos de fórmula **I4'** para la fabricación de un co-cristal o una sal de fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11.

10



17. Compuestos de fórmula **A'** para la fabricación de un co-cristal o una sal de fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11.



**A'**

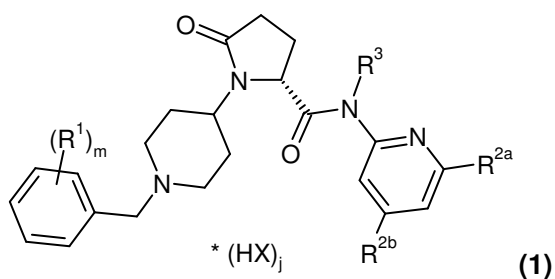
18. Una composición farmacéutica que comprende al menos un co-cristal o sal de un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
19. Un co-cristal o sal de un compuesto de fórmula 1, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, como un medicamento.
20. Uso de un co-cristal o sal de un compuesto de fórmula 1, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, para la prevención o tratamiento de una gran diversidad de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas e inmunorreguladoras, incluyendo asma y enfermedades alérgicas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infección por microbios patógenos (incluyendo virus), patologías autoinmunes tales como la artritis reumatoide y aterosclerosis así como degeneración macular asociada a la edad (AMD), retinopatía diabética y edema macular diabético.

## RESUMEN

### CO-CRISTALES Y SALES DE INHIBIDORES DE CCR3

5

Esta invención se refiere a co-cristales y sales de inhibidores de CCR3 de fórmula (1),



a composiciones farmacéuticas que los contienen y a métodos de uso de los  
 10 mismos como agentes para el tratamiento y/o prevención de enfermedades  
 relacionadas con el receptor CCR3.

# PATENT COOPERATION TREATY

# PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                             |                                                                                                                  |                                                                      |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br><br>P01 - 2667/W01 | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br><small>see Form PCT/ISA/220<br/>as well as, where applicable, item 5 below.</small> |                                                                      |
| International application No.<br><br>PCT/EP2011/067437      | International filing date ( <i>day/month/year</i> )<br><br>06/10/2011                                            | (Earliest) Priority Date ( <i>day/month/year</i> )<br><br>07/10/2010 |
| Applicant<br><br>BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH    |                                                                                                                  |                                                                      |

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

**1. Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_
- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/067437

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/14 C07D211/58 C07D213/81 C07D401/04 A61K31/454  
A61P31/00

ADD.

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                       | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X,P       | WO 2010/115836 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; GRUNDL MARC [DE]; DOLLINGER HORST [DE];) 14 October 2010 (2010-10-14)  | 9-20                  |
| A,P       | page 85, line 20 - line 26; claims; examples 40,87,135,213; compounds A1,I4                                              | 1-8                   |
|           | page 46, paragraph 2 - page 47, paragraph 1                                                                              |                       |
|           | -----                                                                                                                    |                       |
| A         | WO 2007/116313 A2 (PFIZER LTD [GB]; BARBER CHRISTOPHER GORDON [GB]; FENWICK DAVID ROY [GB]) 18 October 2007 (2007-10-18) | 1-20                  |
|           | page 5, paragraph 2; claims 1,21                                                                                         |                       |
|           | -----                                                                                                                    |                       |
|           | -/-                                                                                                                      |                       |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 January 2012

Date of mailing of the international search report

23/01/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Härtinger, Stefan

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/067437

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Relevant to claim No. |
| A                                                    | <p>TING P C ET AL: "The synthesis of substituted bipiperidine amide compounds as CCR3 antagonists", BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 15, no. 5, 1 March 2005 (2005-03-01), pages 1375-1378, XP025314524, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2005.01.016 [retrieved on 2005-03-01] table 3; compound 14</p> <p>-----</p> | 1-20                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/067437

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2010115836 A1                          | 14-10-2010          | AR 076228 A1               | 26-05-2011          |
|                                           |                     | AU 2010233849 A1           | 18-08-2011          |
|                                           |                     | CA 2753151 A1              | 14-10-2010          |
|                                           |                     | TW 201103901 A             | 01-02-2011          |
|                                           |                     | US 2010261687 A1           | 14-10-2010          |
|                                           |                     | UY 32547 A                 | 30-11-2010          |
|                                           |                     | WO 2010115836 A1           | 14-10-2010          |
| -----                                     |                     |                            |                     |
| WO 2007116313 A2                          | 18-10-2007          | CA 2647448 A1              | 18-10-2007          |
|                                           |                     | EP 2059515 A2              | 20-05-2009          |
|                                           |                     | JP 2009533416 A            | 17-09-2009          |
|                                           |                     | US 2009124636 A1           | 14-05-2009          |
|                                           |                     | WO 2007116313 A2           | 18-10-2007          |
| -----                                     |                     |                            |                     |