

OPS.



Nov
26F

QF

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Organización y
Digitalización CSA Ltda



PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-11530

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: CICLOBUTEN-1,2-DIONAS 3,4-DI-SUSTITUIDAS COMO LIGANDOS
DE RECEPTORES DE QUIMIOCINAS CX

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION and PHARMACOEPIA, INC.

DIRECCIÓN: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A. y
3000 Eastpark Boulevard, Cranbury, New Jersey 08512 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 06 de febrero de 2009

99/

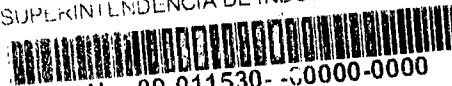
P2009/000001

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-011530-00000-0000

Fecha 2009-02-06 16:19:59
Ira 11 PATENTILYII
Act 411 PRLESLNIACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 251

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000001

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: **SCHERING CORPORATION AND PHARMACOPEIA, INC.**

Dirección: 2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A. y 3000
Eastpark Boulevard, Cranbury, New Jersey
08512 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **CARLOS R. OLARTE**

Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle
100 No. 8A-37 Piso 10.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 79.782.747 Btá
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/US2007/015671 Fecha Julio 5, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/005570 Fecha Enero 10, 2008

6

Título (54) **CICLOBUTEN-1,2-DIONAS 3,4-DI-SUSTITUIDAS COMO LIGANDOS DE RECEPTORES DE QUIMIOCINAS CXC**

Clasificación Internacional (51) C07D 307/52, A61K 31/341, A61K 31/40,
A61P 29/00, A61P 35/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Julio 7, 2006

(31) Número de Solicitud

60/819.541

9

Comprobante de pago No. 09-

Fecha Febrero de 2009



ANEXOS

2



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. Adjunto copia simple ver expediente No. 07059.189



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



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



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



Otros. Búsqueda Internacional

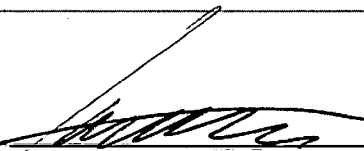


FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

3

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2007/015671

Jianhua CHAO,
93 Lakeview Court, Pompton Lakes
New Jersey 07442
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

Michael F. CZARNIECKI,
30 Gildersleeve Place, Watchung
New Jersey 07069
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estados Unidos de América

Zhenmin HE,
288 FuTe ZhongLu, WaiGaoQiao Free Trade Zone
Shanghai 200121
China
Nacionalidad: China

Gaifa LAI,
14 Wexford Drive, Monmouth Junction
New Jersey 08852
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estados Unidos de América

James Robert MERRITT,
14 Gloucester Lane, Ewing
New Jersey 08618
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estados Unidos de América

4
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-011530- -00000-0000

Fecha 2009-02-06 16:19:59 Dep. 2020 NUECLACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 251

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 9,902
FECHA : FEBRERO 6 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105276275	06/02/2009	3,931,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-011530- -00000-0000

Fecha: 2009-02-06 16:19:59 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 251

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 9,903
FECHA : FEBRERO 6 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105276275	06/02/2009	3,931,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
105	50005-01-01	SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL
			TOTAL : \$ 2,625,000.00

DOS MILLONES SEISCIENTOS VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del
Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

SCHERING CORPORATION

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento Público
2. ha sido firmado por Marguerite La Corte
3. Quien ejerce funciones de Notario público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello de Marguerite La Corte Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 29 de agosto 2003
7. Por John E. McCormac Contador Publico- Tesorero de Nueva Jersey
8. No. A 180345
9. Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma legible de John M.

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español otorgado en Kenilworth, Nueva Jersey, Estados Unidos, el 7 de agosto de 2003 y firmado por Edward H. Mazer - Director Juridico senior.

CERTIFICADO NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, fechado el 7 de agosto, 2003 certificando las funciones de Edward H. Mazer - Director Juridico senior, de Schering Corporation.

Las certificaciones anteriores se basan en el Poder de representación fechado el 4 noviembre de 2002.

Sello: Marguerite La Corte- Notario público,
Estado de Nueva Jersey
Su comisión vence el 7 de octubre de 2003.
Sello en alto relieve del Notario Público

Es traducción fiel del inglés, con
confrontación. Bogotá 5 septiembre, 2003.

copia archivo, para
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

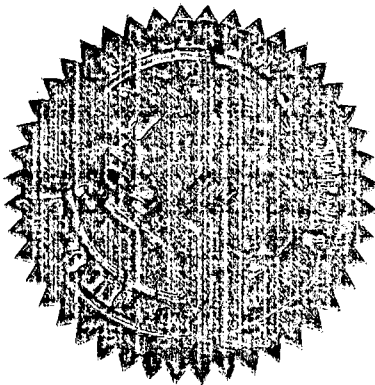
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A180345
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,
SCHERING CORPORATION

domiciled in

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0532, U.S.A.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

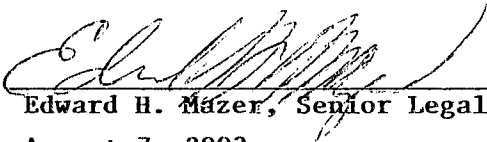
El suscrito,

domiciliado en

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0532, U.S.A.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Edward H. Mazer, Senior Legal Director

Date/Fecha:

August 7, 2003

City/Country/Ciudad/Pais: Kenilworth, New Jersey, U.S.A.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date, **August 7, 2003**

The undersigned Notary Public certifies:

1. That **Edward H. Mazer**

of legal age and domiciled in

119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as **Senior Legal Director of SCHERING CORPORATION**

3. That **SCHERING CORPORATION**

having its principal place of business located in

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Power of Attorney, dated November 4, 2002.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

4. Que

con sede principal ubicada en

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

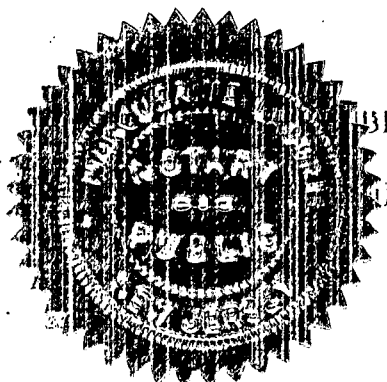
PUBLIC (Signature):

Marguerite La Corte

Marguerite La Corte

Notary Public of New Jersey

My Commission Expires October 7, 2003



Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

PODER DE REPRESENTACIÓN DE PHARMACOPEIA, INC.

PHARMACOPEIA, INC, una compañía con oficinas principales en el número 300 Eastpark Boulevard, por el presente otorga a Carlos R. Olarte y a Ana María Frieri, poder relacionado con patentes, modelos de utilidad y diseños industriales.

Firmado /cargo: Michael G. Lenahan, Vicepresidente Ejecutivo y Asesor General el 17 de septiembre de 2003.

Ciudad, país: Cranbury, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

Este poder de representación es nuestra autorización para presentar una solicitud de patente titulada:

"3,4- Di-sustituido Ciclobuteno-1,2- Diones como CXC antagonistas receptores de chemokina"

("3,4- Di-substituted Cyclobutene-1,2- Diones as CXC chemokine receptor antagonists)."

CERTIFICACION NOTARIAL

El 17 de septiembre de 2003 la suscrita notaria Salma Cuadrado certifica que:
1. Michael G. Lenahan, de Pharmacoepia, Inc. mayor y domiciliada en el Estado de Nueva Jersey, Estados Unidos, firmó el documento anterior

2 en su caracter de Vicepresidente Ejecutivo/Asesor General de Pharmacoepia, Inc.

3- Pharmacoepia, Inc. tiene sede principal en el no. 3000 Eastpark Boulevard Cranburry, Nueva Jersey, 08512, Estados Unidos.

4. El otorgante y tiene la capacidad legal para firmar el instrumento.

5. El otorgante firmó el instrumento anterior basado en los siguientes documentos: Este poder de representación es nuestra autorización para presentar una solicitud de patente titulada:

"3,4- Di-sustituido Ciclobuteno-1,2- Diones como CXC antagonistas receptores de chemokina"

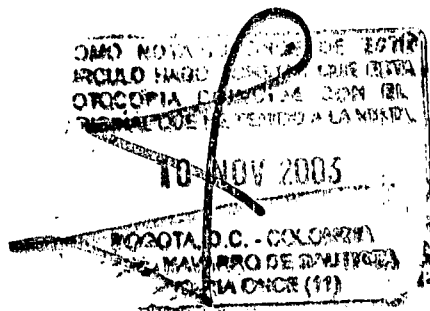
("3,4- Di-substituted Cyclobutene-1,2- Diones as CXC chemokine receptor antagonists)."

Firma de la Notaria Salma Cuadrado-

Sello en alto relieve y otro azul de Salma Cuadrado - notario público de Nueva Jersey. Sus funciones vencen el junio __- 200_- ilegible. Sello en alto relieve

Es traducción del inglés con copia para la traductora. Bogotá, octubre 28- 2003

Marlén Neira Castro
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

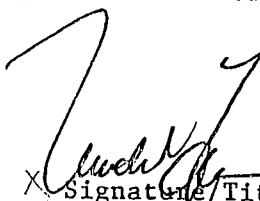
www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned, Michael G. Lenahan of
PHARMACOPEIA, INC.

domiciled in
3000 Eastpark Boulevard
Cranbury, New Jersey, 08512
U.S.A.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.



X Signature/Title: Michael G. Lenahan, Executive Vice President and General Cou
X Date/Fecha: September 17, 2003

X City/Country/Ciudad, País: Cranbury, New Jersey, USA

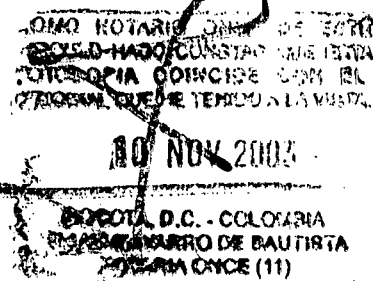
THIS POWER OF ATTORNEY IS OUR
AUTHORIZATION TO FILE A PATENT APPLICATION
ENTITLED: "3,4-DI-SUBSTITUTED CYCLOBUTENE-1,2-DIONES AS CXC CHEMOKINE
RECEPTOR ANTAGONISTS"

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date, September 17, 2003,

The undersigned Notary Public certifies:
Michael G. Lenahan of

1. That PHARMACOPEIA, INC.

of legal age and domiciled in the state
of New Jersey, U.S.A.,
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive VP and Gen. Counsel
of Pharmacoepia, Inc.

3. That PHARMACOPEIA, INC.
having its principal place of business located in
3000 Eastpark Boulevard Cranbury,
New Jersey, 08512, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

THIS POWER OF ATTORNEY IS OUR
AUTHORIZATION TO FILE A PATENT APPLICATION
ENTITLED: "3,4-DI-SUBSTITUTED CYCLOBUTENE-1,2-DIONES AS CXC CHEMOKINE
RECEPTOR ANTAGONISTS"

X NOTARY PUBLIC (Signature):

X SEAL (optional)

Salma Cuadrado

SALMA CUADRADO
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Jan 13, 2006

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

COMO NOTARIO PUBLICO DE ESTE
ESTADO DEBO CONSTAR QUE ESTA
COPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.

10/NOV-2003

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
BOGOTANO DE BAUTISTA
BOGOTANO ONCE (11)

P2009100001

13

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 January 2008 (10.01.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/005570 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 307/52 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

(74) Agent: JEANETTE, Henry, C.; Schering-Plough Corporation, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2007/015671

(22) International Filing Date: 5 July 2007 (05.07.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/819,541 7 July 2006 (07.07.2006) US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicants (for all designated States except US): SCHERING CORPORATION [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US). PHARMACOPEDIA, INC. [US/US]; 3000 Eastpark Boulevard, Cranbury, New Jersey 08512 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHAO, Jianhua [CN/US]; 93 Lakeview Court, Pompton Lakes, New Jersey 07442 (US). CZARNIECKI, Michael, F. [US/US]; 30 Gildersleeve Place, Watchung, New Jersey 07069 (US). HE, Zhenmin [CN/CN]; 288 FuTe ZhongLu, WaiGao-Qiao Free Trade Zone, Shanghai 200121 (CN). LAI, Gaifa [US/US]; 14 Wexford Drive, Monmouth Junction, New Jersey 08852 (US). MERRITT, James, Robert [US/US]; 14 Gloucester Lane, Ewing, New Jersey 08618 (US).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 3,4-DI-SUBSTITUTED CYCLOBUTENE-1,2-DIONES AS CXC-CHEMOKINE RECEPTOR LIGANDS

(57) Abstract: Disclosed are novel cyclobutenedione Compounds comprising a cyclobutenedione ring, a substituted phenyl ring, and a -CH(C₂H₅)-furan moiety. The phenyl ring and the -CH(C₂H₅)-furan moiety are each bound to the cyclobutenedione ring through a -NH- moiety. Also disclosed are uses of Compounds for the manufacture of a medicament for treating chemokine mediated diseases (e.g., cancer, COPD, acute and chronic inflammatory disorders, psoriasis, cystic fibrosis, and asthma).



WO 2008/005570 A1

3,4-DI-SUBSTITUTED CYCLOBUTENE-1,2-DIONES
AS CXC-CHEMOKINE RECEPTOR LIGANDS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to novel substituted cyclobutenedione compounds, pharmaceutical compositions containing the compounds, and the use of the compounds and formulations in treating CXC chemokine-mediated diseases.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Chemokines are chemotactic cytokines that are released by a wide variety of cells to attract macrophages, T-cells, eosinophils, basophils, neutrophils and endothelial cells to sites of inflammation and tumor growth. There are two main classes of chemokines, the CXC-chemokines and the CC- chemokines. The class depends on whether the first two cysteines are separated by a single amino acid (CXC-chemokines) or are adjacent (CC-chemokines). The CXC-chemokines include interleukin-8 (IL-8), neutrophil-activating protein-1 (NAP-1), neutrophil-activating protein-2 (NAP-2), GRO α , GRO β , GRO γ , ENA-78, GCP-2, IP-10, MIG and PF4. CC chemokines include RANTES, MIP -1 α , MIP-2 β , monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), MCP-2, MCP-3 and eotaxin. Individual members of the chemokine families are known to be bound by at least one chemokine receptor, with CXC-chemokines generally bound by members of the CXCR class of receptors, and CC-chemokines by members of the CCR class of receptors. For example, IL-8 is bound by the CXCR-1 and CXCR-2 receptors.

Since CXC-chemokines promote the accumulation and activation of neutrophils, these chemokines have been implicated in a wide range of acute and chronic inflammatory disorders including psoriasis and rheumatoid arthritis. Baggiolini et al., FEBS Lett. 307, 97 (1992); Miller et al., Crit. Rev. Immunol. 12, 17 (1992); Oppenheim et al., Annu. Rev. Immunol. 9, 617 (1991); Seitz et al., J. Clin. Invest. 87,

15

463 (1991); Miller et al., *Am. Rev. Respir. Dis.* 146, 427 (1992); Donnelly et al., *Lancet* 341, 643 (1993).

ELRCXC chemokines including IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2, and ENA-78 (Strieter et al. 1995 *JBC* 270 p. 27348-57) have also been implicated in the
5 induction of tumor angiogenesis (new blood vessel growth). All of these chemokines are believed to exert their actions by binding to the 7 transmembrane G-protein coupled receptor CXCR2 (also known as IL-8RB), while IL-8 also binds CXCR1 (also known as IL-8RA). Thus, their angiogenic activity is due to their binding to and activation of CXCR2, and possible CXCR1 for IL-8, expressed on the surface of
10 vascular endothelial cells (ECs) in surrounding vessels.

Many different types of tumors have been shown to produce ELRCXC chemokines and their production has been correlated with a more aggressive phenotype (Inoue et al. 2000 *Clin Cancer Res* 6 p. 2104-2119) and poor prognosis (Yoneda et al. 1998 *J Nat Cancer Inst* 90 p. 447-454). Chemokines are potent
15 chemotactic factors and the ELRCXC chemokines have been shown to induce EC chemotaxis. Thus, these chemokines probably induce chemotaxis of endothelial cells toward their site of production in the tumor. This may be a critical step in the induction of angiogenesis by the tumor. Inhibitors of CXCR2 or dual inhibitors of CXCR2 and CXCR1 will inhibit the angiogenic activity of the ELRCXC chemokines and therefore
20 block the growth of the tumor. This anti-tumor activity has been demonstrated for antibodies to IL-8 (Arenberg et al. 1996 *J Clin Invest* 97 p. 2792-2802), ENA-78 (Arenberg et al. 1998 *J Clin Invest* 102 p. 465-72), and GRO α (Haghnegahdar et al. *J. Leukoc Biology* 2000 67 p. 53-62).

Many tumor cells have also been shown to express CXCR2 and thus tumor
25 cells may also stimulate their own growth when they secrete ELRCXC chemokines. Thus, along with decreasing angiogenesis, inhibitors of CXCR2 may directly inhibit the growth of tumor cells.

Hence, the CXC-chemokine receptors represent promising targets for the development of novel anti-inflammatory and anti-tumor agents.

30 There remains a need for compounds that are capable of modulating activity at CXC-chemokine receptors. For example, conditions associated with an increase in IL-8 production (which is responsible for chemotaxis of neutrophil and T-cell subsets

into the inflammatory site and growth of tumors) would benefit by compounds that are inhibitors of IL-8 receptor binding.

SUMMARY OF THE INVENTION

5 This invention provides compounds selected from the group consisting of the compounds of formulas 1 to 18 (as defined below).

This invention also provides pharmaceutically acceptable salts of the compounds selected from the group consisting of the compounds of formulas 1 to 18.

10 This invention also provides pharmaceutically acceptable esters of the compounds selected from the group consisting of the compounds of formulas 1 to 18.

This invention also provides solvates of the compounds selected from the group consisting of the compounds of formulas 1 to 18.

15 This invention also provides solvates of the compounds selected from the group consisting of the compounds of formulas 1 to 18, wherein said solvate is a hydrate (e.g., a monohydrate).

This invention also provides a method of treating, or inhibiting, a chemokine mediated disease in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient an effective amount of at least one (e.g., 1, 2 or 3, or 1 or 2, or 1) compound selected from the group consisting of the compounds of formulas 1 to 18, the pharmaceutically acceptable salts thereof, the pharmaceutically acceptable esters thereof, and the solvates thereof.

20 This invention also provides a method of treating, or inhibiting, a chemokine mediated disease in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient an effective amount a compound selected from the group consisting of the compounds of formulas 1 to 18, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable ester thereof, and a solvate thereof.

25 This invention also provides a method of treating, or inhibiting, a chemokine mediated disease in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient an effective amount of at least one (e.g., 1, 2 or 3, or 1 or 2, or 1) compound selected from the group consisting of the compounds of formulas 1 to 18.

30 This invention also provides a method of treating, or inhibiting, a chemokine mediated disease in a patient in need of such treatment comprising administering to

said patient an effective amount a compound selected from the group consisting of the compounds of formulas 1 to 18.

This invention also provides a method of treating, or inhibiting, a chemokine mediated disease in a patient in need of such treatment comprising administering to
5 said patient an effective amount of a pharmaceutically acceptable salt of at least one (e.g., 1, 2 or 3, or 1 or 2, or 1) compound selected from the group consisting of the compounds of formulas 1 to 18.

This invention also provides a method of treating, or inhibiting, a chemokine mediated disease in a patient in need of such treatment comprising administering to
10 said patient an effective amount a pharmaceutically acceptable salt of a compound selected from the group consisting of the compounds of formulas 1 to 18.

This invention also provides a method of treating, or inhibiting, a chemokine mediated disease in a patient in need of such treatment comprising administering to
15 said patient an effective amount of a pharmaceutically acceptable ester of at least one (e.g., 1, 2 or 3, or 1 or 2, or 1) compound selected from the group consisting of the compounds of formulas 1 to 18.

This invention also provides a method of treating, or inhibiting, a chemokine mediated disease in a patient in need of such treatment comprising administering to
20 said patient an effective amount a pharmaceutically acceptable ester of a compound selected from the group consisting of the compounds of formulas 1 to 18.

This invention also provides a method of treating, or inhibiting, a chemokine mediated disease in a patient in need of such treatment comprising administering to
25 said patient an effective amount of a solvate of at least one (e.g., 1, 2 or 3, or 1 or 2, or 1) compound selected from the group consisting of the compounds of formulas 1 to 18.

This invention also provides a method of treating, or inhibiting, a chemokine mediated disease in a patient in need of such treatment comprising administering to
said patient an effective amount a solvate of a compound selected from the group consisting of the compounds of formulas 1 to 18.

30 This invention also provides any one of the above methods of treating or inhibiting a chemokine mediated disease wherein the compound, pharmaceutically acceptable salt thereof, pharmaceutically acceptable ester thereof, or solvate thereof, is administered in combination (e.g., consecutively or sequentially) with one or more



drugs, agents or therapeutics useful for the treatment of chemokine mediated diseases.

This invention also provides any one of the above methods of treating a chemokine mediated disease wherein said disease is cancer.

5 This invention also provides any one of the above methods of treating a chemokine mediated disease wherein said disease is cancer, and said compound (or salt thereof, or ester thereof, or solvate thereof) is administered concurrently or sequentially with: (a) a microtubule affecting agent, or (b) an antineoplastic agent, or (c) an anti-angiogenesis agent, or (d) a VEGF receptor kinase inhibitor, or (e) 10 antibodies against the VEGF receptor, or (f) interferon, and/or (g) radiation.

This invention also provides any one of the above methods of inhibiting a chemokine mediated disease wherein said disease is angiogenesis.

This invention also provides any one of the above methods of treating a chemokine mediated disease wherein said disease is angiogenic ocular disease (e.g., 15 ocular inflammation, retinopathy of prematurity, diabetic retinopathy, macular degeneration with the wet type preferred and corneal neovascularization).

This invention also provides any one of the above methods of treating a chemokine mediated disease wherein said disease is selected from the group consisting of: gingivitis, respiratory viruses, herpes viruses, hepatitis viruses, HIV, 20 kaposi's sarcoma associated virus and atherosclerosis.

This invention also provides any one of the above methods of treating a chemokine mediated disease wherein said disease is acute inflammatory pain.

This invention also provides any one of the above methods of treating a chemokine mediated disease wherein said disease is chronic inflammatory pain.

25 This invention also provides any one of the above methods of treating a chemokine mediated disease wherein said disease is acute neuropathic pain.

This invention also provides any one of the above methods of treating a chemokine mediated disease wherein said disease is chronic neuropathic pain.

This invention also provides any one of the above methods of treating a chemokine mediated disease wherein said disease is COPD. 30

This invention also provides any one of the above methods of treating a chemokine mediated disease wherein said disease is psoriasis.

19

This invention also provides any one of the above methods of treating a chemokine mediated disease wherein said disease is Asthma.

This invention also provides any one of the above methods of treating a chemokine mediated disease wherein said disease is acute inflammation.

5 This invention also provides any one of the above methods of treating a chemokine mediated disease wherein said disease is chronic inflammation.

This invention also provides any one of the above methods of treating a chemokine mediated disease wherein said disease is rheumatoid arthritis.

10 This invention also provides a pharmaceutical composition comprising an effective amount of at least one (e.g., 1-3, usually 1) compound selected from the group of consisting of the compounds of formulas 1 to 18.

This invention also provides a pharmaceutical composition comprising an effective amount of at least one (e.g., 1-3, usually 1) pharmaceutically acceptable salt of at least one (e.g., 1-3, usually 1) compound selected from the group of consisting of
15 the compounds of formulas 1 to 18.

This invention also provides a pharmaceutical composition comprising an effective amount a pharmaceutically acceptable salt of a compound selected from the group of consisting of the compounds of formulas 1 to 18.

20 This invention also provides a pharmaceutical composition comprising an effective amount of at least one (e.g., 1-3, usually 1) pharmaceutically acceptable ester of at least one (e.g., 1-3, usually 1) compound selected from the group of consisting of the compounds of formulas 1 to 18.

This invention also provides a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a pharmaceutically acceptable ester of a compound selected from the group of consisting of the compounds of formulas 1 to 18.
25

This invention also provides a pharmaceutical composition comprising an effective amount of at least one (e.g., 1-3, usually 1) solvate of at least one (e.g., 1-3, usually 1) compound selected from the group of consisting of the compounds of formulas 1 to 18.

30 This invention also provides a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a solvate of a compound selected from the group of consisting of the compounds of formulas 1 to 18.



This invention also provides any of the above methods of treating, or inhibiting, chemokine mediated diseases wherein any one of the above pharmaceutical compositions is administered to the patient in need of treatment.

This invention also provides prodrugs of the compounds of formulas 1 to 18.

5 This invention also provides any of the compounds of formulas 1 to 18 in isolated form.

This invention also provides any of the compounds of formulas 1 to 18 in pure form.

10 This invention also provides any of the compounds of formulas 1 to 18 in pure and isolated form.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Unless indicated otherwise, the following definitions apply throughout the present specification and claims. These definitions apply regardless of whether a
15 term is used by itself or in combination with other terms.

"At least one" represents, for example, 1, or 1 or 2, or 1, 2 or 3.

"One or more" represents, for example, 1, 1 or 2, or 1, 2 or 3.

"Patient" includes both human and other mammals, preferably human.

"Mammal" includes a human being, and preferably means a human being.

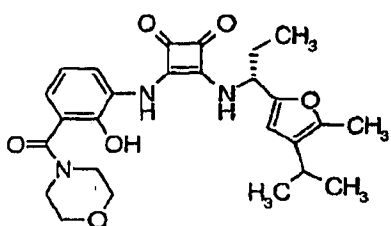
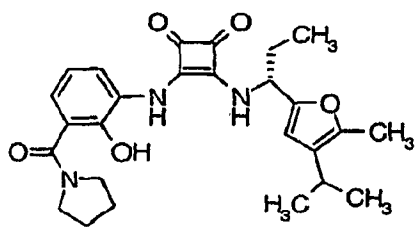
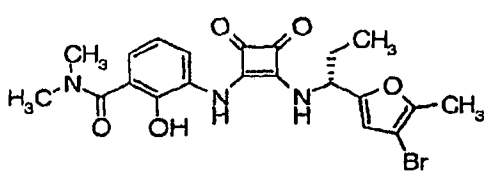
20 The term "prodrug," as used herein, represents compounds which are rapidly transformed *in vivo* to the parent compound of the above formula, for example, by hydrolysis in blood. A thorough discussion is provided in T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American
25 Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, both of which are incorporated herein by reference.

As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the
30 specified amounts.

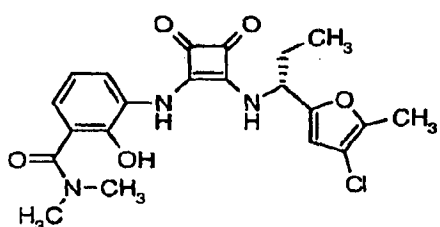
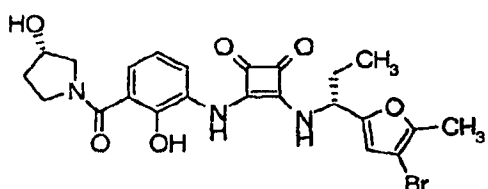
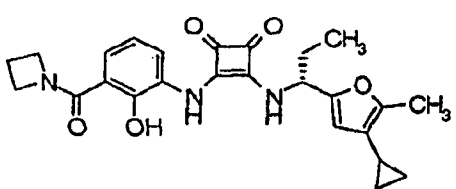
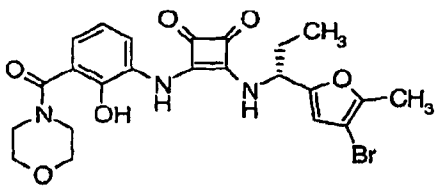
As used in the methods of this invention, "an effective amount" means a therapeutically acceptable amount (i.e., that amount which provides the desired therapeutic effective).

21

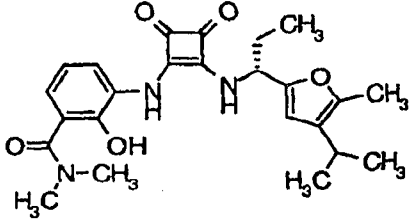
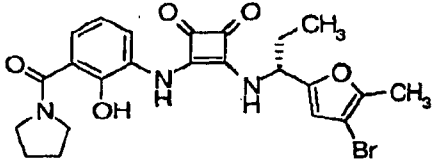
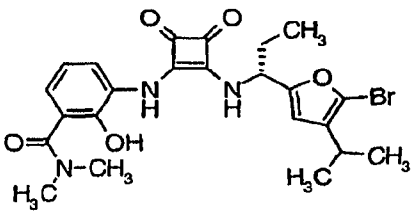
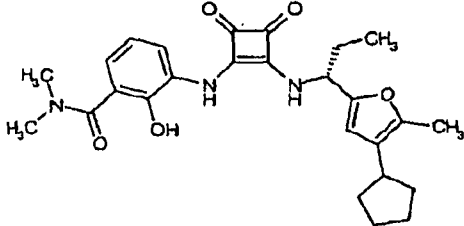
The compounds of formulas 1 to 18, i.e., the compounds of this invention, are:

Structure	CHEMICAL NAME
Compound 1 	4-[2-HYDROXY-3-[[2-[[1(R)-[5-METHYL-4-(1-METHYLETHYL)-2-FURANYL]-PROPYL]AMINO]-3,4-DIOXO-1-CYCLOBUTEN-1-YL]AMINO]BENZOYL]-MORPHOLINE
Compound 2 	1-[2-HYDROXY-3-[[2-[[1(R)-[5-METHYL-4-(1-METHYLETHYL)-2-FURANYL]-PROPYL]AMINO]-3,4-DIOXO-1-CYCLOBUTEN-1-YL]AMINO]-BENZOYL]PYRROLIDINE
Compound 3 	3-[[2-[[1(R)-(4-BROMO-5-METHYL-2-FURANYL)PROPYL]AMINO]-3,4-DIOXO-1-CYCLOBUTEN-1-YL]AMINO]-2-HYDROXY-N,N-DIMETHYLBENZAMIDE

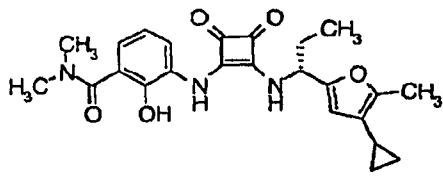
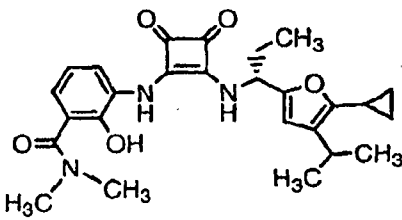
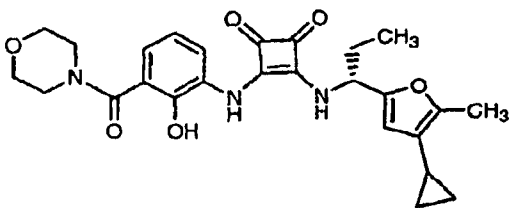
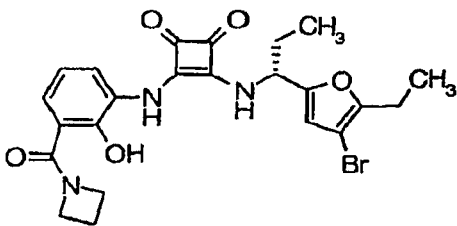
92

Compound 4 	3-[[[2-[[1(R)-(4-CHLORO-5-METHYL-2-FURANYL)PROPYL]AMINO]-3,4-DIOXO-1-CYCLOBUTEN-1-YL]AMINO]-2-HYDROXY-N,N-DIMETHYLBENZAMIDE
Compound 5 	1-[3-[[[2-[[1(R)-(4-BROMO-5-METHYL-2-FURANYL)PROPYL]AMINO]-3,4-DIOXO-1-CYCLOBUTEN-1-YL]AMINO]-2-HYDROXYBENZOYL]-3(S)-PYRROLIDINOL
Compound 6 	1-[3-[[[2-[[1(R)-(4-CYCLOPROPYL-5-METHYL-2-FURANYL)PROPYL]AMINO]-3,4-DIOXO-1-CYCLOBUTEN-1-YL]AMINO]-2-HYDROXYBENZOYL]-AZETIDINE
Compound 7 	4-[3-[[[2-[[1(R)-(4-BROMO-5-METHYL-2-FURANYL)PROPYL]AMINO]-3,4-DIOXO-1-CYCLOBUTEN-1-YL]AMINO]-2-HYDROXYBENZOYL]MORPHOLINE

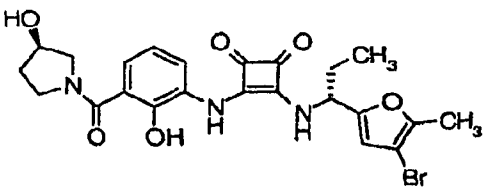
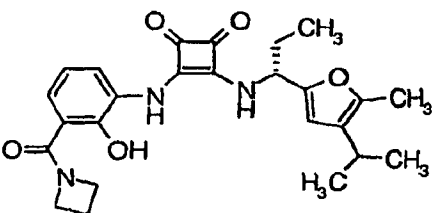
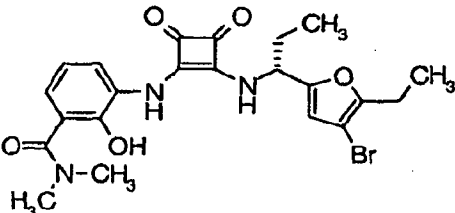
93

Compound 8 	2-HYDROXY-N,N-DIMETHYL-3-[[2-[[1(R)-[5-METHYL-4-(1-METHYLETHYL)-2-FURANYL]PROPYL]AMINO]-3,4-DIOXO-1-CYCLOBUTEN-1-YL]AMINO]-BENZAMIDE
Compound 9 	1-[3-[[2-[[1(R)-(4-BROMO-5-METHYL-2-FURANYL)PROPYL]AMINO]-3,4-DIOXO-1-CYCLOBUTEN-1-YL]AMINO]-2-HYDROXYBENZOYL]PYRROLIDINE
Compound 10 	3-[[2-[[1(R)-[5-BROMO-4-(1-METHYL-ETHYL)-2-FURANYL]PROPYL]AMINO]-3,4-DIOXO-1-CYCLOBUTEN-1-YL]-AMINO]-2-HYDROXY-N,N-DIMETHYL-BENZAMIDE
Compound 11 	3-[[2-[[1(R)-(4-CYCLOPENTYL-5-METHYL-2-FURANYL)PROPYL]AMINO]-3,4-DIOXO-1-CYCLOBUTEN-1-YL]-AMINO]-2-HYDROXY-N,N-DIMETHYL-BENZAMIDE

24

Compound 12 	3-[[[2-[[1(R)-(4-CYCLOPROPYL-5-METHYL-2-FURANYL)PROPYL]AMINO]-3,4-DIOXO-1-CYCLOBUTEN-1-YL]-AMINO]-2-HYDROXY-N,N-DIMETHYL-BENZAMIDE
Compound 13 	3-[[[2-[[1(R)-[5-CYCLOPROPYL-4-(1-METHYLETHYL)-2-FURANYL]PROPYL]-AMINO]-3,4-DIOXO-1-CYCLOBUTEN-1-YL]AMINO]-2-HYDROXY-N,N-DIMETHYLBENZAMIDE
Compound 14 	4-[[[2-[[1(R)-(4-CYCLOPROPYL-5-METHYL-2-FURANYL)PROPYL]AMINO]-3,4-DIOXO-1-CYCLOBUTEN-1-YL]-AMINO]-2-HYDROXYBENZOYL]-MORPHOLINE
Compound 15 	1-[[[2-[[1(R)-(4-BROMO-5-ETHYL-2-FURANYL)PROPYL]AMINO]-3,4-DIOXO-1-CYCLOBUTEN-1-YL]AMINO]-2-HYDROXYBENZOYL]AZETIDINE

29

Compound 16 	1-[3-[[2-[[1(R)-(4-BROMO-5-METHYL-2-FURANYL)PROPYL]AMINO]-3,4-DIOXO-1-CYCLOBUTEN-1-YL]AMINO]-2-HYDROXYBENZOYL]-3(R)-PYRROLIDINOL
Compound 17 	1-[2-HYDROXY-3-[[2-[[1(R)-[5-METHYL-4-(1-METHYLETHYL)-2-FURANYL]PROPYL]AMINO]-3,4-DIOXO-1-CYCLOBUTEN-1-YL]AMINO]-BENZOYL]AZETIDINE
Compound 18 	3-[[2-[[1(R)-(4-BROMO-5-ETHYL-2-FURANYL)PROPYL]AMINO]-3,4-DIOXO-1-CYCLOBUTEN-1-YL]AMINO]-2-HYDROXY-N,N-DIMETHYLBENZAMIDE

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating a chemokine mediated disease in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one (e.g., 1-3, and usually one) compound selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18, the pharmaceutically acceptable salts thereof, the esters thereof, and the solvates thereof.

Examples of chemokine mediated diseases include: acute inflammation, chronic inflammation, rheumatoid arthritis, acute inflammatory pain, chronic inflammatory pain, acute neuropathic pain, chronic neuropathic pain, psoriasis, atopic dermatitis, asthma, COPD, adult respiratory disease, arthritis, inflammatory bowel

76

disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, septic shock, endotoxic shock, gram negative sepsis, toxic shock syndrome, stroke, cardiac and renal reperfusion injury, glomerulonephritis, thrombosis, Alzheimer's disease, graft vs. host reaction, allograft rejections, malaria, acute respiratory distress syndrome, delayed type hypersensitivity reaction, atherosclerosis, cerebral and cardiac ischemia, osteoarthritis, multiple sclerosis, restinosis, angiogenesis, osteoporosis, gingivitis, respiratory viruses, herpes viruses, hepatitis viruses, HIV, Kaposi's sarcoma associated virus, meningitis, cystic fibrosis, pre-term labor, cough, pruritis, multi-organ dysfunction, trauma, strains, sprains, contusions, psoriatic arthritis, herpes, encephalitis, CNS vasculitis, traumatic brain injury, CNS tumors, subarachnoid hemorrhage, post surgical trauma, interstitial pneumonitis, hypersensitivity, crystal induced arthritis, acute and chronic pancreatitis, acute alcoholic hepatitis, necrotizing enterocolitis, chronic sinusitis, angiogenic ocular disease, ocular inflammation, retinopathy of prematurity, diabetic retinopathy, macular degeneration with the wet type preferred and corneal neovascularization, polymyositis, vasculitis, acne, gastric and duodenal ulcers, celiac disease, esophagitis, glossitis, airflow obstruction, airway hyperresponsiveness, bronchiectasis, bronchiolitis, bronchiolitis obliterans, chronic bronchitis, cor pulmonae, cough, dyspnea, emphysema, hypercapnea, hyperinflation, hypoxemia, hyperoxia-induced inflammations, hypoxia, surgical lung volume reduction, pulmonary fibrosis, pulmonary hypertension, right ventricular hypertrophy, peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), granulocytic ehrlichiosis, sarcoidosis, small airway disease, ventilation-perfusion mismatching, wheeze, colds, gout, alcoholic liver disease, lupus, burn therapy, periodontitis, transplant reperfusion injury and early transplantation rejection.

An embodiment of the present invention is directed to a method of treating cancer in a patient (e.g., a mammal, such as a human being) in need of such treatment, comprising administering to said patient, concurrently or sequentially, a therapeutically effective amount of (a) at least one (e.g., 1-3, and usually one) compound selected from the group consisting of the compounds of formulas 1 to 18 (or pharmaceutically acceptable salts, esters or solvates thereof), and (b) a microtubule affecting agent or antineoplastic agent or anti-angiogenesis agent or VEGF receptor kinase inhibitor or antibodies against the VEGF receptor or interferon, and/or c) radiation.

In another embodiment directed to the treatment of cancer, at least one (e.g., 1-3, and usually one) compound, selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18 (or pharmaceutically acceptable salts, esters or solvates thereof), is administered in combination with antineoplastic agents (e.g., one or more, such as one, or such as one or two), selected from the group consisting of: gemcitabine, paclitaxel (Taxol®), 5-Fluorouracil (5-FU), cyclophosphamide (Cytosan®), temozolomide, taxotere and Vincristine.

In another embodiment the present invention provides a method of treating cancer in a patient (e.g., a mammal, such as a human being) in need of such treatment, comprising administering, concurrently or sequentially, an effective amount of (a) a compound selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18 (or pharmaceutically acceptable salts, esters or solvates thereof), and (b) a microtubule affecting agent (e.g., paclitaxel).

In another embodiment the present invention provides a method of treating cancer in a patient (e.g., a mammal, such as a human being) in need of such treatment, comprising administering, concurrently or sequentially, an effective amount of (a) a compound selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18 (or pharmaceutically acceptable salts, esters or solvates thereof), and (b) an antineoplastic agent, microtubule affecting agent or anti-angiogenesis agent.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating acute inflammatory pain in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one (e.g., 1-3, and usually one) compound selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18 (or pharmaceutically acceptable salts, esters or solvates thereof).

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating chronic inflammatory pain in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one (e.g., 1-3, and usually one) compound selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18 (or pharmaceutically acceptable salts, esters or solvates thereof).

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating acute neuropathic pain in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal,

98

15

preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one (e.g., 1-3, and usually one) compound selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18 (or pharmaceutically acceptable salts, esters or solvates thereof).

5 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating chronic neuropathic pain in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one (e.g., 1-3, and usually one) compound selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18 (or pharmaceutically acceptable salts, esters or solvates thereof).

10 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one (e.g., 1-3, and usually one) compound selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18 (or pharmaceutically acceptable salts, esters or solvates thereof).

15 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18.

20 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18.

25 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18, wherein said solvate is a hydrate (e.g., a monohydrate).

30 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human

29

being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 1.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
5 solvate of a compound of formula 1.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
10 solvate of a compound of formula 1, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 1, wherein said solvate is a monohydrate.

15 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 2.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating
20 COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 2.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human
25 being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 2, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
30 solvate of a compound of formula 2, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human

30

17

being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 3.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
5 solvate of a compound of formula 3.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
10 solvate of a compound of formula 3, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 3, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
15 compound of formula 4.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
20 solvate of a compound of formula 4.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
25 solvate of a compound of formula 4, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
30 solvate of a compound of formula 4, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human

31

being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 5.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
5 solvate of a compound of formula 5.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
10 solvate of a compound of formula 5, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
solvate of a compound of formula 5, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
15 compound of formula 6.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
20 solvate of a compound of formula 6.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
25 solvate of a compound of formula 6, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
30 solvate of a compound of formula 6, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human



being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 7.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
5 solvate of a compound of formula 7.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
10 solvate of a compound of formula 7, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 7, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
15 compound of formula 8.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
20 solvate of a compound of formula 8.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
25 solvate of a compound of formula 8, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
30 solvate of a compound of formula 8, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human

43

being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 9.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
5 solvate of a compound of formula 9.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
10 solvate of a compound of formula 9, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
solvate of a compound of formula 9, wherein said solvate is a monohydrate.

15 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 10.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating
20 COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 10.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human
25 being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 10, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
30 solvate of a compound of formula 10, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human

34

being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 11.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
5 solvate of a compound of formula 11.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
10 solvate of a compound of formula 11, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 11, wherein said solvate is a monohydrate.

15 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 12.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating
20 COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 12.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human
25 being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 12, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
30 solvate of a compound of formula 12, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human



being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 13.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
5 solvate of a compound of formula 13.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
10 solvate of a compound of formula 13, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
solvate of a compound of formula 13, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
15 compound of formula 14.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
20 solvate of a compound of formula 14.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
25 solvate of a compound of formula 14, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
30 solvate of a compound of formula 14, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human

36

23

being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 15.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 15.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 15, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 15, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 16.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 16.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 16, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 16, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human



being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 17.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
5 solvate of a compound of formula 17.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
10 solvate of a compound of formula 17, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
solvate of a compound of formula 17, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
15 compound of formula 18.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
20 solvate of a compound of formula 18.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
25 solvate of a compound of formula 18, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating COPD in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
30 solvate of a compound of formula 18, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at

least one (e.g., 1-3, and usually one) compound selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18 (or pharmaceutically acceptable salts, esters or solvates thereof).

5 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18.

10 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18.

15 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18, wherein said solvate is a hydrate (e.g., a monohydrate).

20 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 1.

25 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 1.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 1, wherein said solvate is a hydrate.

30 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 1, wherein said solvate is a monohydrate.

39

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 2.

5 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 2.

10 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 2, wherein said solvate is a hydrate.

15 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 2, wherein said solvate is a monohydrate.

20 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 3.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 3.

25 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 3, wherein said solvate is a hydrate.

30 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 3, wherein said solvate is a monohydrate.

40

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 4.

5 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 4.

10 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 4, wherein said solvate is a hydrate.

15 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 4, wherein said solvate is a monohydrate.

20 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 5.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 5.

25 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 5, wherein said solvate is a hydrate.

30 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 5, wherein said solvate is a monohydrate.

cl

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 6.

5 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 6.

10 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 6, wherein said solvate is a hydrate.

15 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 6, wherein said solvate is a monohydrate.

20 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 7.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 7.

25 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 7, wherein said solvate is a hydrate.

30 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 7, wherein said solvate is a monohydrate.

u2

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 8.

5 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 8.

10 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 8, wherein said solvate is a hydrate.

15 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 8, wherein said solvate is a monohydrate.

20 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 9.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 9.

25 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 9, wherein said solvate is a hydrate.

30 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 9, wherein said solvate is a monohydrate.

UB

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 10.

5 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 10.

10 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 10, wherein said solvate is a hydrate.

15 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 10, wherein said solvate is a monohydrate.

20 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 11.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 11.

25 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 11, wherein said solvate is a hydrate.

30 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 11, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 12.

5 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 12.

10 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 12, wherein said solvate is a hydrate.

15 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 12, wherein said solvate is a monohydrate.

20 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 13.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 13.

25 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 13, wherein said solvate is a hydrate.

30 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 13, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 14.

5 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 14.

10 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 14, wherein said solvate is a hydrate.

15 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 14, wherein said solvate is a monohydrate.

20 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 15.

25 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 15.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 15, wherein said solvate is a hydrate.

30 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 15, wherein said solvate is a monohydrate.

W6

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 16.

5 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 16.

10 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 16, wherein said solvate is a hydrate.

15 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 16, wherein said solvate is a monohydrate.

20 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 17.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 17.

25 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 17, wherein said solvate is a hydrate.

30 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 17, wherein said solvate is a monohydrate.

47

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 18.

5 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 18.

10 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 18, wherein said solvate is a hydrate.

15 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 18, wherein said solvate is a monohydrate.

The compounds of this invention are useful for treating asthma. Asthma, as those skilled in the art will appreciate, includes conditions known as mild asthma, moderate asthma and severe asthma. Those skilled in the art will also appreciate that
20 different eosinophil concentrations and/or neutrophil concentrations may be related to different asthma conditions. Therefore, the methods of treating asthma of this invention also include the treatment of asthma categorized by the associated eosinophil and/or neutrophil concentrations. Thus, the methods of treating asthma of this invention are directed to the treatment of any of the conditions of asthma, and
25 therefore the methods of this invention include, for example, methods of treating mild asthma, methods of treating moderate asthma, and methods of treating severe asthma (including methods of treating neutrophilic asthma).

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human
30 being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one (e.g., 1-3, and usually one) compound selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18 (or pharmaceutically acceptable salts, esters or solvates thereof).

as

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18.

5 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18.

10 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18, wherein said solvate is a hydrate (e.g., a monohydrate).

15 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 1.

20 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 1.

25 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 1, wherein said solvate is a hydrate.

30 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 1, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human

being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 2.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
5 solvate of a compound of formula 2.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
10 solvate of a compound of formula 2, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 2, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
15 compound of formula 3.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
20 solvate of a compound of formula 3.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
25 solvate of a compound of formula 3, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
30 solvate of a compound of formula 3, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human

50

being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 4.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
5 solvate of a compound of formula 4.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
10 solvate of a compound of formula 4, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
solvate of a compound of formula 4, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
15 compound of formula 5.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
20 solvate of a compound of formula 5.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
25 solvate of a compound of formula 5, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
30 solvate of a compound of formula 5, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human

51

being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 6.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
5 solvate of a compound of formula 6.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
10 solvate of a compound of formula 6, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
solvate of a compound of formula 6, wherein said solvate is a monohydrate.

15 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 7.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating
20 asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 7.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human
25 being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 7, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
30 solvate of a compound of formula 7, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human

52

being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 8.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
5 solvate of a compound of formula 8.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
10 solvate of a compound of formula 8, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
solvate of a compound of formula 8, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
15 compound of formula 9.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
20 solvate of a compound of formula 9.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
25 solvate of a compound of formula 9, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
30 solvate of a compound of formula 9, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human

53

being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 10.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
5 solvate of a compound of formula 10.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
10 solvate of a compound of formula 10, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
solvate of a compound of formula 10, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
15 compound of formula 11.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
20 solvate of a compound of formula 11.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
25 solvate of a compound of formula 11, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
30 solvate of a compound of formula 11, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human

54

being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 12.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
5 solvate of a compound of formula 12.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
10 solvate of a compound of formula 12, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
solvate of a compound of formula 12, wherein said solvate is a monohydrate.

15 Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 13.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating
20 asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 13.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating
asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human
25 being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 13, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating
asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human
being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
30 solvate of a compound of formula 13, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human



being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 14.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
5 solvate of a compound of formula 14.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
10 solvate of a compound of formula 14, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
solvate of a compound of formula 14, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
15 compound of formula 15.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
20 solvate of a compound of formula 15.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
25 solvate of a compound of formula 15, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
30 solvate of a compound of formula 15, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human

56

being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 16.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
5 solvate of a compound of formula 16.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
10 solvate of a compound of formula 16, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 16, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
15 compound of formula 17.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
20 solvate of a compound of formula 17.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
25 solvate of a compound of formula 17, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
30 solvate of a compound of formula 17, wherein said solvate is a monohydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human



being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula 18.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal; preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
5 solvate of a compound of formula 18.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
10 solvate of a compound of formula 18, wherein said solvate is a hydrate.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating asthma in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a solvate of a compound of formula 18, wherein said solvate is a monohydrate.

15 Another embodiment of the present invention is directed to any one of the above embodiments directed to the treatment of asthma wherein the asthma treated is mild asthma.

Another embodiment of the present invention is directed to any one of the above embodiments directed to the treatment of asthma wherein the asthma treated is
20 severe asthma (including neutrophilic asthma). Another embodiment of the present invention is directed to any one of the above embodiments directed to the treatment of asthma wherein the asthma treated is mild asthma.

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating acute inflammation in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably
25 a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one (e.g., 1-3, and usually one) compound selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18 (or pharmaceutically acceptable salts, esters or solvates thereof).

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating
30 chronic inflammation in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one (e.g., 1-3, and usually one) compound selected from



the group consisting of compounds of formulas 1 to 18 (or pharmaceutically acceptable salts, esters or solvates thereof).

Another embodiment of the present invention is directed to a method of treating rheumatoid arthritis in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal, preferably a human being) comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one (e.g., 1-3, and usually one) compound selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18 (or pharmaceutically acceptable salts, esters or solvates thereof).

In another embodiment, the present invention provides a method of treating a chemokine mediated disease in a patient in need of such treatment (e.g., a human) comprising administering to said patient an effective amount of one or more (e.g., 1-3, and usually one) compounds selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18 (or pharmaceutically acceptable salts, esters or solvates thereof) in combination with an effective amount of one or more (e.g., 1, 2 or 3, or 1 or 2, or 1) disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) such as, for example, methotrexate, azathioprine, leflunomide, penicillamine, gold salts, mycophenolate, mofetil, cyclophosphamide and the like.

In another embodiment, the present invention provides a method of treating a chemokine mediated disease in a patient in need of such treatment (e.g., a human) comprising administering to said patient an effective amount of one or more (e.g., 1-3, and usually one) compounds selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18 (or pharmaceutically acceptable salts, esters or solvates thereof) in combination with an effective amount of one or more nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) such as, for example, piroxicam, ketoprofen, naproxen, indomethacin, ibuprofen and the like.

In another embodiment the invention provides a method of treating a chemokine mediated disease in a patient in need of such treatment (e.g., a human) comprising administering to said patient an effective amount of one or more (e.g., 1-3, and usually one) compounds selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18 (or pharmaceutically acceptable salts, esters or solvates thereof) in combination with an effective amount of one or more compounds selected from the group consisting of:

59

46

(a) a disease modifying antirheumatic drug (such as, for example, methotrexate, azathioprine, leflunomide, penicillamine, gold salts, mycophenolate, mofetil, cyclophosphamide and the like);

5 (b) a nonsteroidal anitnflammatory drug (such as, for example, piroxicam, ketoprofen, naproxen, indomethacin, ibuprofen and the like);

(c) COX-2 selective inhibitors such as, for example, rofecoxib and celecoxib;

(d) COX-1 inhibitors such as, for example, piroxicam;

(e) immunosuppressives such as, for example, methotrexate, cyclosporin, leflunimide, tacrolimus, rapamycin or sulfasalazine; and

10 (f) steroids such as, for example, betamethasone, cortisone, prednisone or dexamethasone.

In another embodiment the invention provides a method of treating a chemokine mediated disease in a patient in need of such treatment (e.g., a human) comprising administering to said patient an effective amount of one or more (e.g., 1-3,
15 and usually one) compounds selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18 (or pharmaceutically acceptable salts, esters or solvates thereof) in combination with an effective amount of one or more compounds selected from the group consisting of:

(a) a disease modifying antirheumatic drug (such as, for example, methotrexate, azathioprine, leflunomide, penicillamine, gold salts, mycophenolate, mofetil, cyclophosphamide and the like);

(b) a nonsteroidal anitnflammatory drug (such as, for example, piroxicam, ketoprofen, naproxen, indomethacin, ibuprofen and the like);

(c) COX-2 selective inhibitors such as, for example, rofecoxib and celecoxib;

25 (d) COX-1 inhibitors such as, for example, piroxicam;

(e) immunosuppressives such as, for example, methotrexate, cyclosporin, leflunimide, tacrolimus, rapamycin or sulfasalazine;

(f) steroids such as, for example, betamethasone, cortisone, prednisone or dexamethasone;

30 (g) a biological response modifier and

(h) other anti-inflammatory agents or therapeutics useful for the treatment of chemokine mediated diseases.

60

In another embodiment, the invention provides a method of treating a chemokine mediated disease in a patient in need of such treatment (e.g., a human) comprising administering to said patient an effective amount of one or more (e.g., 1-3, and usually one) compounds selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18 (or pharmaceutically acceptable salts, esters or solvates thereof) in combination with an effective amount of one or more biological response modifiers (BRMs) such as, for example, anti-TNF antagonists including antibodies and/or receptors/receptor fragments, IL-1 antagonists, anti-CD40, anti-CD28, IL-10, anti-adhesion molecules and the like.

In another embodiment, the invention provides a method of treating a chemokine mediated disease in a patient in need of such treatment (e.g., a human) comprising administering to said patient an effective amount of one or more (e.g., 1-3, and usually one) compounds selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18 (or pharmaceutically acceptable salts, esters or solvates thereof) in combination with an effective amount of one or more compounds selected from the group consisting of:

- a) anti-inflammatory agents such as, for example, p38 kinase inhibitors, PDE4 inhibitors, and TACE inhibitors;
- b) chemokine receptor antagonists such as, for example, thalidomide;
- c) leukotriene inhibitors; and
- d) other small molecule inhibitors of pro-inflammatory cytokine production.

In another embodiment, the invention provides a method of treating a chemokine mediated disease, said disease being a pulmonary disease (e.g., COPD, asthma, or cystic fibrosis) comprising administering to a patient (e.g., a human) in need of such treatment, an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18 (or pharmaceutically acceptable salts, esters or solvates thereof) in combination with an effective amount of one or more compounds selected from the group consisting of: glucocorticoids, 5-lipoxygenase inhibitors, β -2 adrenoceptor agonists, muscarinic M1 antagonists, muscarinic M3 antagonists, muscarinic M2 agonists, NK3 antagonists, LTB4 antagonists, cysteinyl leukotriene antagonists, bronchodilators, PDE4 inhibitors, PDE inhibitors, elastase inhibitors, MMP inhibitors, phospholipase A2 inhibitors, phospholipase D inhibitors, histamine H1 antagonists, histamine H3 antagonists,

61

dopamine agonists, adenosine A2 agonists, NK1 and NK2 antagonists, GABA-b agonists, nociceptin agonists, expectorants, mucolytic agents, decongestants, antioxidants, anti-IL-8 anti-bodies, anti-IL-5 antibodies, anti-IgE antibodies, anti-TNF antibodies, IL-10, adhesion molecule inhibitors, and growth hormones. Agents that belong to these classes include, but are not limited to, beclomethasone, mometasone, ciclesonide, budesonide, fluticasone, albuterol, salmeterol, formoterol, loratadine, desloratadine, tiotropium bromide, MSI-ipratropium bromide, montelukast, theophylline, cilomilast, roflumilast, cromolyn, ZD-4407, talnetant, LTB-019, revatropate, pumafentrine, CP-955, AR-C-89855, BAY-18-8004, GW-328267, QAB-149, DNK-333, YM-40461 and TH-9506 (or pharmaceutically acceptable formulations thereof).

In another embodiment, the invention provides a method of treating a chemokine mediated disease, said disease being multiple sclerosis comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18 (or pharmaceutically acceptable salts, esters or solvates thereof) in combination with an effective amount of one or more compounds selected from the group consisting of methotrexate, cyclosporin, leflunimide, sulfasalazine, β -methasone, β -interferon, glatiramer acetate, prednisone, etanercept, infliximab, and formulations thereof.

In another embodiment, the invention provides a method of treating a chemokine mediated disease, said disease being rheumatoid arthritis comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18 (or pharmaceutically acceptable salts, esters or solvates thereof) in combination with an effective amount of one or more compounds selected from the group consisting of a COX-2 inhibitor, a COX inhibitor, an immunosuppressive, a steroid, a PDE IV inhibitor, an anti-TNF- α compound, MMP inhibitors, glucocorticoids, chemokine inhibitors, CB2-selective inhibitors, other classes of compounds indicated for the treatment of rheumatoid arthritis, and formulations thereof.

In another embodiment, the invention provides a method of treating a chemokine mediated disease, said disease being rheumatoid arthritis comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of one or

more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18 (or pharmaceutically acceptable salts, esters or solvates thereof) in combination with an effective amount of one or more compounds selected from the group consisting of a COX-2 inhibitor, a COX inhibitor, an immunosuppressive, a steroid, a PDE IV inhibitor, an anti-TNF- α compound, MMP inhibitors, glucocorticoids, chemokine inhibitors, and CB2-selective inhibitors.

In another embodiment, the invention provides a method of treating a chemokine mediated disease, said disease being stroke and cardiac reperfusion injury comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18 (or pharmaceutically acceptable salts, esters or solvates thereof) in combination with an effective amount of one or more compounds selected from the group consisting of thrombolitics, antiplatelet agents, gpIIb/IIIa antagonist, anticoagulants, other compounds indicated for the treatment of rheumatoid arthritis and formulations thereof.

In another embodiment, the invention provides a method of treating a chemokine mediated disease, said disease being stroke and cardiac reperfusion injury comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18 (or pharmaceutically acceptable salts, esters or solvates thereof) in combination with an effective amount of one or more compounds selected from the group consisting of thrombolitics, antiplatelet agents, gpIIb/IIIa antagonist, and anticoagulants.

In another embodiment, the invention provides a method of treating a chemokine mediated disease, said disease being stroke and cardiac reperfusion injury comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of compounds of formulas 1 to 18 (or pharmaceutically acceptable salts, esters or solvates thereof) in combination with an effective amount of one or more compounds selected from the group consisting of an effective amount of one or more compounds selected from the group consisting of tenecteplase, TPA, alteplase, abciximab, eptifibatide, heparin and formulations thereof.



Examples of anti-adhesion molecules include anti-CD11a (efalizumab), CD58-Fc (alefacept), anti-VLA (natalizumab), as well as small molecule antagonists of LFA-1 (such as IC-747), VLA-4 (such as GW559090), and LFA-3. Examples of leukotriene inhibitors include LTD4 receptor antagonists (e.g., Singulair), Zileuton, and inhibitors of 5-lipoxygenase. Examples of inhibitors of cytokine production include inhibitors of TNF- α such as thalidomide. Examples of other classes of compounds indicated for the treatment of rheumatoid arthritis include inhibitors of p38 kinase, TNF- α converting enzyme (TACE), nitric oxide synthase and methotrexate.

Another embodiment is directed to the sodium salt of a compound selected from the group consisting of the compounds of formulas 1 to 18.

Another embodiment is directed to anyone of the method of treating embodiments, or the pharmaceutical composition embodiments, wherein the compound is a sodium salt.

Another embodiment is directed to the calcium salt of a compound selected from the group consisting of the compounds of formulas 1 to 18.

Another embodiment is directed to anyone of the method of treating embodiments, or the pharmaceutical composition embodiments, wherein the compound is a calcium salt.

Certain compounds of the invention may exist in different stereoisomeric forms (e.g., enantiomers, diastereoisomers and atropisomers). The invention contemplates all such stereoisomers both in pure form and in admixture, including racemic mixtures. Isomers can be prepared using conventional methods.

Certain compounds will be acidic in nature, e.g. those compounds which possess a carboxyl or phenolic hydroxyl group. These compounds may form pharmaceutically acceptable salts. Examples of such salts may include sodium, potassium, calcium, aluminum, gold and silver salts. Also contemplated are salts formed with pharmaceutically acceptable amines such as ammonia, alkyl amines, hydroxyalkylamines, N-methylglucamine and the like.

Certain basic compounds also form pharmaceutically acceptable salts, e.g., acid addition salts. For example, the pyrido-nitrogen atoms may form salts with strong acid, while compounds having basic substituents such as amino groups also form salts with weaker acids. Examples of suitable acids for salt formation are hydrochloric,

sulfuric, phosphoric, acetic, citric, oxalic, malonic, salicylic, malic, fumaric, succinic, ascorbic, maleic, methanesulfonic and other mineral and carboxylic acids well known to those skilled in the art. The salts are prepared by contacting the free base form with a sufficient amount of the desired acid to produce a salt in the conventional manner. The free base forms may be regenerated by treating the salt with a suitable dilute aqueous base solution such as dilute aqueous NaOH, potassium carbonate, ammonia and sodium bicarbonate. The free base forms differ from their respective salt forms somewhat in certain physical properties, such as solubility in polar solvents, but the acid and base salts are otherwise equivalent to their respective free base forms for purposes of the invention.

All such acid and base salts are intended to be pharmaceutically acceptable salts within the scope of the invention and all acid and base salts are considered equivalent to the free forms of the corresponding compounds for purposes of the invention.

Compounds of this invention can exist in unsolvated and solvated forms, including hydrated forms. In general, the solvated forms, with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol and the like, are equivalent to the unsolvated forms for the purposes of this invention.

For preparing pharmaceutical compositions from the compounds described by this invention, inert, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets and suppositories. The powders and tablets may be comprised of from about 5 to about 95 percent active ingredient. Suitable solid carriers are known in the art, e.g., magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar or lactose. Tablets, powders, cachets and capsules can be used as solid dosage forms suitable for oral administration. Examples of pharmaceutically acceptable carriers and methods of manufacture for various compositions may be found in A. Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Liquid form preparations include solutions, suspensions and emulsions. As an example may be mentioned water or water-propylene glycol solutions for parenteral injection or addition of sweeteners and opacifiers for oral solutions, suspensions and

emulsions. Liquid form preparations may also include solutions for intranasal administration.

Aerosol preparations suitable for inhalation may include solutions and solids in powder form, which may be in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, such as an inert compressed gas, e.g. nitrogen.

Also included are solid form preparations which are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for either oral or parenteral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions and emulsions.

The compounds of the invention may also be deliverable transdermally. The transdermal composition can take the form of creams, lotions, aerosols and/or emulsions and can be included in a transdermal patch of the matrix or reservoir type as are conventional in the art for this purpose.

Preferably the compound is administered orally.

Preferably, the pharmaceutical preparation is in a unit dosage form. In such form, the preparation is subdivided into suitably sized unit doses containing appropriate quantities of the active component, e.g., an effective amount to achieve the desired purpose.

The quantity of active compound in a unit dose of preparation may be varied or adjusted from about 0.01 mg to about 1000 mg, preferably from about 0.01 mg to about 750 mg, more preferably from about 0.01 mg to about 500 mg, and most preferably from about 0.01 mg to about 250 mg, according to the particular application.

The actual dosage employed may be varied depending upon the requirements of the patient and the severity of the condition being treated. Determination of the proper dosage regimen for a particular situation is within the skill of the art. For convenience, the total dosage may be divided and administered in portions during the day as required.

The amount and frequency of administration of the compounds of the invention and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof will be regulated according to the judgment of the attending clinician considering such factors as age, condition and size of the patient as well as severity of the symptoms being treated. A typical recommended daily dosage regimen for oral administration can range from about 0.04 mg/day to about 4000 mg/day, in two to four divided doses.

66

Classes of compounds that can be used as the chemotherapeutic agent (antineoplastic agent) include: alkylating agents, antimetabolites, natural products and their derivatives, hormones and steroids (including synthetic analogs), and synthetics. Examples of compounds within these classes are given below.

5 Alkylating agents (including nitrogen mustards, ethylenimine derivatives, alkyl sulfonates, nitrosoureas and triazenes): Uracil mustard, Chlormethine, Cyclophosphamide (Cytosan[®]), Ifosfamide, Melphalan, Chlorambucil, Pipobroman, Triethylene-melamine, Triethylenethiophosphoramine, Busulfan, Carmustine, Lomustine, Streptozocin, Dacarbazine, and Temozolomide.

10 Antimetabolites (including folic acid antagonists, pyrimidine analogs, purine analogs and adenosine deaminase inhibitors): Methotrexate, 5-Fluorouracil, Floxuridine, Cytarabine, 6-Mercaptopurine, 6-Thioguanine, Fludarabine phosphate, Pentostatine, and Gemcitabine.

15 Natural products and their derivatives (including vinca alkaloids, antitumor antibiotics, enzymes, lymphokines and epipodophyllotoxins): Vinblastine, Vincristine, Vindesine, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, paclitaxel (paclitaxel is commercially available as Taxol[®] and is described in more detail below in the subsection entitled "Microtubule Affecting Agents"), Mithramycin, Deoxyco-formycin, Mitomycin-C, L-Asparaginase, Interferons (especially IFN-a), Etoposide, and Teniposide.

20 Hormones and steroids (including synthetic analogs): 17 α -Ethinylestradiol, Diethylstilbestrol, Testosterone, Prednisone, Fluoxymesterone, Dromostanolone propionate, Testolactone, Megestrolacetate, Tamoxifen, Methylprednisolone, Methyltestosterone, Prednisolone, Triamcinolone, Chlorotrianisene, Hydroxyprogesterone, 25 Aminoglutethimide, Estramustine, Medroxyprogesteroneacetate, Leuprolide, Flutamide, Toremifene, Zoladex.

Synthetics (including inorganic complexes such as platinum coordination complexes): Cisplatin, Carboplatin, Hydroxyurea, Amsacrine, Procarbazine, Mitotane, Mitoxantrone, Levamisole, and Hexamethylmelamine.

30 As used herein, a microtubule affecting agent is a compound that interferes with cellular mitosis, *i.e.*, having an anti-mitotic effect, by affecting microtubule formation and/or action. Such agents can be, for instance, microtubule stabilizing

62

agents or agents that disrupt microtubule formation. The microtubule affecting agents are chemotherapeutic agents.

Microtubule affecting agents useful in the invention are well known to those of skill in the art and include, but are not limited to allocolchicine (NSC 406042), Halichondrin B (NSC 609395), colchicine (NSC 757), colchicine derivatives (e.g., NSC 33410), dolastatin 10 (NSC 376128), maytansine (NSC 153858), rhizoxin (NSC 332598), paclitaxel (Taxol[®], NSC 125973), Taxol[®] derivatives (e.g., derivatives (e.g., NSC 608832), thiocolchicine (NSC 361792), trityl cysteine (NSC 83265), vinblastine sulfate (NSC 49842), vincristine sulfate (NSC 67574), epothilone A, epothilone, and discodermolide (see Service, (1996) *Science*, 274:2009) estramustine, nocodazole, MAP4, and the like. Examples of such agents are also described in the scientific and patent literature, see, e.g., Bulinski (1997) *J. Cell Sci.* 110:3055-3064; Panda (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:10560-10564; Muhlradt (1997) *Cancer Res.* 57:3344-3346; Nicolaou (1997) *Nature* 387:268-272; Vasquez (1997) *Mol. Biol. Cell.* 8:973-985; Panda (1996) *J. Biol. Chem.* 271:29807-29812.

Particularly preferred agents are compounds with paclitaxel-like activity. These include, but are not limited to paclitaxel and paclitaxel derivatives (paclitaxel-like compounds) and analogues. Paclitaxel and its derivatives are available commercially. In addition, methods of making paclitaxel and paclitaxel derivatives and analogues are well known to those of skill in the art (see, e.g., U.S. Patent Nos: 5,569,729; 5,565,478; 5,530,020; 5,527,924; 5,508,447; 5,489,589; 5,488,116; 5,484,809; 5,478,854; 5,478,736; 5,475,120; 5,468,769; 5,461,169; 5,440,057; 5,422,364; 5,411,984; 5,405,972; and 5,296,506).

More specifically, the term "paclitaxel" as used herein refers to the drug commercially available as Taxol[®] (NSC number: 125973). Taxol[®] inhibits eukaryotic cell replication by enhancing polymerization of tubulin moieties into stabilized microtubule bundles that are unable to reorganize into the proper structures for mitosis. Of the many available chemotherapeutic drugs, paclitaxel has generated interest because of its efficacy in clinical trials against drug-refractory tumors, including ovarian and mammary gland tumors (Hawkins (1992) *Oncology*, 6: 17-23, Horwitz (1992) *Trends Pharmacol. Sci.* 13: 134-146, Rowinsky (1990) *J. Natl. Canc. Inst.* 82: 1247-1259).

Additional microtubule affecting agents can be assessed using one of many such assays known in the art, e.g., a semiautomated assay which measures the tubulin-polymerizing activity of paclitaxel analogs in combination with a cellular assay to measure the potential of these compounds to block cells in mitosis (see *Lopes* 5 (1997) *Cancer Chemother. Pharmacol.* 41:37-47).

Generally, activity of a test compound is determined by contacting a cell with that compound and determining whether or not the cell cycle is disrupted, in particular, through the inhibition of a mitotic event. Such inhibition may be mediated by disruption of the mitotic apparatus, e.g., disruption of normal spindle formation. Cells 10 in which mitosis is interrupted may be characterized by altered morphology (e.g., microtubule compaction, increased chromosome number, etc.).

Compounds with possible tubulin polymerization activity can be screened *in vitro*. In a preferred embodiment, the compounds are screened against cultured WR21 cells (derived from line 69-2 wap-ras mice) for inhibition of proliferation and/or 15 for altered cellular morphology, in particular for microtubule compaction. *In vivo* screening of positive-testing compounds can then be performed using nude mice bearing the WR21 tumor cells. Detailed protocols for this screening method are described by Porter (1995) *Lab. Anim. Sci.*, 45(2):145-150.

Other methods of screening compounds for desired activity are well known to 20 those of skill in the art. Typically such assays involve assays for inhibition of microtubule assembly and/or disassembly. Assays for microtubule assembly are described, for example, by Gaskin *et al.* (1974) *J. Molec. Biol.*, 89: 737-758. U.S. Patent No. 5,569,720 also provides *in vitro* and *in vivo* assays for compounds with paclitaxel-like activity.

25 Methods for the safe and effective administration of most of the chemotherapeutic agents are known to those skilled in the art. In addition, their administration is described in the standard literature. For example, the administration of many of the chemotherapeutic agents is described in the "Physicians' Desk Reference" (PDR), e.g., 2006 edition (Thompson PDR at Montvale, NJ 07645-1742); 30 the disclosure of which is incorporated herein by reference thereto.

The amount and frequency of administration of the compounds of this invention and the chemotherapeutic agents and/or radiation therapy will be regulated according to the judgment of the attending clinician (physician) considering such factors as age,

69

condition and size of the patient as well as severity of the disease being treated. A dosage regimen of the compound of formula IA can be oral administration of from 10 mg to 2000 mg/day, preferably 10 to 1000 mg/day, more preferably 50 to 600 mg/day, in two to four (preferably two) divided doses, to block tumor growth. Intermittant therapy (e.g., one week out of three weeks or three out of four weeks) may also be used.

The chemotherapeutic agent and/or radiation therapy can be administered according to therapeutic protocols well known in the art. It will be apparent to those skilled in the art that the administration of the chemotherapeutic agent and/or radiation therapy can be varied depending on the disease being treated and the known effects of the chemotherapeutic agent and/or radiation therapy on that disease. Also, in accordance with the knowledge of the skilled clinician, the therapeutic protocols (e.g., dosage amounts and times of administration) can be varied in view of the observed effects of the administered therapeutic agents (i.e., antineoplastic agent or radiation) on the patient, and in view of the observed responses of the disease to the administered therapeutic agents.

In the methods of this invention, a compound of this invention is administered concurrently or sequentially with a chemotherapeutic agent and/or radiation. Thus, it is not necessary that, for example, the chemotherapeutic agent and the compound of this invention, or the radiation and the compound of this invention, should be administered simultaneously or essentially simultaneously. The advantage of a simultaneous or essentially simultaneous administration is well within the determination of the skilled clinician.

Also, in general, the compound of this invention and the chemotherapeutic agent do not have to be administered in the same pharmaceutical composition, and may, because of different physical and chemical characteristics, have to be administered by different routes. For example, the compound of this invention may be administered orally to generate and maintain good blood levels thereof, while the chemotherapeutic agent may be administered intravenously. The determination of the mode of administration and the advisability of administration, where possible, in the same pharmaceutical composition, is well within the knowledge of the skilled clinician. The initial administration can be made according to established protocols known in the

art, and then, based upon the observed effects, the dosage, modes of administration and times of administration can be modified by the skilled clinician .

The particular choice of a compound of this invention, and chemo-therapeutic agent and/or radiation will depend upon the diagnosis of the attending physicians and their judgement of the condition of the patient and the appropriate treatment protocol.

The compound of this invention, and chemotherapeutic agent and/or radiation may be administered concurrently (e.g., simultaneously, essentially simultaneously or within the same treatment protocol) or sequentially, depending upon the nature of the proliferative disease, the condition of the patient, and the actual choice of chemotherapeutic agent and/or radiation to be administered in conjunction (i.e., within a single treatment protocol) with the compound of this invention.

If the compound of this invention, and the chemotherapeutic agent and/or radiation are not administered simultaneously or essentially simultaneously, then the initial order of administration of the compound of this invention, and the chemotherapeutic agent and/or radiation, may not be important. Thus, the compound of formula IA may be administered first, followed by the administration of the chemotherapeutic agent and/or radiation; or the chemo-therapeutic agent and/or radiation may be administered first, followed by the administration of the compound of this invention. This alternate administration may be repeated during a single treatment protocol. The determination of the order of administration, and the number of repetitions of administration of each therapeutic agent during a treatment protocol, is well within the knowledge of the skilled physician after evaluation of the disease being treated and the condition of the patient.

For example, the chemotherapeutic agent and/or radiation may be administered first, especially if it is a cytotoxic agent, and then the treatment continued with the administration of the compound of this invention followed, where determined advantageous, by the administration of the chemotherapeutic agent and/or radiation, and so on until the treatment protocol is complete.

Thus, in accordance with experience and knowledge, the practicing physician can modify each protocol for the administration of a component (therapeutic agent--i.e., of this invention, chemotherapeutic agent or radiation) of the treatment according to the individual patient's needs, as the treatment proceeds.

The attending clinician, in judging whether treatment is effective at the dosage administered, will consider the general well-being of the patient as well as more definite signs such as relief of disease-related symptoms, inhibition of tumor growth, actual shrinkage of the tumor, or inhibition of metastasis. Size of the tumor can be measured by standard methods such as radio-logical studies, e.g., CAT or MRI scan, and successive measurements can be used to judge whether or not growth of the tumor has been retarded or even reversed. Relief of disease-related symptoms such as pain, and improvement in overall condition can also be used to help judge effectiveness of treatment.

ASSAY

[³⁵S]GTPγS binding assay:

This assay measures the inhibition of agonist (GROα) stimulated guanosine 5'-[γ-³⁵S]triphosphate ([³⁵S]GTPγS, triethylammonium salt) exchange in membranes expressing CXCR2.

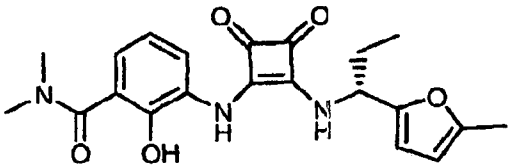
For each assay point, 2 μg of membrane (Baf3/hCXCR22 [Hi70]), 200 μg wheat germ agglutinin-coated SPA beads (WGA-SPA; Amersham, Arlington Heights, IL), 3 μM guanosine 5'-diphosphate (GDP) ± 3 nM compound are pre-incubated for 3 hrs at room temperature (mixing by inversion) in SPA binding buffer (50 mM TRIS-HCL, 1 mM CaCl₂, 5 mM MgCl₂, 50 mM NaCl, 0.002% NaN₃, 0.1 % BSA, 10 μg/ml saponin, pH=7.6).

The bead, membrane, compound mixture is transferred to a 96-well Isoplate (Wallac, Gaithersburg, MD) and pre-incubated for 60 min with concentrations of chemokine (hGROα) ranging from 500 nM to 1 nM with a no chemokine sample serving as a control. The GTPγS exchange reaction was initiated by the addition of 0.1 nM [³⁵S]GTPγS and the incubation for 60 min at room temperature. Assay is terminated by the addition of 10 μl "Stop Solution" (0.5M Na-EDTA; 10 μM GDP).

Membrane-bound [³⁵S]GTPγS was measured using a 1450 Microbeta Trilux counter (Wallac, Gaithersburg, MD). Data is calculated as percent inhibition at the highest chemokine concentration (500 nM). The control (No compound addition), which is set to 0%, versus the % inhibition of the standard, which is set at 100%. The standard used is:

72

59



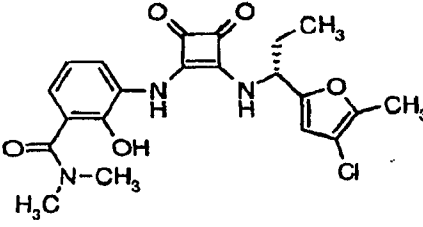
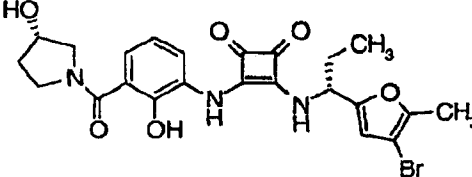
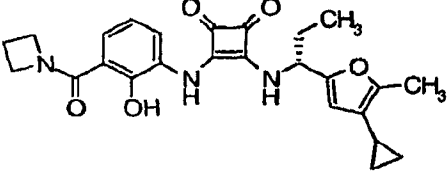
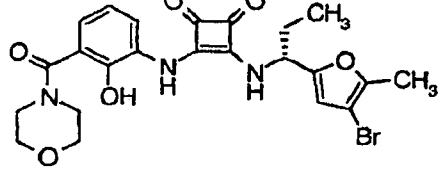
The results are given in the table below.

5

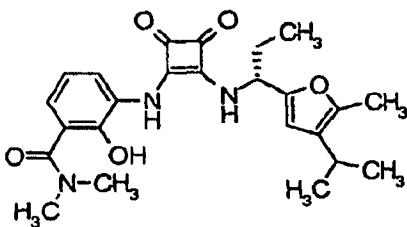
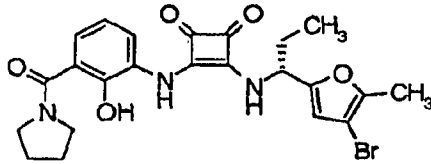
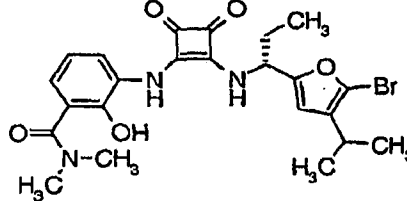
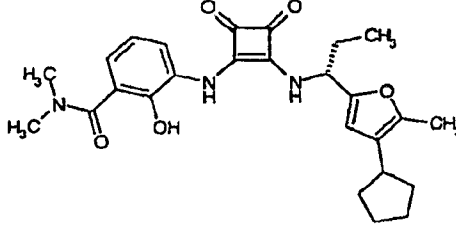
Structure	% Inhibition GTP γ S
Compound 1 Compound 1 is a substituted benzamide derivative. The benzene ring has a hydroxyl group (-OH) at the 3-position and a morpholine-4-carbonyl group at the 4-position. The amide nitrogen is attached to a maleimide ring. The maleimide ring has a methyl group (-CH₃) at the 2-position and a 2-methyl-5-methoxyphenyl group at the 3-position.	137
Compound 2 Compound 2 is a substituted benzamide derivative. The benzene ring has a hydroxyl group (-OH) at the 3-position and a pyrrolidine-2-carbonyl group at the 4-position. The amide nitrogen is attached to a maleimide ring. The maleimide ring has a methyl group (-CH₃) at the 2-position and a 2-methyl-5-methoxyphenyl group at the 3-position.	132
Compound 3 Compound 3 is a substituted benzamide derivative. The benzene ring has a hydroxyl group (-OH) at the 3-position and a (dimethylamino)carbonyl group at the 4-position. The amide nitrogen is attached to a maleimide ring. The maleimide ring has a methyl group (-CH₃) at the 2-position and a 2-bromo-5-methoxyphenyl group at the 3-position.	122

73

60

Compound 4 	120
Compound 5 	119
Compound 6 	115
Compound 7 	114

74

Compound 8 	112
Compound 9 	110
Compound 10 	109
Compound 11 	109

62

Compound 12 	107
Compound 13 	105
Compound 14 	103
Compound 15 	103

63

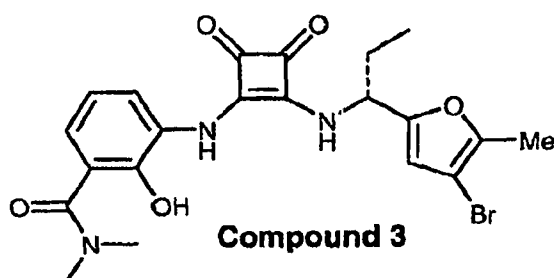
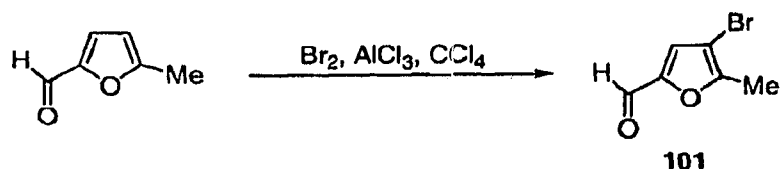
Compound 16 101	
Compound 17 100	
Compound 18 99	

Compounds of this invention may be produced by using methods well known to those skilled in the art, by using the methods described and the examples below, and by using the methods disclosed in WO 02/083624 published October 24, 2003 (the disclosure of which is incorporated herein by reference thereto), and using the methods disclosed in WO 2004/011418 published February 5, 2004 (the disclosure of which is incorporated herein by reference thereto).

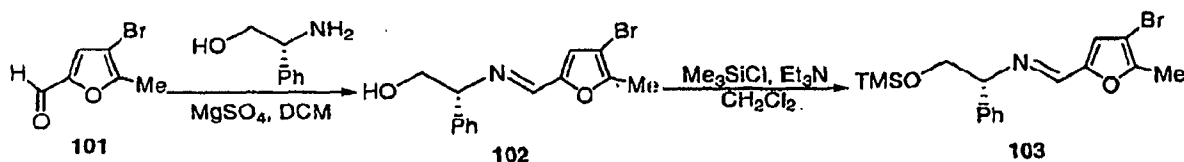
The invention disclosed herein is exemplified by the following preparations and examples, which should not be construed to limit the scope of the disclosure.

Alternative mechanistic pathways and analogous structures will be apparent to those skilled in the art.

64

EXAMPLE 1**Step 1**

To a suspension of aluminum chloride (14.5 g, 0.11 mol) in carbon tetrachloride (60 mL) at 0 °C was added 5-methylfurfural (10 mL, 0.1 mol) with stirring under argon, followed by slow addition of a solution of bromine (5.5 mL, 0.11 mol) in carbon tetrachloride (10 mL). After addition, the resulting dark red-brown mixture was stirred at room temperature for two days when TLC analysis (EtOAc-hexanes, 3:7) showed that the reaction was complete. The mixture was then poured into ice-water (100 mL) and extracted with EtOAc (2 × 100 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (EtOAc-hexanes; 5:95) to give the aldehyde **101** as a pale yellow solid (16.35 g, 86.5%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.49 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 2.41 (s, 3 H).

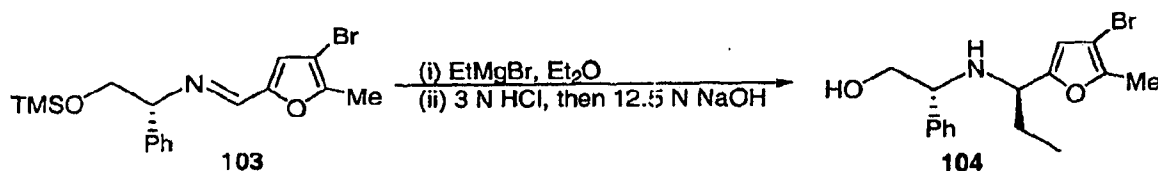
Step 2

A mixture of the aldehyde **101** (820 mg, 4.34 mmol), (*R*)-(-)-2-phenylglycinol (595 mg, 4.34 mmol), magnesium sulfate (1.57 g, 13.04 mmol), and dichloromethane (10 mL) was stirred at room temperature for 3 h. The mixture was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the imine **102**, which was used in next step without purification.

65

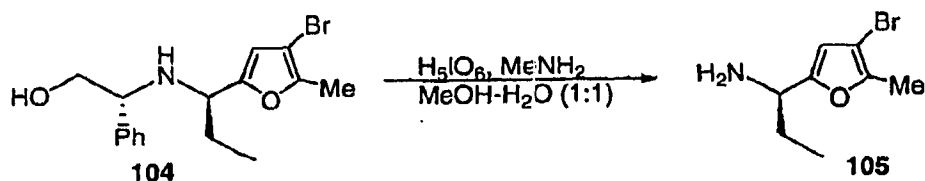
To a mixture of the imine **102** (ca. 4.34 mmol), triethylamine (1.8 mL, 13.02 mmol), and dichloromethane (20 mL) at 0 °C was added chlorotrimethylsilane (0.823 mL, 6.51 mmol) dropwise with stirring. After addition, the mixture was stirred at room temperature overnight and then concentrated under reduced pressure. The residue was mixed with ether-hexanes (1:1) (40 mL). After stirring at room temperature for 1 h, the mixture was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the protected imine **103** as a brown liquid (1.5 g, 92% yield over two steps). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.02 (s, 1 H), 7.47-7.27 (m, 5 H), 6.77 (s, 1 H), 4.38 (m, 1 H), 3.90 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 0.05 (s, 9 H).

Step 3

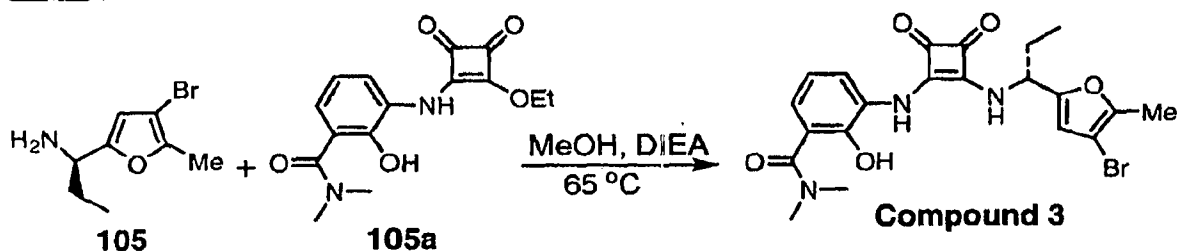


To a solution of ethylmagnesium bromide in ether (3 M, 2.7 mL, 8.1 mmol) at -42 °C was added a solution of the protected imine **103** (1.5 g, 3.99 mmol) in anhydrous ether (10 mL) dropwise with stirring under argon. After addition, the mixture was stirred for 2 h from -42 °C to room temperature. Mini-workup and ¹H NMR analysis showed that the reaction was complete. The reaction mixture was then poured slowly to a cold, saturated ammonium chloride solution (100 mL) with stirring at 0 °C. Ether (150 mL) was added, and the organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. To the resultant residue was added ether (6 mL). After cooling to 0 °C, 3 N HCl solution (20 mL) was added dropwise with stirring. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. The aqueous layer was separated and then made alkaline (pH ~14) at 0 °C with 12.5 N NaOH solution. The mixture was extracted with ether (2 × 150 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to give 1.3 g (97%) of the aminoalcohol **104** as a pale brown liquid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.31-7.18 (m, 5 H), 6.03 (s, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 3.77 (m, 1 H), 3.61 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 1.95-1.78 (m, 2 H), 0.86 (t, 3 H).

66

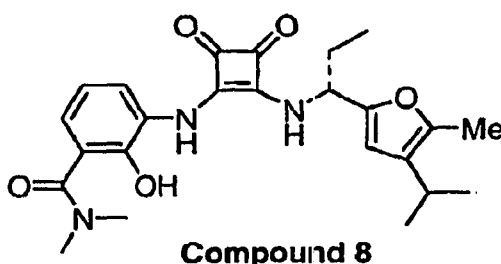
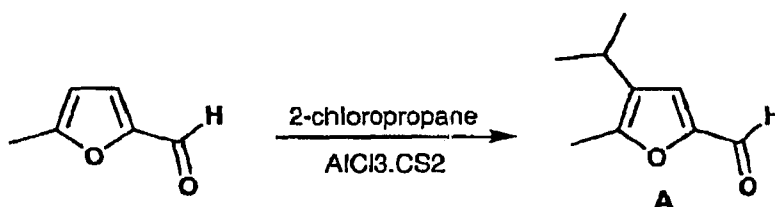
Step 4

To a mixture of the aminoalcohol **104** (260 mg, 0.774 mmol), methanol (3 mL), and 40% MeNH₂ solution in water (2.1 mL) at 0 °C was added a solution of sodium periodate (1.17 g, 5.14 mmol) in water (3 mL) dropwise with stirring. The mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was then diluted with water (20 mL) and extracted with ether (2 × 50 mL). The combined organic layers were concentrated to 20 mL. 1 N HCl solution (30 mL) was added at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 2 h. The aqueous layer was separated and washed with ether (15 mL). The aqueous layer was made alkaline (pH~14) at 0 °C with 12.5 N NaOH solution and extracted with ether (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to give 166 mg (99%) of the amine **105** as a yellow liquid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.05 (s, 1 H), 3.75 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 1.80-1.61 (m, 2 H), 0.95 (t, 3 H).

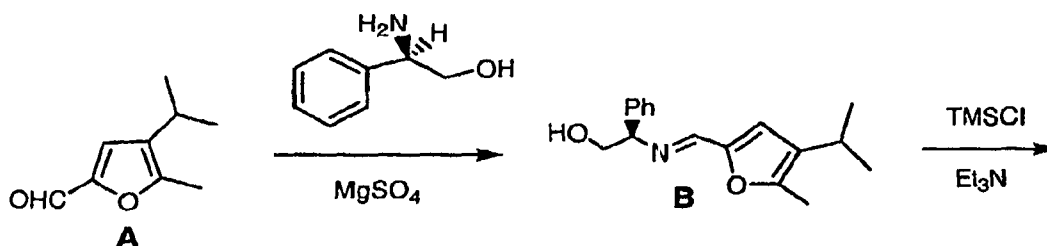
Step 5

A mixture of the amine **105** (43.6 mg, 0.2 mmol), the intermediate **105a** (see Example 2, Step 10) (60.9 mg, 0.2 mmol), diisopropylethylamine (0.2 mL), and methanol (2 mL) was stirred at 65 °C overnight when TLC analysis (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1) showed that the starting materials disappeared. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (CH₂Cl₂-MeOH, 99:1 to 95:5) to give 70 mg (90%) of the target Compound **3** as a yellow solid. LC-MS: Rt 6.57 min, *m/e* 473.8, 475.8, 952.5; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.51 (s, 1 H), 7.79 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.80 (t, 1 H), 6.22 (s, 1 H), 5.20 (m, 1 H), 3.11 (s, 6 H), 2.21 (s, 3 H), 1.96-1.86 (m, 2 H), 0.95 (t, 3 H).

67

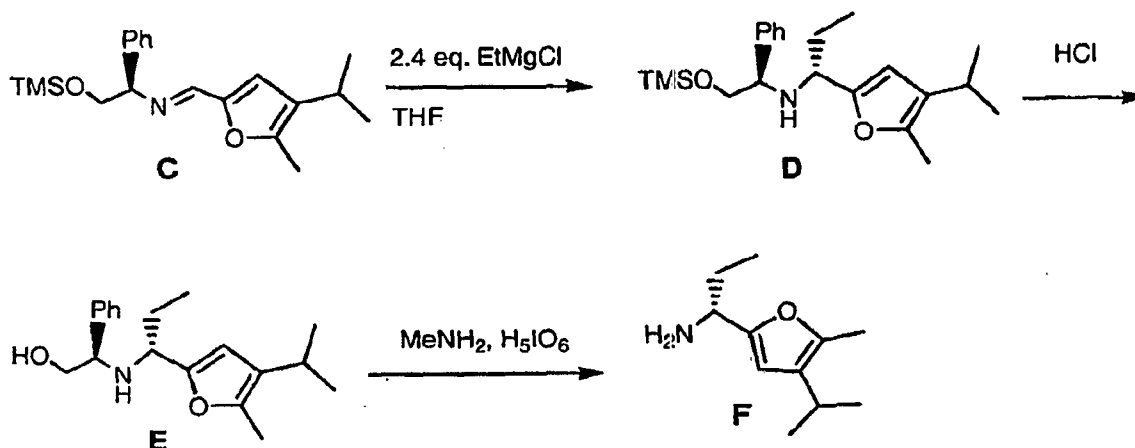
EXAMPLE 2**Compound 8****Step 1**

5-Methyl-furan-2-carbaldehyde (I) (2.0 moles) in CS_2 (300ml) was added dropwise to the suspension of AlCl_3 (4 moles) in CS_2 (1.5L) at 0°C over 30 min. The reaction mixture was stirred at 0°C for 15 min and at 10°C for 1h. The reaction mixture was carefully poured over ice- H_2O (10L) and the aqueous layer was extracted with ether (3x4L). The organic layer was washed with saturated NaHCO_3 (1.5L), and H_2O (2.5L). Dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to yield a crude oil (275g), which was purified by flash column chromatography with 0% - 15% Ethyl acetate-Hexanes to provide compound (II) as a light-yellow oil 205g (67%).

Steps 2 to 6: Intermediates B to F

81

68



Step 2: Preparation of Compound B

MgSO₄ (600g) was added to a solution of Compound A (204g, 1.314 mol) in dichloromethane (4L) at room temperature. A solution of R-(-)-2-phenylglycinol (189.3g, 1.38mol) in dichloromethane (1.2L) was added over 30 min. After 4 hours, MgSO₄ (200g) was added. The mixture was stirred at room temperature over night.

Solids were filtered and washed with dichloromethane (1L). The filtrate was used directly in next reaction. ¹HNMR (CDCl₃): 8.04(s, 1H), 7.41-7.26(m, 5H), 6.67(s, 1H), 4.39(m, 1H), 4.03(m, 1H), 3.88(m, 1H), 2.77(m, 1H), 2.31(s, 3H), 1.14(d, 6H).

Step 3: Preparation of Compound C

Triethylamine (159.6g, 1.58mol) and dichloromethane (157.1g, 1.45mol) were added to above filtrate sequentially. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Hexane (4L) was added. Solids were filtered and washed with hexane. A reddish oil (464g) was obtained upon concentration of the filtrate. ¹HNMR (CDCl₃): 8.02(s, 1H), 7.45-7.24(m, 5H), 6.64(s, 1H), 4.31(t, 1H), 3.90(d, 2H), 2.76(m, 1H), 2.30(s, 3H), 1.14(d, 6H).

Steps 4 and 5: Preparation of Compound D and E

A solution of Compound C (454g, 1.285mol) in THF (1L) was added slowly to a solution of 2M EtMgCl (1.56L) in THF (2L) at -35°C. It was stirred for 1 hour at -35°C and then over night at room temperature to give Compound D.

HCl (4N, 1.8L) was added slowly to the above mixture at 0°C and stirred at room temperature for 3 hours. The reaction was diluted with diethylether (2L) and

69

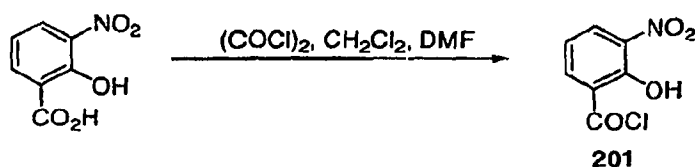
hexane (3L). The mixture was adjusted with NaOH (2N, ~1L) to pH ~9. Organic layer was separated and washed with brine. Aqueous layer was acidified to pH 6 with HCl and extracted with EtOAc. All organic layers were combined and washed with brine. A sticky oil (Compound E, 401g) was obtained upon concentration. ¹HNMR (CDCl₃): 7.28-7.17(m, 5H), 6.86(s, 1H), 3.82(m, 1H), 3.67(m, 1H), 3.53(m, 2H), 2.61(m, 1H), 2.05(s, 3H), 1.78(m, 2H), 1.05(d, 6H), 0.86(t, 3H).

Step 6: Preparation of Compound F

To a solution of Compound E (401g) in MeOH (5.3L), was added methylamine (40% water solution, 2.2L), followed by a solution of periodic acid (898.4g in 1.3L water) between 25 °C to 35 °C. It was stirred over night at room temperature. Solids were filtered and washed with MeOH (0.3L) and diethylether (0.5L). Diethylether (4L), water (2L) and brine (0.3L) were added to the filtrate. More solid was precipitated out. Solids were filtered again and washed with MeOH and ether. More diethylether (2L) and water (1L) were added to the filtrate. Two layers were separated. Aqueous layer was extracted with diethylether (3L). The combined diethylether layer was washed with brine.

HCl (3N, 1L) was added to the above diethylether layer. It was stirred at room temperature for 30 min. Two layers were separated. Diethylether layer was washed with water (0.5L). The combined aqueous layer was basified to pH 14 with 3N NaOH and extracted with diethylether twice (2X2L). Diethylether layer was dried with Na₂SO₄ and concentrated to an oil (262g). Oil was loaded on a filtration plug filled with 1.1kg of silica gel. It was eluted with 50% to 100% of ethyl acetate (EA) in hexane and finally 2% of MeOH in EA. The combined filtrate was concentrated to give Compound F as a light brown oil (191g). ¹HNMR (CDCl₃): 5.95(s, 1H), 3.82(m, 1H), 3.72(t, 1H), 2.68(m, 1H), 2.18(s, 3H), 1.83-1.61(m, 2H), 1.11(d, 6H), 0.93(t, 3H).

Step 7

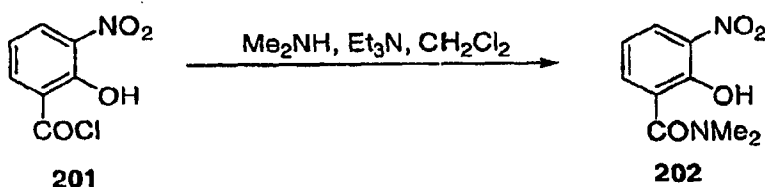




70

To a mixture of 3-nitrosalicylic acid (20 g, 0.109 mol), *N,N*-dimethylformamide (4 mL), and dichloromethane (500 mL) was added oxalyl chloride (18.6 mL, 0.225 mol, 2.06 eq) dropwise with stirring at room temperature. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 2-3 h when all the solid in the mixture dissolved.

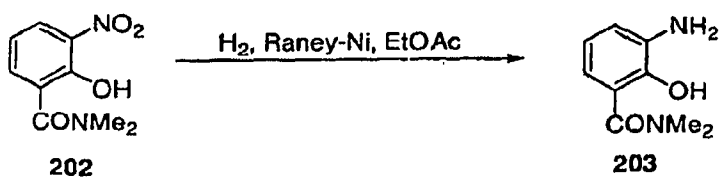
5 Evaporation of solvent and excess oxalyl chloride and drying under vacuum afforded 22 g of the acid chloride **201** as a yellow solid, which was used in next step without purification.

Step 8

To a mixture of the acid chloride **201** (22 g, ca. 0.109 mol) and dichloromethane (400 mL) at 0 °C was added triethylamine (61 mL, 0.437 mol) slowly with stirring under argon, followed by slow addition of 2 M dimethylamine solution in tetrahydrofuran (108 mL, 0.218 mol). After addition, the mixture was stirred at room

15 temperature overnight. The mixture was then concentrated under reduced pressure, and EtOAc (500 mL) and water (200 mL) were added. The organic layer was separated, washed with 1 N HCl solution, water, and brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to give the amide **202** as a yellow solid (20.95 g, 91% over two steps). ¹H NMR (CDCl₃) δ 10.92 (s, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 7.62 (d, 1 H),

20 7.06 (t, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 3.08 (s, 6 H).

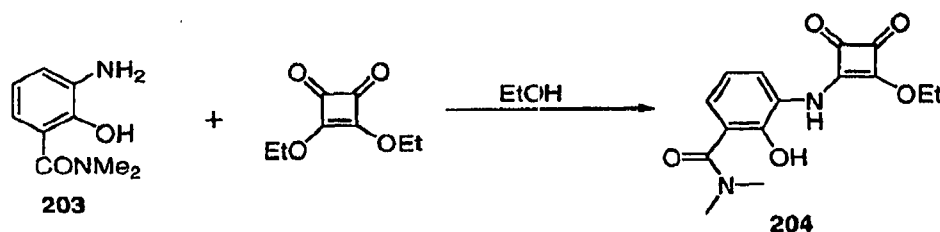
Step 9

A mixture of the amide **202** (20.95 g, 99.7 mmol), EtOAc (200 mL), and Raney-nickel (3 spoons) was subjected to hydrogenation at 60 psi at room temperature overnight. The mixture was filtered through a layer of Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give the dark oil residue, which was

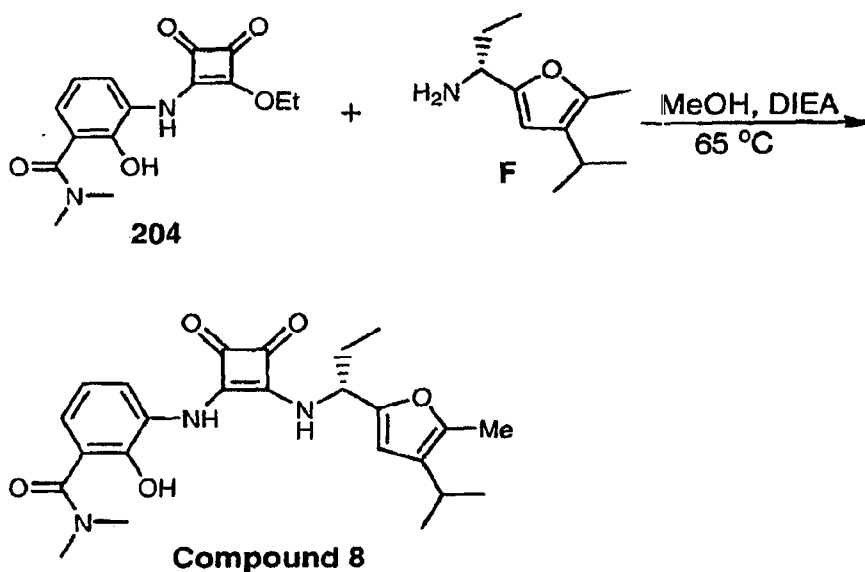
84

71

purified by column chromatography (EtOAc-hexanes, 1:1) to give 11.13 g (62%) of the amine **203** as a colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.80-6.65 (m, 3 H) (d, 1 H), 3.15 (s, 3 H).

5 **Step 10**

A mixture of the amine **203** (14.55 g, 80.74 mmol), EtOH (500 mL), and 3,4-diethoxy-3-cyclobutene-1,2-dione (14.4 g, 80.74 mmol) was stirred at room temperature overnight. The mixture was then concentrated under reduced pressure. 10 The residue was purified by column chromatography (EtOAc-hexanes, 3:1) to give 20.46 g (84%) of the Compound **204** as a yellow solid. ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.99 (s, 1 H), 8.00-7.64 (m, 2 H), 7.09 (d, 1 H), 6.88 (t, 1 H), 4.86 (q, 2 H), 3.18 (s, 6 H), 1.51 (t, 3 H).

15 **Step 11**

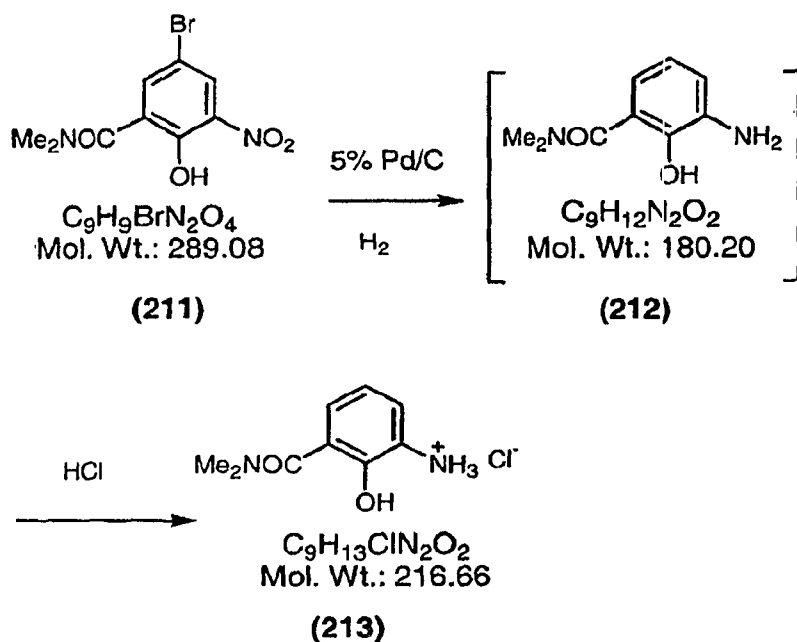
72

A mixture of the amine **F** (4.9 g, 27.07 mmol), the intermediate **204** (8 g, 26.32 mmol), diisopropylethylamine (0.6 mL), and ethanol (140 mL) was stirred at 65 °C overnight when TLC analysis (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1) showed that the starting materials disappeared. The mixture was then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (CH₂Cl₂-MeOH, 30:1) to give 8.2 g (71%) of the target Compound **8** as a pale brown solid. LC-MS: Rt 6.82 min, *m/e* 462.0, 900.9; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.85 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 6.80 (m, 2 H), 6.18 (s, 1 H), 5.00 (m, 1 H), 3.22 (s, 1 H), 2.88 (s, 6 H), 2.61 (m, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 1.96-1.86 (m, 2 H), 1.02 (d, 6 H), 0.95 (t, 3 H).

Following procedures similar to those of Examples 1 and 2, Compounds 1, 2, 4-7, and 9-18 (identified above) can be prepared.

Preparative Example 1

Preparation of Compound (213) (HCl salt of compound (212))



To a suspension of 10 g (34.6 mmol) of (211) in a mixture of 21 mL of methyl *t*-butylether and 49 mL of ethanol was added 13.7 mL of KOEt (24%) in ethanol, followed by addition of 0.8 g of 5% Pd/C (50% wet). The mixture was then agitated under 120-

150 psi hydrogen pressure for about 6 hours. Upon completion of the reaction, the batch was filtered through a Celite pad and the cake was washed with 80 ml of solvent mixture of methyl t-butylether and ethanol (1:1). The filtrate was treated with 3.7 ml of concentrated HCl solution. The batch was then concentrated under reduced pressure
5 to about 50 ml. Isopropanol (100 ml) was added and the resulting solution was concentrated under vacuum to about 40 ml. Methyl t-butylether (50 ml) was added, followed by a slow addition of 110 ml of heptane. Finally, the mixture was cooled to 0 °C. The solids were collected by filtration and the cake was washed with 20 ml solvent mixture of 1:1 methyl t-butylether/EtOH. The cake was dried at 60 °C for 10 hours in a
10 vacuum oven, to give 7.24 g (96%) off-white solids. ¹H NMR (DMSO-D₆): 7.50 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 2.9 (br, 6H), 10.2 (br, 4H), ¹³C NMR(DMSO-D₆): 147.7, 121.4, 125.9, 120.6, 128.5, 127.1, 167.8.

Preparative Example 2

Preparation of the Oxalate of Compound (212)

15 Following the procedure described for preparing the HCl salt (213) in Preparative Example 1, 10 g (34.6 mmol) of compound (211) was hydrogenated under the same condition and the filtered solution was treated with 3.3 g of oxalic acid. Following the same procedure as above resulted in 8.5 g (90%) off-white solids. ¹H
20 NMR (DMSO-D₆): 6.45 (m, 2H), 6.17 (dd, 1H), 2.70 (s, 6H), 5.5 (very broad, 4H).

Preparative Example 3

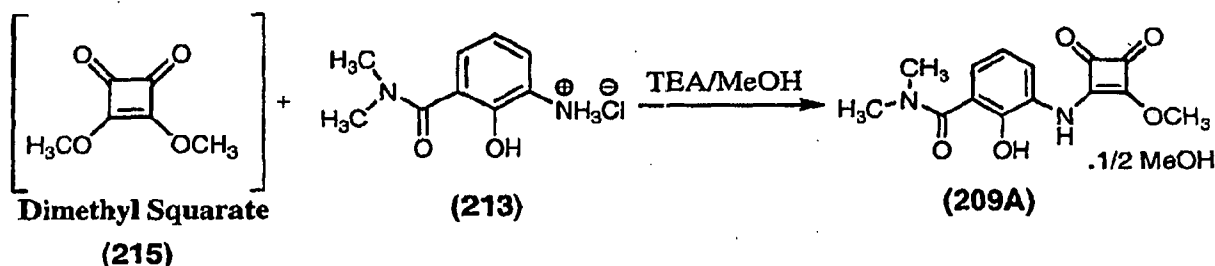
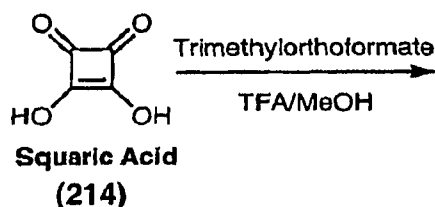
Preparation of the p-PTSA Salt of Compound (212)

25 Following the procedure described for preparing the HCl salt (213) in Preparative Example 1, 10 g of compound (211) was hydrogenated under the same condition and the filtrate was treated with 7.9 g (41.1 mmol) p-toluenesulfonic acid monohydrate. The resulting mixture was concentrated as above and the mixture after heptane addition was stirred over night at room temperature, to give 11.4 g (94%) off-white solids. ¹H NMR(DMSO-D₆): 7.49 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.15 (m, 3H), 6.93 (dd,
30 1H), 2.90 (s, 6H), 2.31 (s, 3H).

74

Preparative Example 4**Preparation of Tartrate of Compound (212)**

Following the procedure described for preparing the HCl salt (213) in Preparative Example 1, 10 g of compound (211) was hydrogenated under the same condition and the filtrate was treated with 5.47 g (36.5 mmol) of tartaric acid. Following the same procedure as described in 527123-PS preparation resulted in 9.1 g (80%) of off-white solids. ¹H NMR (DMSO-D₆): 8.5 (br, 3H), 6.6 (dd, 2H), 6.38 (d, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.6 (b, 2H), 2.96 (s, 6H).

Preparative Example 5**Preparation of Compound 209A**

Charged 9.5 kg of the compound of formula 214 to 50 gallon glass reactor equipped with a thermocouple, N₂ inlet and feed tank. Charged 65 liters dry methanol (KF < 0.1 %) followed by 20 liters trimethylorthoformate and 0.2 kg trifluoroacetic acid. Heated the batch to reflux and maintained for about one hour. Concentrated the batch at one atmosphere until the internal temperature exceeded 70°C. Maintained the batch at reflux for about four hours. Adjusted the batch to a temperature between 40 and 50°C and charged 26 liters dry methanol. Adjusted the temperature to about 20 to 30°C. Charged 78 liters of dry methanol and adjusted the batch to a temperature between -5 and 5°C. Charged 13.0 kg of the compound of formula V. Over about 4 hours, charged 11.1 kg triethylamine (TEA) to the batch while maintaining the batch at a temperature between -5 and 5°C. About one and a half hours after the start of the

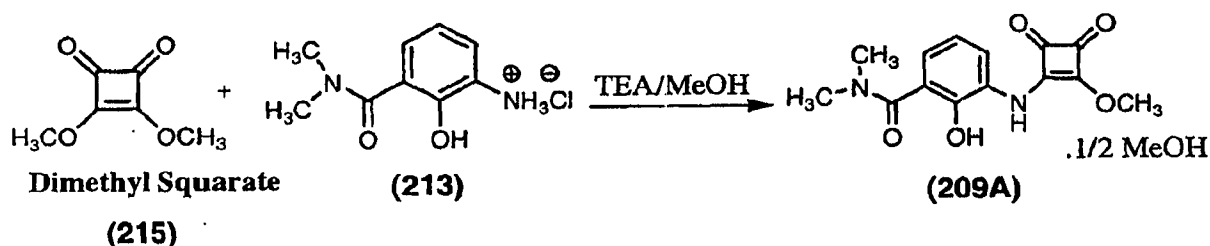
88

75

TEA charge, seeded the batch with 130 grams of compound (209A) added as a solid. After the addition of TEA was completed, agitated the batch for about 30 minutes at a temperature between -5 and 5°C. Charged 12 liters acetic acid while maintaining the batch at a temperature between -5 and 5°C. Heated the batch to a temperature
5 between 60 and 70°C and maintained this temperature for about 1 hour. Adjusted the temperature to about 25 to 35°C over about 1 hour. Adjusted the temperature to about -5 to 5°C over about 1 hour. Filtered the batch and washed the filter cake with 65 liters (5 x) methanol. Dried the batch in a vacuum oven for at least 24 hours at 60 to 70°C. Yield 14.5 kg , 81%. ¹HNMR (CD₃CN) 8.07 (1H, s); 7.56 (1H, d); 7.28 (1H, d); 6.99
10 (1H, t); 4.35 (3H, s); 3.10 (6H, s)

Preparative Example 6

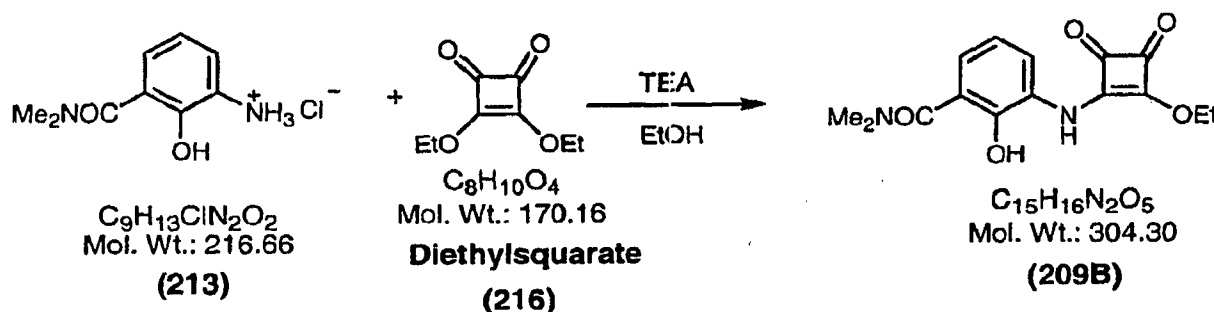
Preparation of Compound (209A) From Dimethylsquarate and Compound (213)



Charged 6.3 grams of compound (213) and 5.0 grams of compound (215) to 250 ml round bottom flask equipped with a thermocouple, N₂ inlet and addition funnel. Charged 41 ml dry methanol (KF < 0.1 %). Adjusted the batch to temperature between -5 and 5°C. Over about 5 hours, charged 4.9 ml triethylamine (TEA) to the batch while
20 maintaining the batch at a temperature between -5 and 5°C. After the addition of TEA was completed, agitated the batch for about one hour at a temperature between -5 and 5°C. Charged 2.8 ml acetic acid while maintaining the batch at a temperature between -5 and 5°C. Adjusted the batch volume to 63 ml by adding dry methanol. Heated the batch to reflux and maintained for about 15 minutes. Adjusted the
25 temperature to about -5 to 5°C over about 1 hour. Filtered the batch and washed the filter cake with 25 ml (5 x) methanol. Dried the batch in a vacuum oven for at least 24 hours at 60 to 70°C. Yield 7.5 g , 88 %.

89

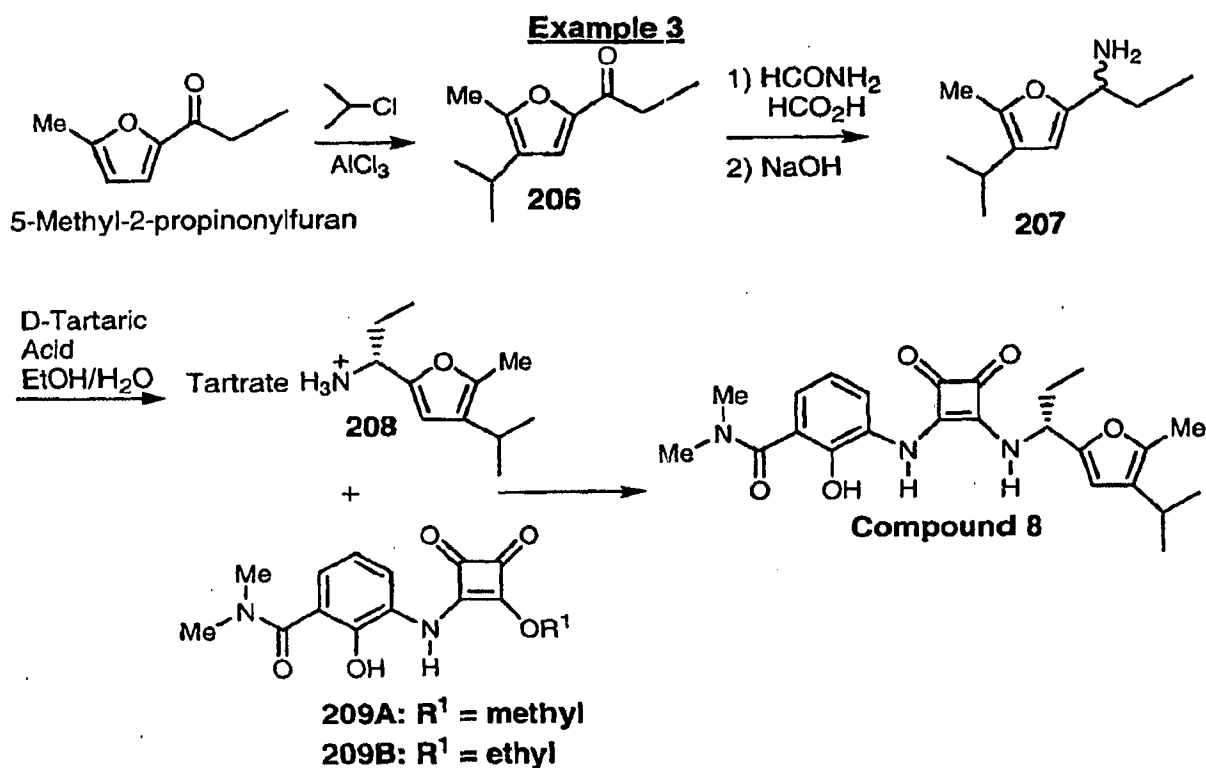
76

Preparative Example 7**Preparation of Compound (209B) From Diethylsquarate (216) and Compound (213)**

Charged 44.0 kg of the compound (213), 225 kg dry ethanol and 41.8 kg of the compound (216) to a 300 gallon glass lined reactor equipped with a thermocouple, N₂ inlet and feed bottle. Adjusted the batch to temperature between 0 and 10°C. Over about 1 hour, charged 17.1 kg triethylamine (TEA) to the batch while maintaining the batch at a temperature between 0 and 10°C. After the addition of TEA was complete, agitated the batch for about three hours at a temperature between 0 and 10°C. Over about 3 hours, charged additional 8.2 kg triethylamine (TEA) to the batch while maintaining the batch at a temperature between 0 and 10°C. After the addition of TEA was complete, agitated the batch for about three hours at a temperature between 0 and 10°C. Charged 19 liters acetic acid while maintaining the batch at a temperature between 0 and 10°C. Adjusted the batch volume to 440 liters by adding dry ethanol. Heated the batch to reflux and maintained for about 15 minutes. Adjusted the temperature to about 0 to 10°C over about 2 hours. Filtered the batch and washed the filter cake with 220 liters 50 % v/v ethanol in water. Dried the batch in a vacuum oven for at least 12 hours at 50 to 60°C. Yield 52 kg, 88 %.

¹HNMR (CD₃CN) 7.61 (1H, d); 7.28 (1H, d); 6.96 (1H, t); 4.69 (2H, q); 3.10 (6H, s), 1.44 (3H, t).

77



5

Step 1: 1-(4-Isopropyl-5-methyl-2-furyl)propan-1-one (206)

Under nitrogen, 2-methyl-5-propionylfuran (100 g, 0.72 moles) was added dropwise at 0-30°C to aluminium chloride (131 g, 0.96 moles). The resulting suspension was stirred for further 30 minutes at room temperature and then cooled to 0-5°C. Within one hour isopropyl chloride (76 g, 0.96 moles) was added dropwise at 0-10°C and the mixture stirred until complete conversion was achieved (HPLC). The mixture was hydrolyzed on 2 L of water/ice. The pH was adjusted to 1 by addition of sodium hydroxide solution (60 mL) and the product was extracted into 500 mL TBME. The aqueous layer was separated and reextracted with 200 mL TBME. The combined organic layers were washed with 500 mL brine and evaporated to minimum volume. Yield: 132.5 g (102%) of a yellow-brown liquid.

Assay (HPLC: YMC Pack Pro C18 150x4.6 mm, 5 μ m; 220 nm; ACN/0.05% TFA : water/0.05% TFA 20:80 to 95:5 within 23 min): 60% pure by area, RT 17.2 min.

Step 2: [1-(4-Isopropyl-5-methyl-2-furyl)propyl]amine (207)

Under nitrogen, a mixture of crude 1-(4-Isopropyl-5-methyl-2-furyl)propan-1-one (100 g), formamide (100 g, 2.22 moles) and formic acid (28.7 g, 0.61 moles) was

20

ql

78

heated to 140°C for about two days until complete conversion to intermediate N-(1-(4-isopropyl-5-methylfuran-2-yl)propyl)formamide was achieved. The mixture was cooled to 20-25°C and diluted with 400 mL methanol and 400 mL diisopropylether. Aqueous sodium hydroxide (1.2 kg, 25% in water) was added and the mixture was heated to reflux (55-60°C) for about one day until complete conversion to [1-(4-isopropyl-5-methyl-2-furyl)propyl]amine was achieved. The mixture was cooled down to 20-25°C and the phases were separated. The organic layer was washed with 400 mL brine (5% in water). The combined aqueous layers were reextracted with 200 mL diisopropylether. The combined organic layers were evaporated to minimum volume. Yield: 94.6 g (45% abs (absolute). from 2-methyl-5-propionylfuran) of a yellow-brown liquid.

Assay (HPLC: YMC Pack Pro C18 150x4.6 mm, 5 μ m; 220 nm; ACN/0.05% TFA : water/0.05% TFA 20:80 to 95:5 within 23 min): 48.5% pure vs. standard, RT 9.2 min.

Step 3: (R)-1-(4-isopropyl-5-methylfuran-2-yl)propan-1-amine (2S,3S)-2,3-dihydroxysuccinate (208)

Under nitrogen, crude [1-(4-isopropyl-5-methyl-2-furyl)propyl]amine (51 g, 135 mmol active) was dissolved in 204 mL dry ethanol at 60°C. 20% of a solution of D-(-)-tartaric acid (20.3 g, 135 mmol) in a mixture of 102 mL ethanol/water (15:1) was added at 55°C. The solution was seeded. The residual solution of tartaric acid was added within 10 minutes. The suspension was cooled to 20°C and stirred at room temperature over night. The salt was filtered off and washed with dry ethanol until a colorless mother liquor was obtained. The product was dried in vacuum at 50°C to constant weight. Yield: 16.9 g (38% abs.) of white crystals.

Assay (HPLC: YMC Pack Pro C18 150x4.6 mm, 5 μ m; 220 nm; ACN:0.01M KH_2PO_4 pH=2.5 (H_3PO_4) 15:85 to 80:20 within 25 min): 95.8% by area, RT 8.8 min.

Optical Purity (HPLC: Chiralcel OD-R 250x4.6 mm; 226 nm; ACN:0.5M NaClO_4 40:60): dr 98:2, RT 12.6 min (R), 16.3 min (S). Wherein "dr" represents diastereomeric ratio.

Step 4: 2-Hydroxy-3-[(2-[(1R)-1-(4-isopropyl-5-methyl-2-furyl)propyl]amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl]amino]-N,N-dimethylbenzamide (**Compound 8**)

Under nitrogen, (R)-1-(4-Isopropyl-5-methylfuran-2-yl)propan-1-amine (2S,3S)-2,3-dihydroxy-succinate (**208**) (2.0 g, 6 mmol) was suspended in 6ml water and 8 mL 2-methyl tetrahydrofuran (MeTHF) at 20-25°C. 1.3 mL aqueous sodium hydroxide (30%) were added and the organic layer was separated after 5 minutes. The aqueous layer was extracted with 4 mL MeTHF. The combined organic layers were added to (**209B**) (1.74 g, 5.7 mmol) and 4 mL MeTHF were added. The mixture was heated to 65°C for 4.5 hours and was then cooled to 20-25°C. After 16 hours at 20-25°C the product crystallized and was isolated by filtration. The product was washed with MeTHF and dried in vacuum at 50°C to constant weight. Yield: 1.25 g (47%) as off-white solid. Assay (NMR): 95% pure.

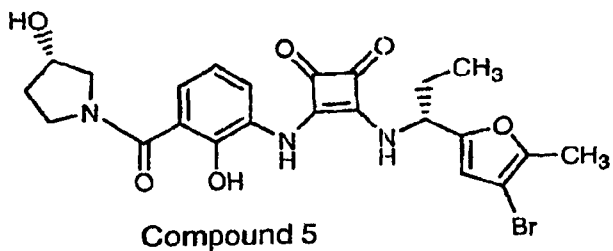
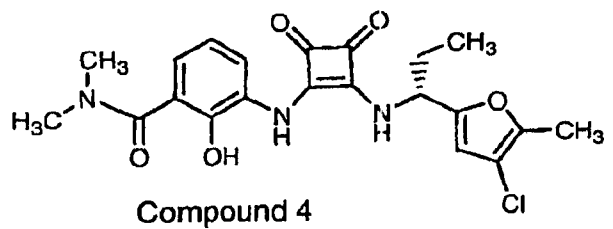
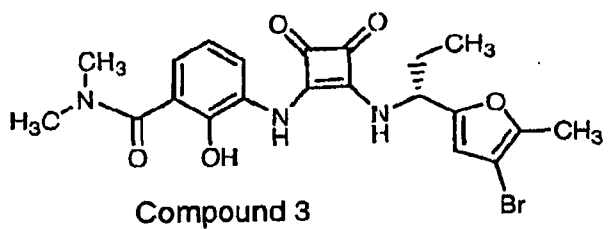
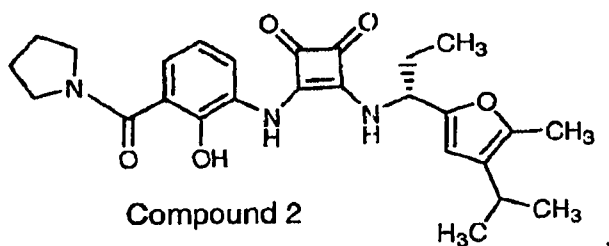
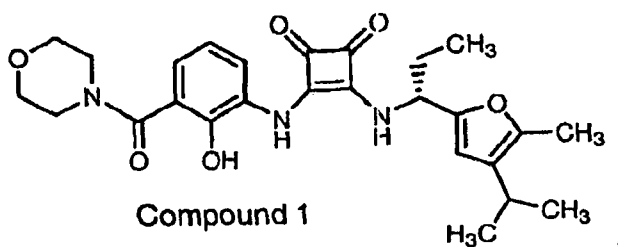
If one were to use compound (**209A**) in Example 3 then one would obtain compound (**8**).

While the present invention has been described in conjunction with the specific embodiments set forth above, many alternatives, modifications and variations thereof will be apparent to those of ordinary skill in the art. All such alternatives, modifications and variations are intended to fall within the spirit and scope of the present invention.

93

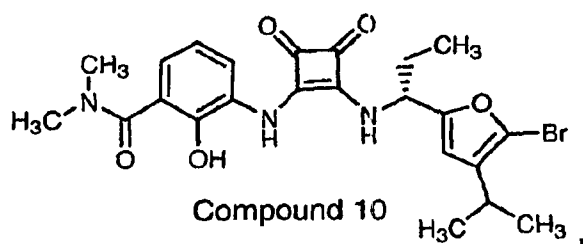
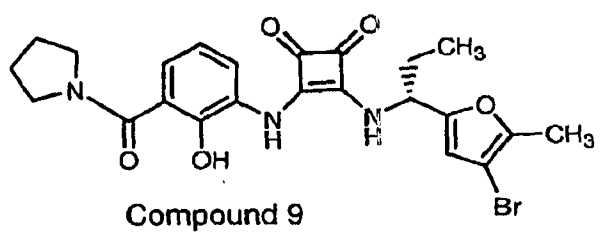
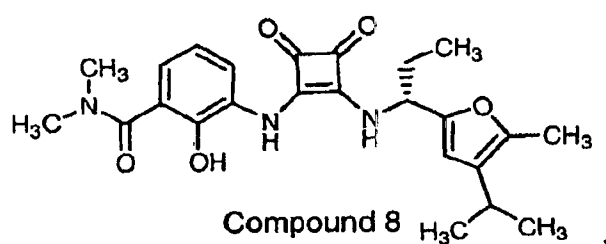
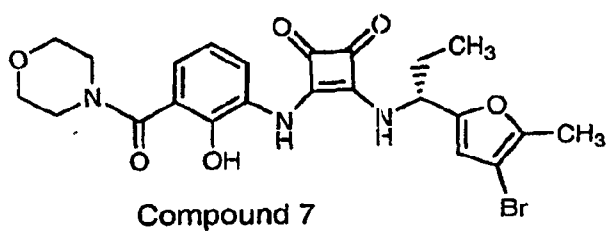
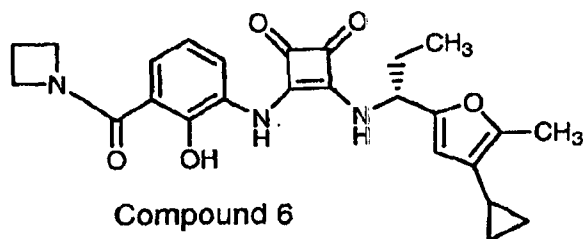
WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound selected from the group consisting of compounds of the formula:



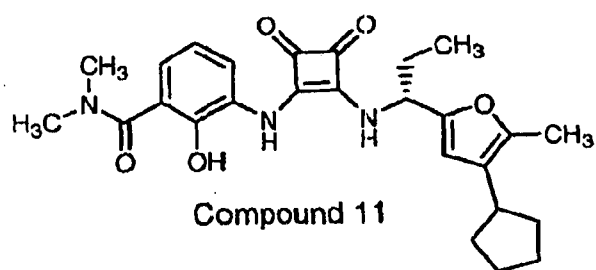
gpd

81

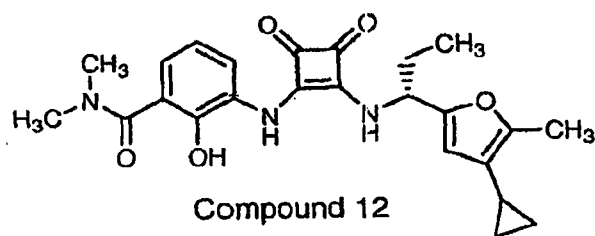


as

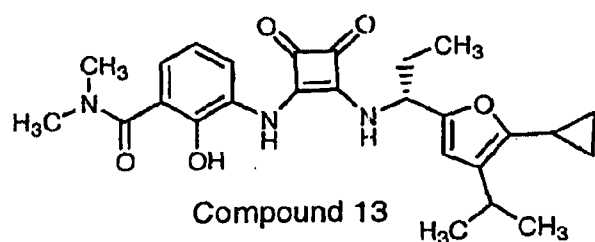
82



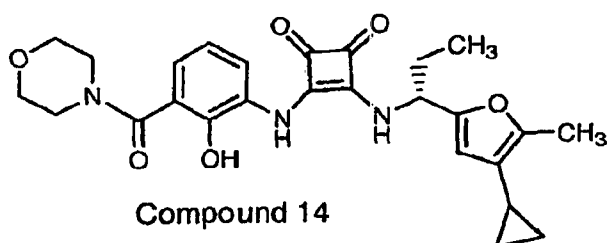
Compound 11



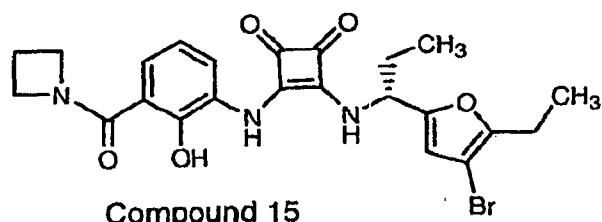
Compound 12



Compound 13



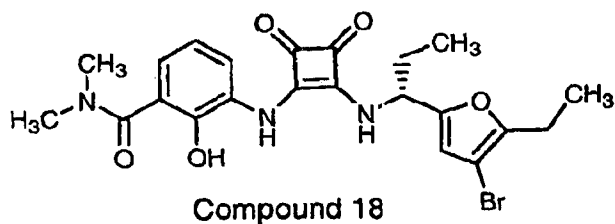
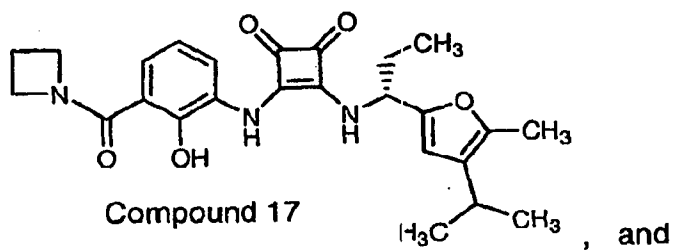
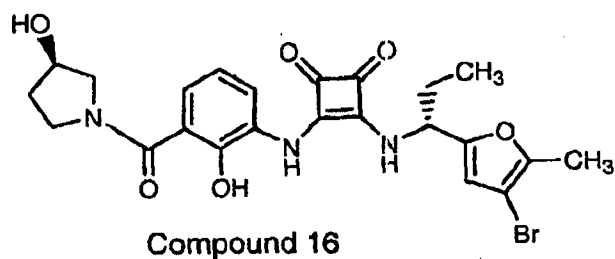
Compound 14



Compound 15

96

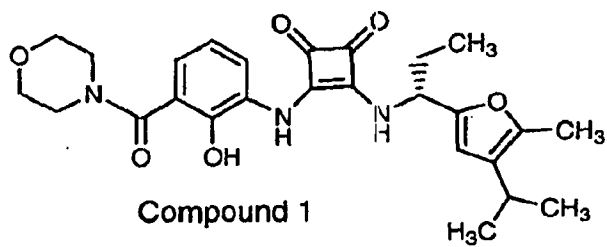
83



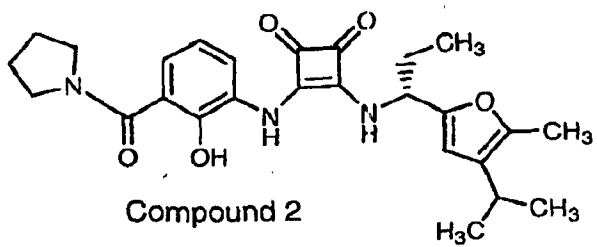
5

or the pharmaceutically acceptable salts, esters and solvates thereof.

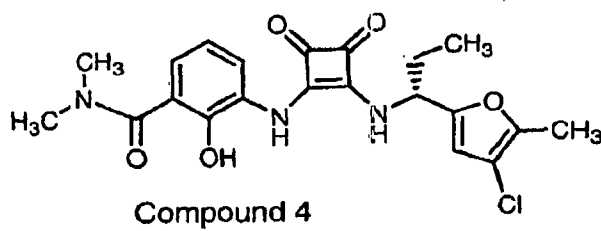
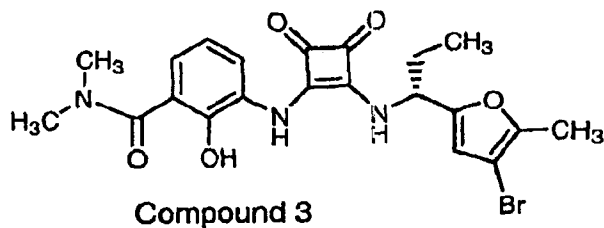
2. The compound of Claim 1 selected from the group consisting of compounds of the formula:



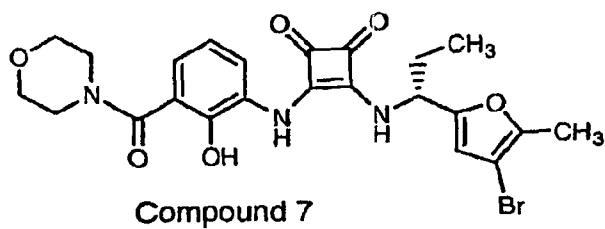
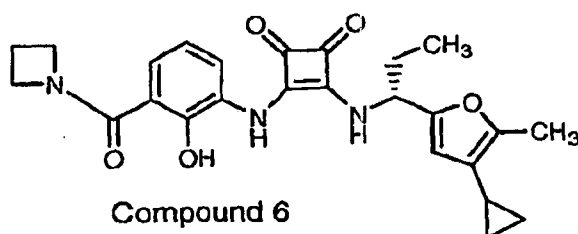
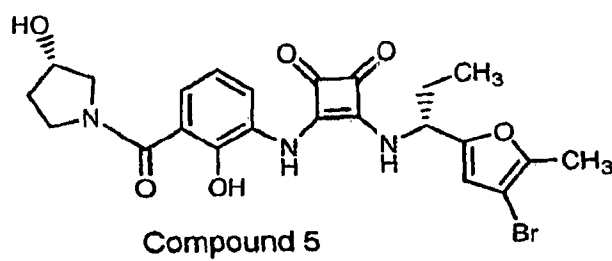
10



84



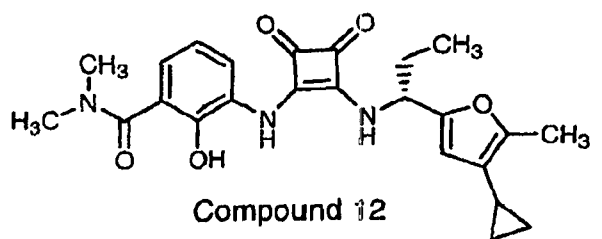
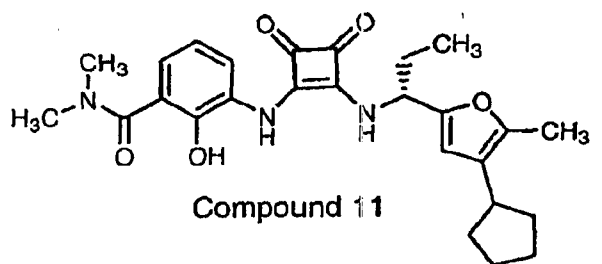
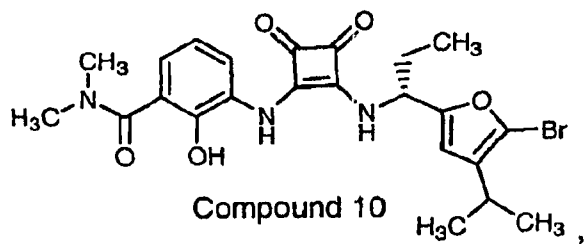
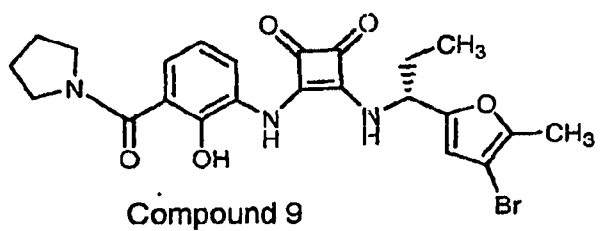
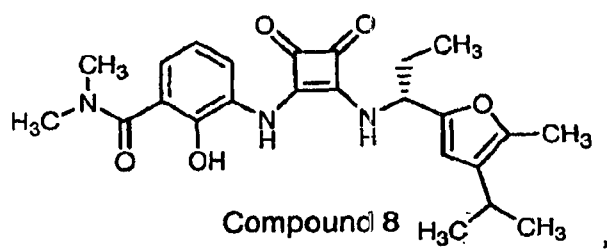
5



10

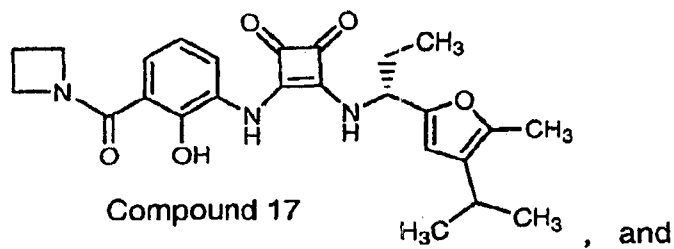
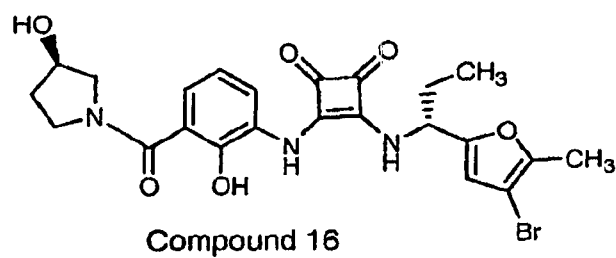
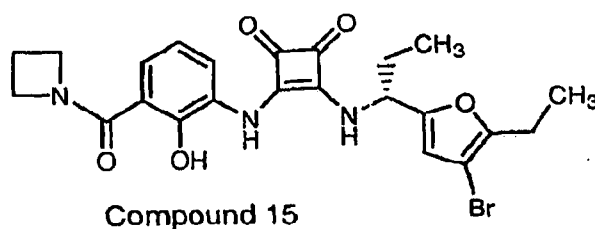
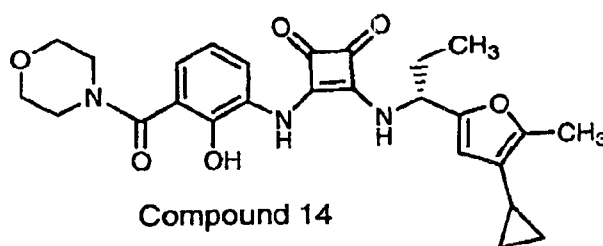
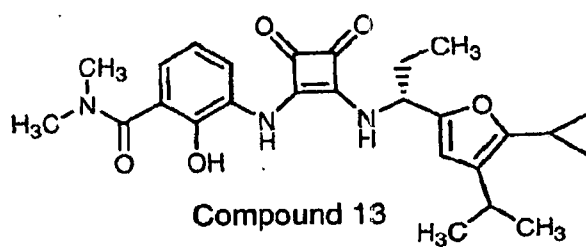
98

85



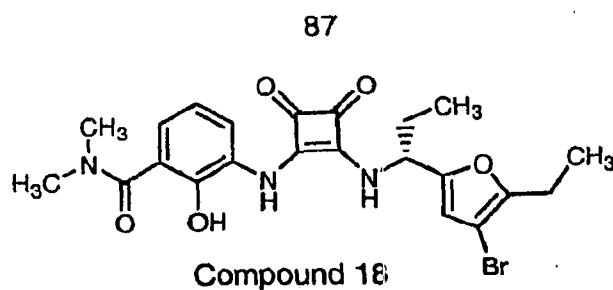
99

86



5

10



3. The compound of Claim 1 wherein said compound is a pharmaceutically acceptable salt.

5

4. The compound of Claim 1 wherein said compound is Compound 1.

5. The compound of Claim 1 wherein said compound is Compound 2.

10

6. The compound of Claim 1 wherein said compound is Compound 3.

7. The compound of Claim 1 wherein said compound is Compound 4.

8. The compound of Claim 1 wherein said compound is Compound 5.

15

9. The compound of Claim 1 wherein said compound is Compound 6.

10. The compound of Claim 1 wherein said compound is Compound 7.

20

11. The compound of Claim 1 wherein said compound is Compound 8.

12. The compound of Claim 1 wherein said compound is Compound 9.

13. The compound of Claim 1 wherein said compound is Compound 10.

25

14. The compound of Claim 1 wherein said compound is Compound 11.

15. The compound of Claim 1 wherein said compound is Compound 12.

lol

88

16. The compound of Claim 1 wherein said compound is Compound 13.
17. The compound of Claim 1 wherein said compound is Compound 14.
- 5 18. The compound of Claim 1 wherein said compound is Compound 15.
19. The compound of Claim 1 wherein said compound is Compound 16.
20. The compound of Claim 1 wherein said compound is Compound 17.
- 10 21. The compound of Claim 1 wherein said compound is Compound 18.
22. The compound of Claim 1 wherein said compound is a solvate.
- 15 23. The compound of Claim 1 wherein said compound is a solvate of Compound 1.
24. The compound of Claim 1 wherein said compound is a solvate of Compound 2.
- 20 25. The compound of Claim 1 wherein said compound is a solvate of Compound 3.
26. The compound of Claim 1 wherein said compound is a solvate of Compound 4.
- 25 27. The compound of Claim 1 wherein said compound is a solvate of Compound 5.
- 30 28. The compound of Claim 1 wherein said compound is a solvate of Compound 6.

02

29. The compound of Claim 1 wherein said compound is a solvate of Compound 7.

5 30. The compound of Claim 1 wherein said compound is a solvate of Compound 8.

31. The compound of Claim 1 wherein said compound is a solvate of Compound 9.

10 32. The compound of Claim 1 wherein said compound is a solvate of Compound 10.

15 33. The compound of Claim 1 wherein said compound is a solvate of Compound 11.

34. The compound of Claim 1 wherein said compound is a solvate of Compound 12.

20 35. The compound of Claim 1 wherein said compound is a solvate of Compound 13.

36. The compound of Claim 1 wherein said compound is a solvate of Compound 14.

25 37. The compound of Claim 1 wherein said compound is a solvate of Compound 15.

38. The compound of Claim 1 wherein said compound is a solvate of Compound 16.

30 39. The compound of Claim 1 wherein said compound is a solvate of Compound 17.

103

40. The compound of Claim 1 wherein said compound is a solvate of Compound 18.

5 41. The compound of Claim 1 wherein said compound is a solvate and said solvate is a hydrate.

42. The compound of Claim 1 wherein said compound is a monohydrate of Compound 1.

10 43. The compound of Claim 1 wherein said compound is a monohydrate of Compound 2.

44. The compound of Claim 1 wherein said compound is a monohydrate of Compound 3.

15

45. The compound of Claim 1 wherein said compound is a monohydrate of Compound 4.

20 46. The compound of Claim 1 wherein said compound is a monohydrate of Compound 5.

47. The compound of Claim 1 wherein said compound is a monohydrate of Compound 6.

25 48. The compound of Claim 1 wherein said compound is a monohydrate of Compound 7.

49. The compound of Claim 1 wherein said compound is a monohydrate of Compound 8.

30

50. The compound of Claim 1 wherein said compound is a monohydrate of Compound 9.

col

51. The compound of Claim 1 wherein said compound is a monohydrate of Compound 10.

5 52. The compound of Claim 1 wherein said compound is a monohydrate of Compound 11.

53. The compound of Claim 1 wherein said compound is a monohydrate of Compound 12.

10 54. The compound of Claim 1 wherein said compound is a monohydrate of Compound 13.

15 55. The compound of Claim 1 wherein said compound is a monohydrate of Compound 14.

56. The compound of Claim 1 wherein said compound is a monohydrate of Compound 15.

20 57. The compound of Claim 1 wherein said compound is a monohydrate of Compound 16.

58. The compound of Claim 1 wherein said compound is a monohydrate of Compound 17.

25 59. The compound of Claim 1 wherein said compound is a monohydrate of Compound 18.

30 60. A pharmaceutical composition comprising at least one compound of Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

61. A pharmaceutical composition comprising at least one compound of Claim 2 and a pharmaceutically acceptable carrier.

105

62. A pharmaceutical composition comprising at least one compound of Claim 22 and a pharmaceutically acceptable carrier.

5 63. A pharmaceutical composition comprising at least one compound of Claim 41 and a pharmaceutically acceptable carrier.

64. A pharmaceutical composition comprising a compound of Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

10 65. A pharmaceutical composition comprising a compound of Claim 2 and a pharmaceutically acceptable carrier.

66. A pharmaceutical composition comprising a compound of Claim 22 and a pharmaceutically acceptable carrier.

15

67. A pharmaceutical composition comprising a compound of Claim 41 and a pharmaceutically acceptable carrier.

20 68. A use of at least one compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, ester or solvate thereof, for the manufacture of a medicament for treating, or inhibiting, a chemokine mediated disease.

25 69. A use of a compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, ester or solvate thereof, for the manufacture of a medicament for treating, or inhibiting, a chemokine mediated disease.

70. The use of Claim 69 wherein a compound of Claim 1 is used.

71. The use of Claim 69 wherein a salt of a compound of Claim 1 is used.

30

72. The use of Claim 69 wherein a solvate of a compound of Claim 1 is used.

93

73. The use of Claim 72 wherein said solvate is a hydrate.

74. The use of Claim 73 wherein said hydrate is a monohydrate.

5 75. The use of Claim 69 wherein said chemokine mediated disease is cancer.

10 76. The use of Claim 69 wherein said chemokine mediated disease is cancer and said medicament is used concurrently or sequentially with (a) an antineoplastic agent, or (b) an anti-angiogenesis agent, or (c) a VEGF receptor kinase inhibitor, or (d) antibodies against the VEGF receptor, or (e) interferon, and/or (f) radiation.

15 77. The use of Claim 69 wherein the chemokine mediated disease inhibited is angiogenesis.

78. The use of Claim 69 wherein the chemokine mediated disease is angiogenic ocular disease.

20 79. The use of Claim 69 wherein the chemokine mediated disease is selected from the group consisting of: gingivitis, respiratory viruses, herpes viruses, hepatitis viruses, HIV, kaposi's sarcoma associated virus and atherosclerosis.

25 80. The use of Claim 69 wherein said chemokine mediated disease is selected from the group consisting of: acute inflammatory pain, chronic inflammatory pain, acute neuropathic pain, and chronic neuropathic pain.

30 81. The use of Claim 68 wherein said chemokine mediated disease is COPD.

82. The use of Claim 69 wherein said chemokine mediated disease is COPD.



94

83. The use of Claim 82 wherein the compound of Claim 1 is a solvate.
84. The use of Claim 83 wherein said solvate is a hydrate.
- 5 85. The use of Claim 84 wherein said hydrate is a monohydrate.
86. The use of Claim 68 wherein said chemokine mediated disease is psoriasis.
- 10 87. The use of Claim 69 wherein said chemokine mediated disease is psoriasis.
88. The use of Claim 87 wherein the compound of Claim 1 is a solvate.
- 15 89. The use of Claim 88 wherein said solvate is a hydrate.
90. The use of Claim 89 wherein said hydrate is a monohydrate.
91. The use of Claim 68 wherein said chemokine mediated disease is
20 asthma.
92. The use of Claim 69 wherein said chemokine mediated disease is asthma.
- 25 93. The use of Claim 92 wherein the compound of Claim 1 is a solvate.
94. The use of Claim 93 wherein said solvate is a hydrate.
95. The use of Claim 94 wherein said hydrate is a monohydrate.
- 30 96. The use of Claim 68 wherein said chemokine mediated disease is severe asthma.

108

95

97. The use of Claim 69 wherein said chemokine mediated disease is severe asthma.

98. The use of Claim 97 wherein the compound of Claim 1 is a solvate.

5

99. The use of Claim 98 wherein said solvate is a hydrate.

100. The use of Claim 99 wherein said hydrate is a monohydrate.

10

101. The use of Claim 69 wherein said chemokine mediated disease is acute inflammation or chronic inflammation.

102. The use of Claim 69 wherein said chemokine mediated disease is rheumatoid arthritis.

15

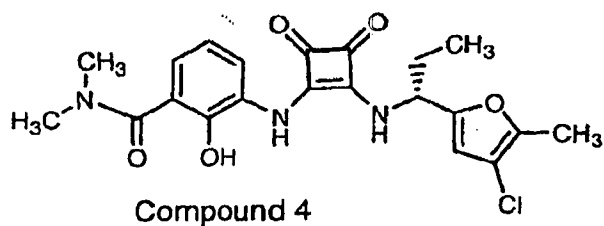
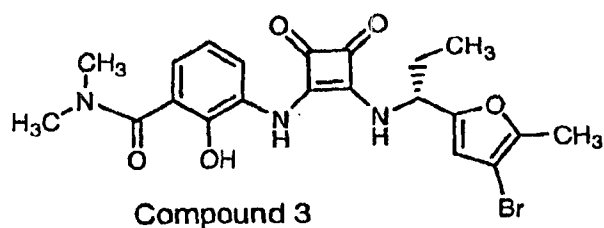
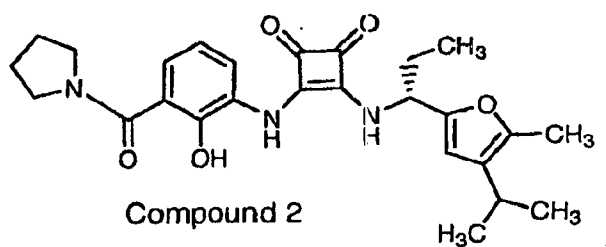
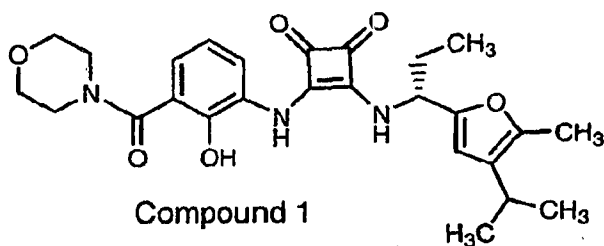
103. The use of Claim 69 wherein said chemokine mediated disease is selected from the group consisting of: acute inflammation, chronic inflammation, rheumatoid arthritis, acute inflammatory pain, chronic inflammatory pain, acute neuropathic pain, chronic neuropathic pain, psoriasis, atopic dermatitis, asthma, COPD, adult respiratory disease, arthritis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, septic shock, endotoxic shock, gram negative sepsis, toxic shock syndrome, stroke, cardiac and renal reperfusion injury, glomerulonephritis, thrombosis, Alzheimer's disease, graft vs. host reaction, allograft rejections, malaria, acute respiratory distress syndrome, delayed type hypersensitivity reaction, atherosclerosis, cerebral and cardiac ischemia, osteoarthritis, multiple sclerosis, restinosis, angiogenesis, osteoporosis, gingivitis, respiratory viruses, herpes viruses, hepatitis viruses, HIV, Kaposi's sarcoma associated virus, meningitis, cystic fibrosis, pre-term labor, cough, pruritis, multi-organ dysfunction, trauma, strains, sprains, contusions, psoriatic arthritis, herpes, encephalitis, CNS vasculitis, traumatic brain injury, CNS tumors, subarachnoid hemorrhage, post surgical trauma, Interstitial pneumonitis, hypersensitivity, crystal induced arthritis, acute and chronic pancreatitis, acute alcoholic hepatitis, necrotizing enterocolitis, chronic sinusitis, angiogenic ocular disease, ocular inflammation, retinopathy of prematurity, diabetic retinopathy, macular

20
25
30

VCH

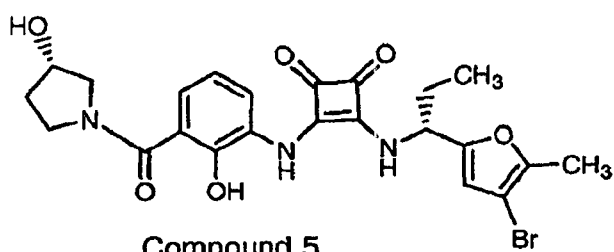
degeneration with the wet type preferred and corneal neovascularization, polymyositis, vasculitis, acne, gastric and duodenal ulcers, celiac disease, esophagitis, glossitis, airflow obstruction, airway hyperresponsiveness, bronchiectasis, bronchiolitis, bronchiolitis obliterans, chronic bronchitis, cor pulmonae, cough, dyspnea, emphysema, hypercapnea, hyperinflation, hypoxemia, hyperoxia-induced inflammations, hypoxia, surgical lung volume reduction, pulmonary fibrosis, pulmonary hypertension, right ventricular hypertrophy, peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), granulocytic ehrlichiosis, sarcoidosis, small airway disease, ventilation-perfusion mismatching, wheeze, colds, gout, alcoholic liver disease, lupus, burn therapy, periodontitis, transplant reperfusion injury and early transplantation rejection.

104. A use of at least one compound selected from the group consisting of:

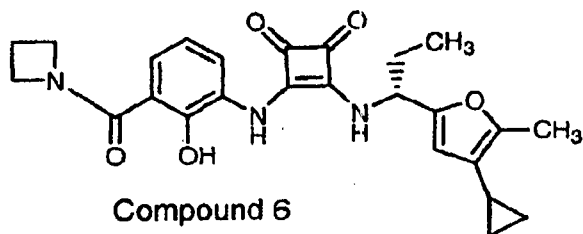


110

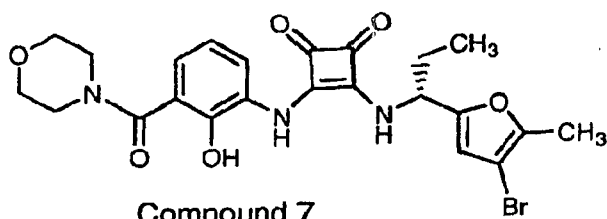
97



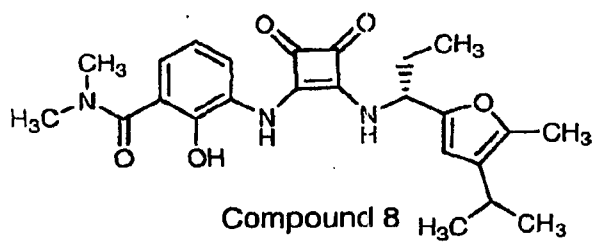
Compound 5



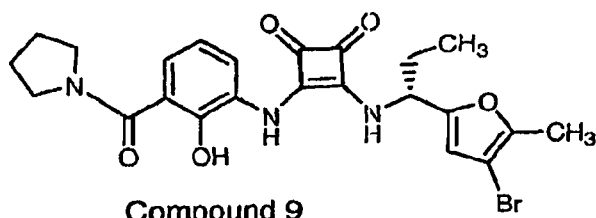
Compound 6



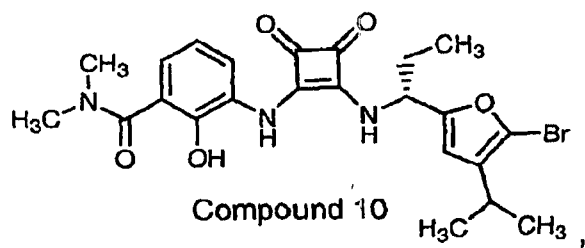
Compound 7



Compound 8



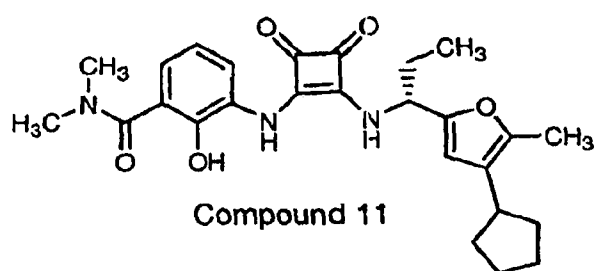
Compound 9



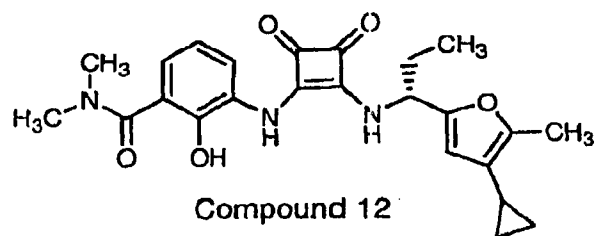
Compound 10

111

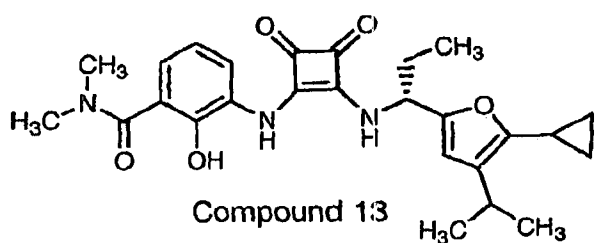
98



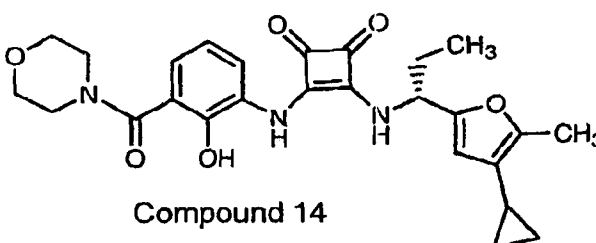
Compound 11



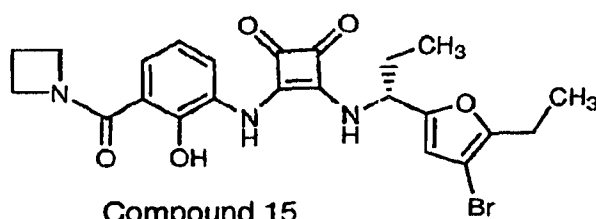
Compound 12



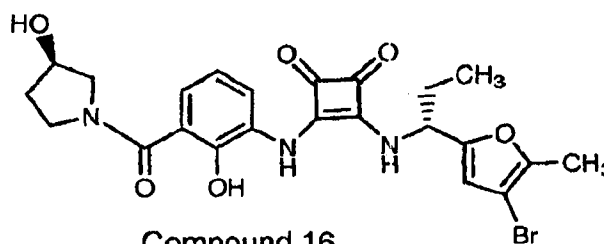
Compound 13



Compound 14



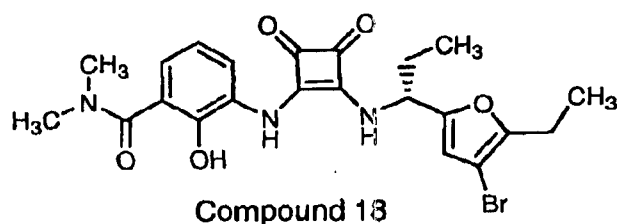
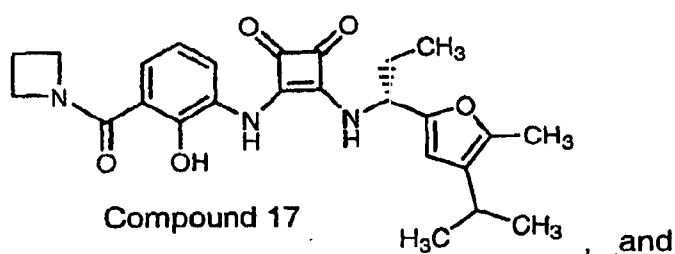
Compound 15



Compound 16

112

99



or the pharmaceutically acceptable salts, esters and solvates thereof; for the manufacture of a medicament for treating, or inhibiting, a chemokine mediated disease,

said medicament being used in combination with:

one or more drugs, agents or therapeutics useful for the treatment of chemokine mediated diseases.

105. The use of Claim 104 wherein said drug, agent or therapeutic is selected from the group consisting of: (a) a disease modifying antirheumatic drug; (b) a nonsteroidal anitnflammatory drug; (c) a COX-2 selective inhibitor; (d) a COX-1 inhibitor; (e) an immunosuppressive; (f) a steroid; (g) a biological response modifier and (h) other anti-inflammatory agents or therapeutics useful for the treatment of chemokine mediated diseases.

106. The use of Claim 105 wherein said disease modifying antirheumatic drug is selected from the group consisting of methotrexate, azathioprine, lufunomide, penicillamine, gold salts, mycophenolate, mofetil and cyclophosphamide.

107. The use of Claim 105 wherein said nonsteroidal anitnflammatory drug is selected from the group consisting of piroxicam, ketoprofen, naproxen, indomethacin, and ibuprofen.

113

100

108. The use of Claim 105 wherein said COX-2 selective inhibitor is selected from the group consisting of rofecoxib and celecoxib.

109. The use of Claim 105 wherein said COX-1 inhibitor is piroxicam.

5

110. The use of Claim 105 wherein said immunosuppressive is selected from the group consisting of methotrexate, cyclosporin, leflunimide, tacrolimus, rapamycin and sulfasalazine.

10

111. The use of Claim 105 wherein said steroid is selected from the group consisting of β -methasone, prednisone, cortisone, prednisolone and dexamethasone.

15

112. The use of claim 105 wherein said biological response modifier is selected from the group consisting of anti-TNF antagonists, IL-1 antagonists, anti-CD40, anti-CD28, IL-10 and anti-adhesion molecules.

20

113. The use of Claim 105 wherein said other anti-inflammatory agents or therapeutics are selected from the group consisting of p38 kinase inhibitors, PDE4 inhibitors, TACE inhibitors, chemokine receptor antagonists, thalidomide, leukotriene inhibitors and other small molecule inhibitors of pro-inflammatory cytokine production.

25

114. The use of Claim 105 wherein said chemokine mediated disease is selected from the group consisting of psoriasis, atopic dermatitis, asthma, COPD, adult respiratory disease, arthritis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, septic shock, endotoxic shock, gram negative sepsis, toxic shock syndrome, stroke, cardiac and renal reperfusion injury, glomerulonephritis, thrombosis, Alzheimer's disease, graft vs. host reaction, allograft rejections, malaria, acute respiratory distress syndrome, delayed type hypersensitivity reaction, atherosclerosis, cerebral and cardiac ischemia, osteoarthritis, multiple sclerosis, restinosis, angiogenesis, osteoporosis, gingivitis, respiratory viruses, herpes viruses, hepatitis viruses, HIV, Kaposi's sarcoma associated virus, meningitis, cystic fibrosis, pre-term labor, cough, pruritis, multi-organ dysfunction, trauma, strains, sprains, contusions, psoriatic arthritis, herpes, encephalitis, CNS vasculitis, traumatic brain

30

114

101

injury, CNS tumors, subarachnoid hemorrhage, post surgical trauma, interstitial pneumonitis, hypersensitivity, crystal induced arthritis, acute and chronic pancreatitis, acute alcoholic hepatitis, necrotizing enterocolitis, chronic sinusitis, angiogenic ocular disease, ocular inflammation, retinopathy of prematurity, diabetic retinopathy, macular degeneration with the wet type preferred and corneal neovascularization, polymyositis, vasculitis, acne, gastric and duodenal ulcers, celiac disease, esophagitis, glossitis, airflow obstruction, airway hyperresponsiveness, bronchiectasis, bronchiolitis, bronchiolitis obliterans, chronic bronchitis, cor pulmonae, cough, dyspnea, emphysema, hypercapnea, hyperinflation, hypoxemia, hyperoxia-induced inflammations, hypoxia, surgical lung volume reduction, pulmonary fibrosis, pulmonary hypertension, right ventricular hypertrophy, peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), granulocytic ehrlichiosis, sarcoidosis, small airway disease, ventilation-perfusion mismatching, wheeze, colds, gout, alcoholic liver disease, lupus, burn therapy, periodontitis and early transplantation.

115. The use of Claim 105 wherein said chemokine mediated disease is a pulmonary disease and said one or more drugs, agents or therapeutics are selected from the group consisting of: glucocorticoids, 5-lipoxygenase inhibitors, β -2 adrenoceptor agonists, muscarinic M1 and M3 antagonists, muscarinic M2 agonists, NK3 antagonists, LTB4 antagonists, cysteinyl leukotriene antagonists, bronchodilators, PDE4 inhibitors, PDE inhibitors, elastase inhibitors, MMP inhibitors, phospholipase A2 inhibitors, phospholipase D inhibitors, histamine H1 antagonists, histamine H3 antagonists, dopamine agonists, adenosine A2 agonists, NK1 and NK2 antagonists, GABA-b agonists, nociceptin agonists, expectorants, mucolytic agents, decongestants, antioxidants, anti-IL-8 anti-bodies, anti-IL-5 antibodies, anti-IgE antibodies, anti-TNF antibodies, IL-10, adhesion molecule inhibitors, and growth hormones.

116. The use of Claim 115 wherein said pulmonary disease is COPD, asthma or cystic fibrosis.

117. The use of Claim 105 wherein said chemokine mediated disease is multiple sclerosis and said one or more drugs, agents or therapeutics are selected

115

102

from the group consisting of methotrexate, cyclosporin, leflunimide, sulfasalazine, β -methasone, β -interferon, glatiramer acetate, prednisone, etanercept, and infliximab.

118. The use of Claim 105 wherein said chemokine mediated disease is
5 rheumatoid arthritis and said one or more drugs, agents or therapeutics are selected
from the group consisting of a COX-2 inhibitor, a COX inhibitor, an
immunosuppressive, a steroid, a PDE IV inhibitor, an anti-TNF- α compound, MMP
inhibitors, glucocorticoids, chemokine inhibitors, CB2-selective inhibitors, and other
classes of compounds indicated for the treatment of rheumatoid arthritis.

10

119. The use of Claim 105 wherein said chemokine mediated disease is
stroke and cardiac reperfusion injury and said one or more drugs, agents or
therapeutics are selected from the group consisting of thrombolitics, antiplatelet
agents, gpIIb/IIIa antagonist, anticoagulants, other compounds indicated for the
15 treatment of rheumatoid arthritis and formulations thereof.

15

120. The use of Claim 105 wherein said chemokine mediated disease is
stroke and cardiac reperfusion injury and said one or more drugs, agents or
therapeutics are selected from the group consisting of tenecteplase, TPA, alteplase,
20 abciximab, eptifibatide, heparin and formulations thereof.

20

116

CICLOBUTEN-1,2-DIONAS 3,4-DI-SUSTITUIDAS
COMO LIGANDOS DE RECEPTORES DE QUIMIOCINAS CXC

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos ciclobutendionas sustituidos, a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y al uso de los compuestos y formulaciones para el tratamiento de enfermedades mediadas por quimiocinas CXC.

Antecedentes de la invención

Las quimiocinas son citoquinas quimiotácticas que son liberadas por una amplia variedad de células para atraer a macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos, neutrófilos y células endoteliales a los sitios de inflamación y crecimiento tumoral. Existen dos clases principales de quimiocinas, las quimiocinas CXC y las quimiocinas CC. La clase depende de si las primeras dos cisteínas están separadas por un solo aminoácido (quimiocinas CXC) o son adyacentes (quimiocinas CC). Las quimiocinas CXC incluyen interleuquina-8 (IL-8), proteína 1 activadora de neutrófilos (NAP-1), proteína 2 activadora de neutrófilos (NAP-2), $GRO\alpha$, $GRO\beta$, $GRO\gamma$, ENA-78, GCP-2, IP-10, MIG y PF4. Las quimiocinas CC incluyen RANTES, MIP-1 α , MIP-2 β , proteína 1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1), MCP-2, MCP-3 y eotaxina. Se sabe que los miembros individuales de las familias de las quimiocinas se unen con al menos un receptor de quimiocinas, estando las quimiocinas CXC por lo general unidas a miembros de los receptores de la clase CXCR y las quimiocinas CC a miembros de receptores de la clase CCR. Por ejemplo, IL-8 se une a los receptores CXCR-1 y CXCR-2.

D.P.G.

Dado que las quimiocinas CXC promueven la acumulación y activación de neutrófilos, estas quimiocinas estuvieron implicadas en un amplio rango de trastornos inflamatorios agudos y crónicos incluyendo psoriasis y artritis

117

reumatoidea. Baggiolini et al., FEBS Lett. 307, 97 (1992); Miller et al., Crit. Rev. Immunol. 12, 17 (1992); Oppenheim et al., Annu. Rev. Immunol. 9, 617 (1991); Seitz et al., J. Clin. Invest. 87, 463 (1991); Miller et al., Am. Rev. Respir. Dis. 146, 427 (1992); Donnelly et al., Lancet 341, 643 (1993).

Las quimiocinas CXCELRL incluyendo IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 y ENA-78 (Strieter et al. 1995 JBC 270 p. 27348-57) también estuvieron implicadas en la inducción de angiogénesis tumoral (crecimiento de nuevos vasos sanguíneos). Se cree que todas estas quimiocinas desarrollan su acción al enlazarse con el receptor CXCR2 (también conocido como IL-8RB) acoplado con la proteína G 7-transmembranal, mientras que IL-8 también se enlaza con CXCR1 (también conocido como IL-8RA). Así, su actividad angiogénica se debe al enlace con CXCR2 y a la activación del mismo y posiblemente con CXCR1 para IL-8, expresado en la superficie de células endoteliales vasculares (ECs) en los vasos circundantes.

Se mostraron muchos diferentes tipos de tumores para producir quimiocinas CXCELRL y su producción se relacionó con un fenotipo más agresivo (Inoue et al. 2000 Clin Cancer Res 6 p. 2104-2119) y un pronóstico pobre (Yoneda et. al. 1998 J Nat Cancer Inst 90 p. 447-454). Las quimiocinas con potentes factores quimiotácticos y se demostró que las quimiocinas CXCELRL inducen la quimiotaxis EC. De ese modo, las quimiocinas probablemente inducen la quimiotaxis de células endoteliales hacia su sitio de producción en el tumor. Esto puede ser un paso crítico en la inducción de angiogénesis a través del tumor. Los inhibidores de CXCR2 o inhibidores duales de CXCR2 y CXCR1 inhibirán la actividad angiogénica de las quimiocinas CXCELRL y por lo tanto bloquearán el crecimiento del tumor. Esta actividad antitumoral ha sido demostrada para anticuerpos de IL-8 (Arenberg et al. 1996 J Clin Invest 97 p. 2792-2802), ENA-78

118

(Arenberg et al. 1998 J Clin Invest 102 p. 465-72) y GRO α (Haghnegahdar et al. J. Leukoc Biology 2000 67 p. 53-62).

También quedó demostrado que muchas diferentes células tumorales expresan CXCR2 y así, las células tumorales también pueden estimular su propio crecimiento mientras secretan quimiocinas CXCLR. Así, junto con la decreciente angiogénesis, los inhibidores de CXCR2 pueden inhibir directamente el crecimiento de células tumorales.

Por lo tanto, los receptores de las quimiocinas CXC representan metas promisorias para el desarrollo de nuevos agentes anti-inflamatorios y anti-tumorales.

Aún existe una necesidad de disponer de compuestos que puedan modular la actividad de los receptores de las quimiocinas CXC. Por ejemplo, las condiciones asociadas con un incremento de la producción de IL-8 (que es responsable de la quimiotaxis de subconjuntos de neutrófilos y células T en el sitio de la inflamación y el crecimiento tumoral) se beneficiarán por compuestos que son inhibidores del enlace del receptor de IL-8.

Síntesis de la invención

Esta invención provee compuestos seleccionados del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas 1 a 18 (como se define a continuación).

Esta invención también provee sales aceptables para uso farmacéutico de los compuestos seleccionados del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas 1 a 18.

Esta invención también provee ésteres aceptables para uso farmacéutico de los compuestos seleccionados del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas 1 a 18.

Esta invención también provee solvatos de los compuestos seleccionados del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas 1 a 18.

Esta invención también provee solvatos de los compuestos seleccionados del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas 1 a 18, donde dicho solvato es un hidrato (p.ej., un monohidrato).

Esta invención también provee un método para tratar o inhibir una enfermedad mediada por quimiocinas en un paciente con necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de al menos un (p.ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1) compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas 1 a 18, las sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos, los ésteres aceptables para uso farmacéutico de los mismos y los solvatos de los mismos.

Esta invención también provee un método para tratar o inhibir una enfermedad mediada por quimiocinas en un paciente con necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas 1 a 18, una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos, un éster aceptable para uso farmacéutico de los mismos y un solvato de los mismos.

Esta invención también provee un método para tratar o inhibir una enfermedad mediada por quimiocinas en un paciente con necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de al menos un (p.ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1) compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas 1 a 18.

Esta invención también provee un método para tratar o inhibir una enfermedad mediada por quimiocinas en un paciente con necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas 1 a 18.

120

Esta invención también provee un método para tratar o inhibir una enfermedad mediada por quimiocinas en un paciente con necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una sal aceptable para uso farmacéutico de al menos un (p.ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1) compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas 1 a 18.

Esta invención también provee un método para tratar o inhibir una enfermedad mediada por quimiocinas en un paciente con necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva una sal aceptable para uso farmacéutico de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas 1 a 18.

Esta invención también provee un método para tratar o inhibir una enfermedad mediada por quimiocinas en un paciente con necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un éster aceptable para uso farmacéutico de al menos un (p.ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1) compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas 1 a 18.

Esta invención también provee un método para tratar o inhibir una enfermedad mediada por quimiocinas en un paciente con necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un éster aceptable para uso farmacéutico de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas 1 a 18.

Esta invención también provee un método para tratar o inhibir una enfermedad mediada por quimiocinas en un paciente con necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un solvato de al menos un (p.ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1) compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas 1 a 18.

121

Esta invención también provee un método para tratar o inhibir una enfermedad mediada por quimiocinas en un paciente con necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva un solvato de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas 1 a 18.

Esta invención también provee cualquiera de los métodos anteriores para tratar o inhibir una enfermedad mediada por quimiocinas donde el compuesto, la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, el éster aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo, se administra en combinación (p.ej., en forma consecutiva o sucesiva) con uno o más fármacos, agentes o agente terapéuticos útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por quimiocinas.

Esta invención también provee cualquiera de los métodos anteriores para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas donde dicha enfermedad es cáncer.

Esta invención también provee cualquiera de los métodos anteriores para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas donde dicha enfermedad es cáncer y dicho compuesto (o sal del mismo, o éster del mismo, o solvato del mismo) se administra de manera concurrente o sucesiva con: (a) un agente activo que afecta los microtúbulos, o (b) un agente activo antineoplásico, o (c) un agente activo anti-angiogénesis, o (d) un inhibidor del receptor VEGF quinasa, o (e) anticuerpos contra el receptor de VEGF, o (f) interferón, y/o (g) radiación.

Esta invención también provee cualquiera de los métodos anteriores para inhibir una enfermedad mediada por quimiocinas donde dicha enfermedad es angiogénesis.

Esta invención también provee cualquiera de los métodos anteriores para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas donde dicha enfermedad es

172

enfermedad ocular angiogénica (p.ej., inflamación ocular, retinopatía de prematuros, retinopatía diabética, degeneración macular preferentemente del tipo húmedo y neovascularización corneal).

Esta invención también provee cualquiera de los métodos anteriores para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas donde dicha enfermedad es seleccionada del grupo que consiste en : gingivitis, virus respiratorios, herpes virus, virus de hepatitis, VIH, virus asociados con el sarcoma de kaposi y aterosclerosis.

Esta invención también provee cualquiera de los métodos anteriores para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas donde dicha enfermedad es dolor inflamatorio agudo.

Esta invención también provee cualquiera de los métodos anteriores para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas donde dicha enfermedad es dolor inflamatorio crónico.

Esta invención también provee cualquiera de los métodos anteriores para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas donde dicha enfermedad es dolor neuropático agudo.

Esta invención también provee cualquiera de los métodos anteriores para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas donde dicha enfermedad es dolor neuropático crónico.

Esta invención también provee cualquiera de los métodos anteriores para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas donde dicha enfermedad es EPOC.

Esta invención también provee cualquiera de los métodos anteriores para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas donde dicha enfermedad es psoriasis.

123

Esta invención también provee cualquiera de los métodos anteriores para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas donde dicha enfermedad es asma.

Esta invención también provee cualquiera de los métodos anteriores para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas donde dicha enfermedad es inflamación aguda.

Esta invención también provee cualquiera de los métodos anteriores para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas donde dicha enfermedad es inflamación crónica.

Esta invención también provee cualquiera de los métodos anteriores para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas donde dicha enfermedad es artritis reumatoidea.

Esta invención también provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de al menos un (p.ej., 1-3, usualmente 1) compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas 1 a 18.

Esta invención también provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de al menos una (p.ej., 1-3, usualmente 1) sal aceptable para uso farmacéutico de al menos un (p.ej., 1-3, usualmente 1) compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas 1 a 18.

Esta invención también provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de una sal aceptable para uso farmacéutico de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas 1 a 18.

Esta invención también provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de al menos un (p.ej., 1-3, usualmente 1) éster

aceptable para uso farmacéutico de al menos un (p.ej., 1-3, usualmente 1) compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas 1 a 18.

Esta invención también provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un éster aceptable para uso farmacéutico de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas 1 a 18.

Esta invención también provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de al menos un (p.ej., 1-3, usualmente 1) solvato de al menos un (p.ej., 1-3, usualmente 1) compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas 1 a 18.

Esta invención también provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un solvato de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas 1 a 18.

Esta invención también provee cualquiera de los métodos anteriores de tratar o inhibir enfermedades mediadas por quimiocinas donde cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores se administra al paciente con necesidad del tratamiento.

Esta invención también provee fármacos de los compuestos de fórmulas 1 a 18.

Esta invención también provee cualquiera de los compuestos de fórmulas 1 a 18 en forma aislada.

Esta invención también provee cualquiera de los compuestos de fórmulas 1 a 18 en forma pura.

Esta invención también provee cualquiera de los compuestos de fórmulas 1 a 18 en forma pura y aislada.

MS

Descripción detallada de la invención

Salvo indicación en contrario, se aplican las siguientes definiciones en la presente especificación y las reivindicaciones. Estas definiciones se aplican no obstante si el término se utiliza solo o en combinación con otros términos.

"Al menos uno" representa, por ejemplo, 1, o 1 o 2, o 1, 2 o 3.

"Uno o más" representa, por ejemplo, 1, 1 o 2, o 1, 2 o 3.

"Paciente" incluye a ambos, mamíferos humanos o animales, de preferencia humanos.

"Mamífero" incluye un ser humano y de preferencia significa un ser humano.

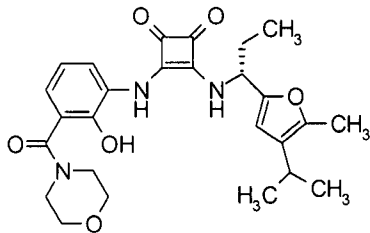
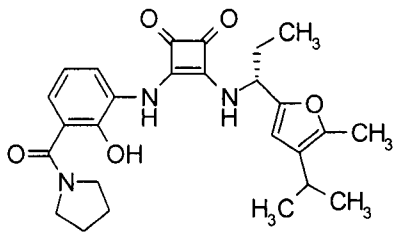
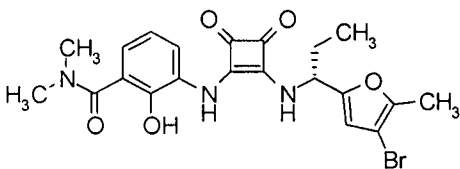
El término "profármaco," como se utiliza aquí, representa compuestos que rápidamente se transforman *in vivo* en el compuesto precursor de la fórmula anterior, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. Se brinda una discusión completa al respecto en T. Higuchi y V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 de la series A.C.S. Symposium Series y en Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, incorporándose ambos aquí a título de referencia.

Como utilizado aquí, se pretende que el término "composición" incluya un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulta directa o indirectamente de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

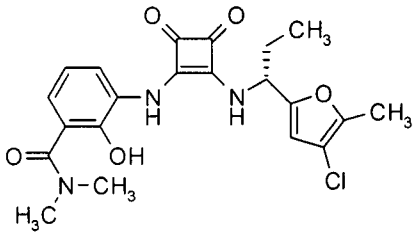
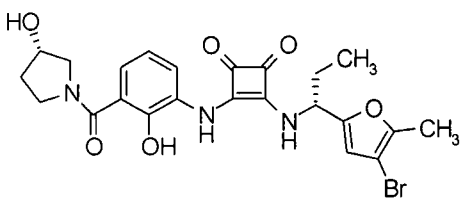
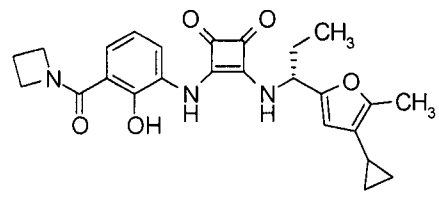
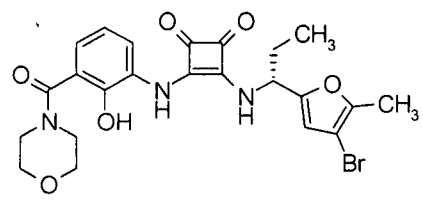
Como se utilizó en los métodos de esta invención, "una cantidad efectiva" significa una cantidad terapéuticamente aceptable (es decir, aquella cantidad que brinda el efecto terapéutico deseado).

Los compuestos de fórmulas 1 a 18, es decir, los compuestos de esta invención, son:

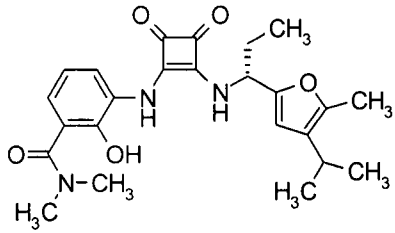
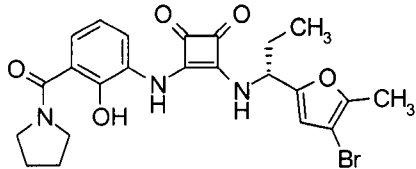
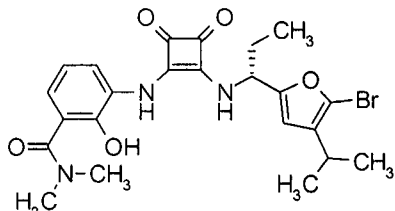
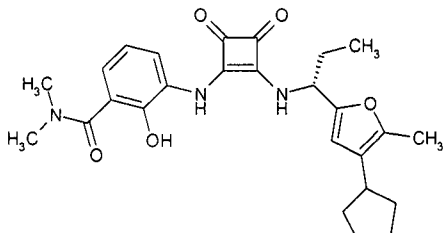
126

Estructura	NOMBRE QUÍMICO
Compuesto 1 	4-[2-HIDROXI-3-[[2-[[1(R)-[5-METIL-4-(1-METILETIL)-2-FURANIL]-PROPI]AMINO]-3,4-DIOXO-1-CICLOBUTEN-1-IL]AMINO]BENZOIL]-MORFOLINA
Compuesto 2 	1-[2-HIDROXI-3-[[2-[[1(R)-[5-METIL-4-(1-METILETIL)-2-FURANIL]-PROPI]AMINO]-3,4-DIOXO-1-CICLOBUTEN-1-IL]AMINO]BENZOIL]-PIRROLIDINA
Compuesto 3 	3-[[2-[[1(R)-(4-BROMO-5-METIL-2-FURANIL)PROPI]AMINO]-3,4-DIOXO-1-CICLOBUTEN-1-IL]AMINO]-2-HIDROXI-N,N-DIMETILBENZAMIDA

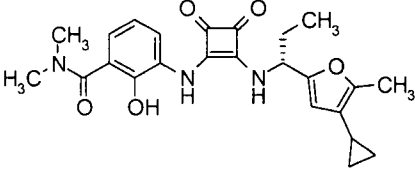
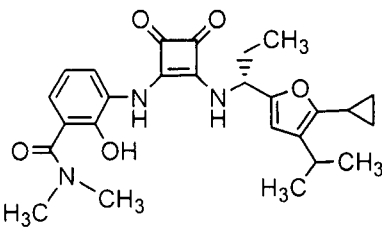
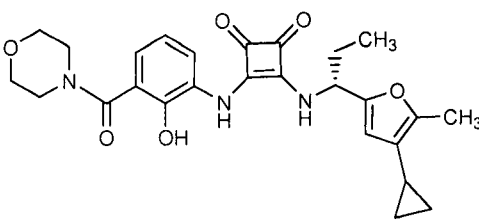
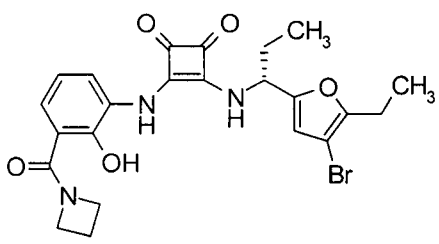
128

Compuesto 4 	3-[[2-[[1(R)-(4-CLORO-5-METIL-2-FURANIL)PROPIL]AMINO]-3,4-DIOXO-1-CICLOBUTEN-1-IL]AMINO]-2-HIDROXI-N,N-DIMETILBENZAMIDA
Compuesto 5 	1-[3-[[2-[[1(R)-(4-BROMO-5-METIL-2-FURANIL)PROPIL]-AMINO]-3,4-DIOXO-1-CICLOBUTEN-1-IL]AMINO]-2-HIDROXI-3(S)-PIRROLIDINOL
Compuesto 6 	1-[3-[[2-[[1(R)-(4-CICLOPROPIL-5-METIL-2-FURANIL)PROPIL]-AMINO]-3,4-DIOXO-1-CICLOBUTEN-1-IL]AMINO]-2-HIDROXI-3(S)-PIRROLIDINOL
Compuesto 7 	4-[3-[[2-[[1(R)-(4-BROMO-5-METIL-2-FURANIL)PROPIL]-AMINO]-3,4-DIOXO-1-CICLOBUTEN-1-IL]AMINO]-2-HIDROXI-3(S)-PIRROLIDINOL

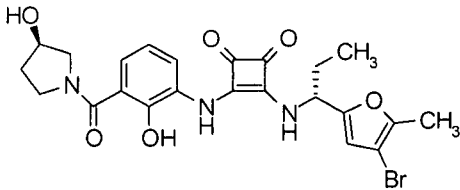
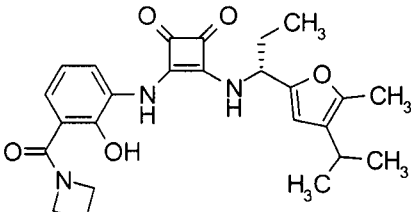
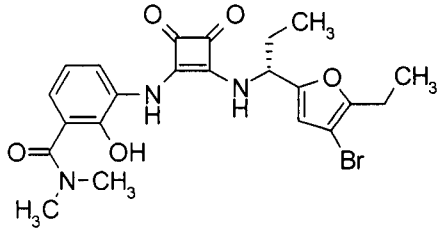
128

Compuesto 8 	2-HIDROXI-N,N-DIMETIL-3-[[[2-[[1-(R)-[5-METIL-4-(1-METILETIL)-2-FURANIL]PROPIL]AMINO]-3,4-DIOXO-1-CICLOBUTEN-1-IL]AMINO]-BENZAMIDA
Compuesto 9 	1-[3-[[[2-[[1(R)-(4-BROMO-5-METIL-2-FURANIL)PROPIL]-AMINO]-3,4-DIOXO-1-CICLOBUTEN-1-IL]AMINO]-2-HIDROXIBENZOIL]PIRROLIDINA
Compuesto 10 	3-[[[2-[[1(R)-[5-BROMO-4-(1-METILETIL)-2-FURANIL]-PROPIL]AMINO]-3,4-DIOXO-1-CICLOBUTEN-1-IL]-AMINO]-2-HIDROXI-N,N-DIMETIL-BENZAMIDA
Compuesto 11 	3-[[[2-[[1 (R)- (4-CICLOPENTIL-5-METIL-2-FURANIL)PROPIL]-AMINO]-3,4-DIOXO-1-CICLOBUTEN-1-IL]-AMINO]-2-HIDROXI-N,N-DIMETIL-BENZAMIDA

179

Compuesto 12 	3-[[2-[[1(R)-(4-CICLOPROPIL-5-METIL-2-FURANIL)PROPIL]-AMINO]-3,4-DIOXO-1-CICLOBUTEN-1-IL]-AMINO]-2-HIDROXI-N,N-DIMETIL-BENZAMIDA
Compuesto 13 	3-[[2-[[1(R)-[5-CICLOPROPIL-4-(1-METILETIL)-2-FURANIL]-PROPIL]-AMINO]-3,4-DIOXO-1-CICLOBUTEN-1-IL]-AMINO]-2-HIDROXI-N,N-DIMETILBENZAMIDA
Compuesto 14 	4-[3-[[2-[[1(R)-(4-CICLOPROPIL-5-METIL-2-FURANIL)PROPIL]-AMINO]-3,4-DIOXO-1-CICLOBUTEN-1-IL]-AMINO]-2-HIDROXIBENZOIL]-MORFOLINA
Compuesto 15 	1-[3-[[2-[[1(R)-(4-BROMO-5-ETIL-2-FURANIL)PROPIL]-AMINO]-3,4-DIOXO-1-CICLOBUTEN-1-IL]-AMINO]-2-HIDROXI-BENZOIL]-AZETIDINA

130

Compuesto 16 	1-[3-[[2-[[1(R)-(4-BROMO-5-METIL-2-FURANIL)PROPIl]-AMINO]-3,4-DIOXO-1-CICLOBUTEN-1-IL]AMINO]-2-HIDROXIBENZOIL]-3(R)-PIRROLIDINOL
Compuesto 17 	1-[2-HIDROXI-3-[[2-[[1(R)-[5-METIL-4-(1-METILETIL)-2-FURANIL]-PROPIl]AMINO]-3,4-DIOXO-1-CICLOBUTEN-1-IL]AMINO]-BENZOIL]AZETIDINA
Compuesto 18 	3-[[2-[[1(R)-(4-BROMO-5-ETIL-2-FURANIL)PROPIl]AMINO]-3,4-DIOXO-1-CICLOBUTEN-1-IL]AMINO]-2-HIDROXI-N,N-DIMETILBENZAMIDA

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un (p.ej., 1-3 y usualmente un) compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18, las sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos, los ésteres del mismo y los solvatos de los mismos.

(31)

Los ejemplos de enfermedades mediadas por quimiocinas incluyen: inflamación aguda, inflamación crónica, artritis reumatoidea, dolor inflamatorio agudo, dolor inflamatorio crónico, dolor neuropático agudo, dolor neuropático crónico, psoriasis, dermatitis atópica, asma, EPOC, enfermedad respiratoria en adultos, artritis, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, shock séptico, shock endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de shock tóxico, apoplejía, lesión de reperfusión renal y cardíaca, glomerulonefritis, trombosis, enfermedad de Alzheimer, reacción injerto vs. huésped, rechazos de injerto, malaria, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, aterosclerosis, isquemia cardíaca y cerebral, osteoartritis, esclerosis múltiple, restenosis, angiogénesis, osteoporosis, gingivitis, virus respiratorios, herpes virus, virus de hepatitis, VIH, virus asociados al sarcoma de Kaposi, meningitis, fibrosis quística, labor prematura, tos, pruritis, disfunción multi-orgánica, trauma, distensiones, esguinces, contusiones, artritis psoriásica, herpes, encefalitis, vasculitis del SNC, lesión cerebral traumática, tumores del SNC, hemorragia subaracnoide, trauma post-quirúrgico, neumonitis intersticial, hipersensibilidad, artritis inducida por cristales, pancreatitis crónica y aguda, hepatitis alcohólica, enterocolitis necrotizante, sinusitis crónica, enfermedad ocular angiogénica, inflamación ocular, retinopatía de prematuros, retinopatía diabética, degeneración macular preferentemente del tipo húmedo y neovascularización corneal, polimiositis, vasculitis, acné, úlceras duodenales y gástricas, enfermedad celíaca, esofagitis, glositis, obstrucción del flujo de aire, hiperrespuesta de vías respiratorias, bronquioectasis, bronquiolitis, bronquiolitis obliterans, bronquitis crónica, cor pulmonal, tos, disnea, enfisema, hipercapnea, hiperinflación, hipoxemia, inflamaciones inducidas por hiperoxia, hipoxia, reducción quirúrgica del volumen pulmonar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha, peritonitis asociada con diálisis

132

peritoneal ambulatoria continua (CAPD), ehrliquiosis granulocítica, sarcoidosis, enfermedad de las vías respiratorias menores, desajuste ventilación-perfusión, sibilancia, resfríos, gota, enfermedad hepática alcohólica, lupus, terapia por quemaduras, periodontitis, lesión por reperfusión de trasplante y rechazo temprano de trasplante.

Una realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar cáncer en un paciente (p.ej., un mamífero, tal como un ser humano) con necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente, de modo concurrente o sucesiva, una cantidad terapéuticamente efectiva de (a) al menos un (p.ej., 1-3 y usualmente un) compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas 1 a 18 (o sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o solvatos del mismo) y (b) un agente activo que afecta los microtúbulos o agente activo antineoplásico o agente activo anti-angiogénesis o inhibidor del receptor de quinasa de VEGF o anticuerpos contra el receptor de VEGF o interferón, y/o c) radiación.

En otra realización dirigida al tratamiento de cáncer, al menos un (p.ej., 1-3 y usualmente un) compuesto, seleccionados del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18 (o sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o solvatos del mismo), se administra en combinación con agentes antineoplásicos (p.ej., uno o más, tal como uno, o tal como uno o dos), seleccionados del grupo que consiste en : gemcitabina, paclitaxel (Taxol®), 5-Fluorouracilo (5-FU), ciclofosfamida (Cytosan®), temozolomida, taxotere y Vincristina.

En otra realización la presente invención provee un método para tratar cáncer en un paciente (p.ej., un mamífero, tal como un ser humano) con necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar, de modo concurrente o sucesiva, una cantidad efectiva de (a) un compuesto seleccionado del grupo que

133

consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18 (o sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o solvatos del mismo) y (b) un agente activo que afecta los microtúbulos (p.ej., paclitaxel).

En otra realización la presente invención provee un método para tratar cáncer en un paciente (p.ej., un mamífero, tal como un ser humano) con necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar, de modo concurrente o sucesiva, una cantidad efectiva de (a) un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18 (o sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o solvatos del mismo) y (b) un agente activo antineoplásico, un agente que afecta los microtúbulos o un agente activo anti-angiogénesis.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar dolor inflamatorio agudo en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un (p.ej., 1-3 y usualmente un) compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18 (o sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o solvatos del mismo).

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar dolor inflamatorio crónico en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un (p.ej., 1-3 y usualmente un) compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18 (o sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o solvatos del mismo).

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar dolor neuropático agudo en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a

131

dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un (p.ej., 1-3 y usualmente un) compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18 (o sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o solvatos del mismo).

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar dolor neuropático crónico en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un (p.ej., 1-3 y usualmente un) compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18 (o sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o solvatos del mismo).

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un (p.ej., 1-3 y usualmente un) compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18 (o sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o solvatos del mismo).

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18.

135

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18, donde dicho solvato es un hidrato (p.ej., un monohidrato).

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 1.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 1.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 1, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 1, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero,

(36)

de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 2.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 2.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 2, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 2, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 3.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 3.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una

(39)

cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 3, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 3, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 4.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 4.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 4, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 4, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero,

136

de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 5.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 5.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 5, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 5, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 6.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 6.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una

139

cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 6, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 6, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 7.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 7.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 7, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 7, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero,

140

de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 8.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 8.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 8, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 8, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 9.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 9.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una

cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 9, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 9, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 10.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 10.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 10, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 10, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero,

142

de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 11.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 11.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 11, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 11, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 12.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 12.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una

143

cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 12, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 12, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 13.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 13.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 13, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 13, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero,

de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 14.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 14.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 14, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 14, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 15.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 15.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una

145

cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 15, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 15, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 16.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 16.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 16, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 16, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero,

de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 17.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 17.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 17, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 17, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 18.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 18.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una

147

cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 18, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar EPOC en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 18, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un (p.ej., 1-3 y usualmente un) compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18 (o sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o solvatos del mismo).

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho

148

paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18, donde dicho solvato es un hidrato (p.ej., un monohidrato).

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 1.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 1.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 1, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 1, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 2.

JPG

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 2.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 2, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 2, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 3.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 3.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho

150

paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 3, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 3, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 4.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 4.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 4, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 4, donde dicho solvato es un monohidrato.

151

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 5.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 5.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 5, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 5, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 6.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho

152

paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 6.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 6, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 6, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 7.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 7.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 7, donde dicho solvato es un hidrato.

153

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 7, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 8.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 8.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 8, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 8, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un

15M

mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 9.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 9.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 9, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 9, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 10.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 10.

155

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 10, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 10, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 11.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 11.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 11, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho

156

paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 11, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 12.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 12.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 12, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 12, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 13.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un

157

mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 13.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 13, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 13, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 14.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 14.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 14, donde dicho solvato es un hidrato.

ASB

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 14, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 15.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 15.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 15, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 15, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un

139

mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 16.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 16.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 16, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 16, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 17.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 17.

160

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 17, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 17, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 18.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 18.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 18, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar psoriasis en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho

161

paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 18, donde dicho solvato es un monohidrato.

Los compuestos de esta invención son útiles para el tratamiento de asma. El asma, como aquellos especialistas en el arte apreciarán, incluye estados conocidos como asma leve, asma moderado y asma grave. Aquellos especialistas en el arte también apreciarán que las diferentes concentraciones de eosinófilos y/o concentraciones de neutrófilos pueden estar relacionadas con diferentes estados del asma. Por lo tanto, los métodos para tratar asma de esta invención también incluyen el tratamiento de asma categorizado por las concentraciones asociadas de eosinófilos y/o neutrófilos. Así, los métodos para tratar asma de esta invención están dirigidos al tratamiento de cualquiera de los estados del asma y en consecuencia los métodos de esta invención incluyen, por ejemplo, métodos para tratar asma leve, métodos para tratar asma moderado y métodos para tratar asma grave (incluyendo métodos para tratar asma neutrofílico).

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un (p.ej., 1-3 y usualmente un) compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18 (o sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o solvatos del mismo).

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero,

162

de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18, donde dicho solvato es un hidrato (p.ej., un monohidrato).

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 1.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 1.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 1, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 1, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 2.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 2.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 2, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 2, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 3.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 3.

164

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 3, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 3, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 4.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 4.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 4, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una

VS

cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 4, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 5.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 5.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 5, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 5, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 6.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero,

166

de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 6.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 6, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 6, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 7.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 7.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 7, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero,

V67

de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 7, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 8.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 8.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 8, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 8, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 9.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero,

de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 9.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 9, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 9, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 10.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 10.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 10, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero,

U69

de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 10, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 11.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 11.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 11, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 11, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 12.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero,

120

de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 12.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 12, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 12, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 13.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 13.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 13, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero,



de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 13, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 14.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 14.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 14, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 14, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 15.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero,

172

de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 15.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 15, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 15, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 16.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 16.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 16, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero,

123

de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 16, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 17.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 17.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 17, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 17, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 18.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero,

de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 18.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 18, donde dicho solvato es un hidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar asma en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un solvato de un compuesto de fórmula 18, donde dicho solvato es un monohidrato.

Otra realización de la presente invención está dirigida a cualquiera uno de las realizaciones anteriores dirigida al tratamiento de asma donde el asma tratado es asma leve.

Otra realización de la presente invención está dirigida a cualquiera de las realizaciones anteriores dirigida al tratamiento de asma donde el asma tratado es asma grave (incluyendo asma neutrofílico). Otra realización de la presente invención está dirigida a cualquiera de las realizaciones anteriores dirigida al tratamiento de asma donde el asma tratado es asma leve.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar inflamación aguda en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un (p.ej., 1-3 y usualmente un) compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18 (o sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o solvatos del mismo).

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar inflamación crónica en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un (p.ej., 1-3 y usualmente un) compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18 (o sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o solvatos del mismo).

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para tratar artritis reumatoidea en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un mamífero, de preferencia un ser humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un (p.ej., 1-3 y usualmente un) compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18 (o sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o solvatos del mismo).

En otra realización, la presente invención provee un método para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de uno o más (p.ej., 1-3 y usualmente un) compuestos seleccionados del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18 (o sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o solvatos del mismo) en combinación con una cantidad efectiva de uno o más (p.ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1) fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) tal como, por ejemplo, metotrexato, azatioprina, luflunomida, penicilamina, sales de oro, micofenolato, mofetil, ciclofosfamida y similares.

En otra realización, la presente invención provee un método para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un humano) que comprende administrar a dicho paciente una

17b

cantidad efectiva de uno o más (p.ej., 1-3 y usualmente un) compuestos seleccionados del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18 (o sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o solvatos del mismo) en combinación con una cantidad efectiva de uno o más fármacos anti-inflamatorios no esteroidales (NSAIDs) tal como, por ejemplo, piroxicam, cetoprofeno, naproxeno, indometacina, ibuprofeno y similares.

En otra realización la invención provee un método para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de uno o más (p.ej., 1-3 y usualmente un) compuestos seleccionados del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18 (o sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o solvatos del mismo) en combinación con una cantidad efectiva de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en :

(a) a fármaco antireumático modificador de la enfermedad (tal como, por ejemplo, metotrexato, azatioprina, lufenomida, penicilamina, sales de oro, micofenolato, mofetil, ciclofosfamida y similares);

(b) un fármaco antiinflamatorio no esteroide (tal como, por ejemplo, piroxicam, cetoprofeno, naproxeno, indometacina, ibuprofeno y similares);

(c) Inhibidores selectivos de COX-2 tal como, por ejemplo, rofecoxib y celecoxib;

(d) Inhibidores de COX-1 tal como, por ejemplo, piroxicam;

(e) inmunosupresivos tal como, por ejemplo, metotrexato, ciclosporina, leflunimida, tacrolimo, rapamicina o sulfasalazina; y

(f) esteroides tal como, por ejemplo, betametasona, cortisona, prednisona o dexametasona.

En otra realización la invención provee un método para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de uno o más (p.ej., 1-3 y usualmente un) compuestos seleccionados del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18 (o sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o solvatos del mismo) en combinación con una cantidad efectiva de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en :

(a) un fármaco antireumático modificador de la enfermedad (tal como, por ejemplo, metotrexato, azatioprina, luflunomida, penicilamina, sales de oro, micofenolato, mofetil, ciclofosfamida y similares);

(b) un fármaco antiinflamatorio no esteroidal (tal como, por ejemplo, piroxicam, cetoprofeno, naproxeno, indometacina, ibuprofeno y similares);

(c) Inhibidores selectivos de COX-2 tal como, por ejemplo, rofecoxib y celecoxib;

(d) Inhibidores de COX-1 tal como, por ejemplo, piroxicam;

(e) inmunosupresivos tal como, por ejemplo, metotrexato, ciclosporina, leflunimida, tacrolimo, rapamicina o sulfasalazina;

(f) esteroides tal como, por ejemplo, betametasona, cortisona, prednisona o dexametasona.

(g) un modificador de la respuesta biológica y

(h) otros agentes anti-inflamatorios o agente terapéuticos útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por quimiocinas.

En otra realización, la invención provee un método para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de uno o más (p.ej., 1-3 y usualmente un) compuestos

128

seleccionados del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18 (o sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o solvatos del mismo) en combinación con una cantidad efectiva de uno o más modificadores de la respuesta biológica (BRMs) tal como, por ejemplo, antagonistas anti-TNF incluyendo anticuerpos y/o receptores/ fragmentos de receptores, antagonistas IL-1, anti-CD40, anti-CD28, IL-10, moléculas anti-adhesión y similares.

En otra realización, la invención provee un método para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas en un paciente con necesidad de tal tratamiento (p.ej., un humano) que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de uno o más (p.ej., 1-3 y usualmente un) compuestos seleccionados del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18 (o sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o solvatos del mismo) en combinación con una cantidad efectiva de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en :

- a) agentes anti-inflamatorios tal como, por ejemplo, inhibidores de p38 quinasa, inhibidores de PDE4, e inhibidores de TACE;
- b) antagonistas de receptores de quimiocinas tal como, por ejemplo, talidomida;
- c) inhibidores de leucotrienos; y
- d) otros inhibidores de moléculas pequeñas de la producción de citocinas pro-inflamatorias.

En otra realización, la invención provee un método para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas, donde dicha enfermedad es una enfermedad pulmonar (p.ej., EPOC, asma, o fibrosis quística) que comprende administrar a un paciente (p.ej., un humano) con necesidad de tal tratamiento, una cantidad efectiva de uno o más (p.ej., uno) compuestos seleccionados del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18 (o sales aceptables para uso

124

farmacéutico, ésteres o solvatos del mismo) en combinación con una cantidad efectiva de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en : glucocorticoides, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, agonistas de adrenoceptor β -2, antagonistas muscarínicos M1, antagonistas muscarínicos M3, agonistas muscarínicos M2, antagonistas NK3, antagonistas LTB4, antagonistas de cisteinil leucotrienos, broncodilatadores, inhibidores de PDE4, inhibidores de PDE, inhibidores de elastasa, inhibidores de MMP, inhibidores de fosfolipasa A2, inhibidores de fosfolipasa D, antagonistas de histamina H1, antagonistas de histamina H3, agonistas de dopamina, agonistas de adenosina A2, antagonistas de NK1 y NK2, agonistas de GABA-b, agonistas de nociceptina, expectorantes, agentes mucolíticos, descongestivos, antioxidantes, anticuerpos anti-IL-8, anticuerpos anti-IL-5, anticuerpos anti-IgE, anticuerpos anti-TNF, IL-10, inhibidores de moléculas de adhesión y hormonas de crecimiento. Los agentes que pertenecen a estas clases incluyen, pero sin ser limitativo, beclometasona, mometasona, ciclesonida, budesonida, fluticasona, albuterol, salmeterol, formoterol, loratadina, desloratadina, bromuro tiotropio, bromuro de MSI- ipratropio, montelukast, teofilina, cilomilast, roflumilast, cromolina, ZD-4407, talnetant, LTB-019, revatropato, pumafentrina, CP-955, AR-C-89855, BAY-18-8004, GW-328267, QAB-149, DNK-333, YM-40461 y TH-9506 (o formulaciones aceptables para uso farmacéutico del mismo).

En otra realización, la invención provee un método para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas, donde dicha enfermedad es esclerosis múltiple que comprende administrar a un paciente con necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más (p.ej., uno) compuestos seleccionados del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18 (o sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o solvatos del mismo) en combinación con una cantidad efectiva de uno o más compuestos seleccionados

150

del grupo que consiste en metotrexato, ciclosporina, leflunimida, sulfasalazina, β -metasona, β -interferón, acetato de glatiramer, prednisona, etanercept, infliximab y formulaciones del mismo.

En otra realización, la invención provee un método para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas, donde dicha enfermedad es artritis reumatoidea que comprende administrar a un paciente con necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de uno o más (p.ej., uno) compuestos seleccionados del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18 (o sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o solvatos del mismo) en combinación con una cantidad efectiva de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en un inhibidor de COX-2, un inhibidor de COX, un inmunosupresivo, un esteroide, un inhibidor de PDE IV, un compuesto anti-TNF- α , inhibidores de MMP, glucocorticoides, inhibidores de quimiocinas, inhibidores selectivos de CB2, otras clases de compuestos indicados para el tratamiento de artritis reumatoidea y formulaciones del mismo.

En otra realización, la invención provee un método para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas, donde dicha enfermedad es artritis reumatoidea que comprende administrar a un paciente con necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de uno o más (p.ej., uno) compuestos seleccionados del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18 (o sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o solvatos del mismo) en combinación con una cantidad efectiva de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en un inhibidor de COX-2, un inhibidor de COX, un inmunosupresivo, un esteroide, un inhibidor de PDE IV, un compuesto anti-TNF- α , inhibidores de MMP, glucocorticoides, inhibidores de quimiocinas y Inhibidores selectivos de CB2.

En otra realización, la invención provee un método para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas, donde dicha enfermedad es apoplejía y

181

lesión por reperfusión cardíaca que comprende administrar a un paciente con necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de uno o más (p.ej., uno) compuestos seleccionados del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18 (o sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o solvatos del mismo) en combinación con una cantidad efectiva de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en trombolíticos, agentes antiplaquetarios, antagonistas de gpIIb/IIIa, anticoagulantes, otros compuestos indicados para el tratamiento de artritis reumatoidea y formulaciones del mismo.

En otra realización, la invención provee un método para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas, donde dicha enfermedad es apoplejía y lesión por reperfusión cardíaca que comprende administrar a un paciente con necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de uno o más (p.ej., uno) compuestos seleccionados del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18 (o sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o solvatos del mismo) en combinación con una cantidad efectiva de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en trombolíticos, agentes antiplaquetarios, antagonista de gpIIb/IIIa y anticoagulantes.

En otra realización, la invención provee un método para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas, donde dicha enfermedad es apoplejía y lesión por reperfusión cardíaca que comprende administrar a un paciente con necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de uno o más (p.ej., uno) compuestos seleccionados del grupo que consiste en compuestos de fórmulas 1 a 18 (o sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o solvatos del mismo) en combinación con una cantidad efectiva de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en una cantidad efectiva de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en tenecteplase, TPA, alteplase, abciximab, eftiifbatida, heparina y formulaciones del mismo.

Los ejemplos de moléculas anti-adhesión incluyen anti-CD11a (efalizumab), CD58-Fc (alefacept), anti-VLA (natalizumab), así como también antagonistas de LFA-1 de molécula pequeña (tal como IC-747), VLA-4 (tal como GW559090) y LFA-3. Los ejemplos de inhibidores de leucotrienos incluyen Antagonistas del receptor de LTD4 (p.ej., Singulair), Zileuton, e inhibidores de 5-lipoxigenasa. Los ejemplos de inhibidores de producción de citocinas incluyen inhibidores de TNF- α tal como talidomida. Los ejemplos de otras clases de compuestos indicadas para el tratamiento de artritis reumatoidea incluyen inhibidores de p38 quinasa, enzima convertidora de TNF- α (TACE), sintasa de óxido nítrico y metotrexato.

Otra realización está dirigida a la sal de sodio de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas 1 a 18.

Otra realización está dirigida a cualquiera de los métodos para tratar realizaciones, o las realizaciones de composiciones farmacéuticas, donde el compuesto es una sal de sodio.

Otra realización está dirigida a la sal de calcio de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas 1 a 18.

Otra realización está dirigida a cualquiera de los métodos para tratar realizaciones, o las realizaciones de composiciones farmacéuticas, donde el compuesto es una sal de calcio.

Determinados compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas (p.ej., enantiómeros, diastereoisómeros y atropisómeros). La invención contempla todos aquellos estereoisómeros ambos en forma pura y en mezclas, incluyendo mezclas racémicas. Los isómeros pueden prepararse usando métodos convencionales.

Determinados compuestos serán ácidos por naturaleza, p. ej. aquellos compuestos que presentan un grupo carboxilo o hidroxilo fenólico. Estos

183

compuestos pueden formar sales aceptables para uso farmacéutico. Los ejemplos de tales sales pueden incluir sales de sodio, potasio, calcio, aluminio, oro y plata. También se incluyen las sales formadas con aminas aceptables para uso farmacéutico, tal como amoníaco, alquil aminas, hidroxialquilaminas, N-metilglucamina y similares.

Determinados compuestos básicos también forman sales aceptables para uso farmacéutico, p.ej., sales de adición de ácidos. Por ejemplo, los átomos pirido-nitrógeno pueden formar sales con ácidos fuertes, mientras que los compuestos presentan sustituyentes básicos, tal como grupos amino también forman sales con ácidos más débiles. Los ejemplos de ácidos adecuados para la formación de sales son ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metansulfónico y otros ácidos minerales y carboxílicos bien conocidos a aquellos especialistas en el arte. Las sales se prepararon al contactar la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal del modo convencional. Las formas de base libre pueden regenerarse al tratar la sal con una solución de base acuosa diluida, tal como NaOH diluido acuoso, carbonato de potasio, amoníaco y bicarbonato de sodio. Las formas de base libre difieren a partir de las formas salinas respectivas en determinadas propiedades físicas, tal como solubilidad en solventes polares, pero las sales ácidas y básicas de otro modo son equivalentes a sus respectivas formas de bases libres, a los efectos de la invención.

Se pretende que todas aquellas sales ácidas y básicas son sales aceptables para uso farmacéutico incluidas en el alcance de la invención y todas las sales ácidas y básicas se consideran equivalentes a las formas libres de los correspondientes compuestos a los fines de la invención.

Los compuestos de esta invención pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas, con solventes aceptables para uso farmacéutico tal como agua, etanol y similares, son equivalentes a las formas no solvatadas a los fines de esta invención.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos que se describen en esta invención, los vehículos inertes, aceptables para uso farmacéutico pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en formas sólidas incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersibles, cápsulas, sellos y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden comprender a partir de alrededor de 5 a aproximadamente 95% de principio activo. Los vehículos sólidos adecuados son bien conocidos en el arte, p.ej., carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Los comprimidos, polvos, sellos y cápsulas pueden usarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral. Los ejemplos de vehículos aceptables para uso farmacéutico y métodos de elaboración de diferentes composiciones pueden encontrarse en A. Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edic., (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Las formas de preparaciones líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como un ejemplo puede mencionarse soluciones acuosas o de agua-propilenglicol para inyección parenteral o adición de endulcorantes y opacantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones de formas líquidas también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuados para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en polvo, que pueden ser en combinación con un vehículo aceptable para uso farmacéutico, tal como un gas comprimido inerte, p. ej. nitrógeno.

También están incluidas las preparaciones en forma sólida que deberán ser convertidas con poca anticipación al uso, en preparaciones en forma líquida, ya sea para administración oral o parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en forma transdermal. La composición transdermal pueden ser en forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y también puede incluirse en un parche transdermal del tipo de matriz o reservorio como es convencional en el arte a este efecto.

Preferentemente el compuesto se administra en forma oral.

Preferentemente, la preparación farmacéutica es en una forma de dosificación individual. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias en montos adecuados que contienen cantidades apropiadas del componente activo, p.ej., una cantidad efectiva para lograr el propósito deseado.

La cantidad del compuesto activo a una dosis unitaria puede variar o ajustarse a partir de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg, de preferencia a partir de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 750 mg, de mayor preferencia a partir de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg y de máxima preferencia a partir de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 250 mg, de acuerdo con la aplicación particular.

La actual dosificación empleada puede variar dependiendo de los requerimientos del paciente y la gravedad del estado que es tratado. La determinación del mejor régimen de dosificación para una situación particular forma parte de la habilidad del arte. Para mayor conveniencia, la dosificación total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día, como sea más conveniente.

186

La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o las sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos se regulará de acuerdo al juicio del médico clínico tratante que considerará tales factores como la edad, el estado y el peso del paciente, así como la gravedad de los síntomas que se están tratando. Un régimen diario típico recomendado para administración oral puede variar a partir de aproximadamente 0,04 mg/día a aproximadamente 4000 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas.

Las clases de compuestos que pueden usarse como el agente quimioterapéutico (agente antineoplásico) incluyen: agentes de alquilación, antimetabolitos, productos naturales y sus derivados, hormonas y esteroides (incluyendo análogos sintéticos) y sustancias sintéticas. Los ejemplos de compuestos incluidos en estas clases se indican a continuación.

Agentes alquilantes (incluyendo mostazas nitrogenadas, derivados de etilenimina, alquil sulfonatos, nitrosoureas y triazenos): mostaza de uracilo, clorometina, ciclofosfamida (Cytosan[®]), ifosfamida, Melfalan, clorambucilo, pipobroman, trietilen-melamina, trietilenetiofosforamina, busulfano, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina y temozolomida.

Antimetabolitos (incluyendo antagonistas de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de adenosina desaminasa): metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina y gemcitabina.

Productos naturales y sus derivados (incluyendo vinca alcaloides, antibióticos antitumorales, enzimas, linfoquinas y epipodofilotoxinas): vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, paclitaxel (paclitaxel está disponible en el mercado como Taxol[®] y se describe en mayor detalle a continuación en la subsección titulada

"Microtubule Affecting Agents"), mitramicina, desoxico-formicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones (especialmente IFN- α), etopósidos y tenipósidos.

Hormonas y esteroides (incluyendo análogos sintéticos): 17α -etinilestradiol, dietilstilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximéster uno, propionato de dromostanolona, testolactona, megestrolacetato, tamoxifeno, metilprednisolona, metil-testosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, zoladex.

Sustancias sintéticas (incluyendo complejos inorgánicos tal como complejos de coordinación de platino): cisplatino, carboplatino, hidroxiurea, amsacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol y hexametilmelamina.

Como usado aquí, un agente activo que afecta los microtúbulos es un compuesto que interfiere en la mitosis celular, es decir, tiene un efecto anti-mitótico al afectar la formación y/o acción de los microtúbulos. Tales agentes por ejemplo pueden ser agentes estabilizantes de microtúbulos o agentes que interrumpen la formación de microtúbulos. Los agentes que afectan los microtúbulos son agentes quimioterapéuticos.

Los agentes que afectan los microtúbulos útiles en la invención son bien conocidos por aquellos expertos en el arte e incluyen, pero sin ser limitativo allochicina (NSC 406042), Halichondrina B (NSC 609395), colchicina (NSC 757), derivados de colchicina (p.ej., NSC 33410), dolastatina 10 (NSC 376128), maytansina (NSC 153858), rizoxina (NSC 332598), paclitaxel (Taxol[®], NSC 125973), derivados de Taxol[®] (p.ej., derivados (p.ej., NSC 608832), tiocolchicina (NSC 361792), tritil cisteína (NSC 83265), sulfato de vinblastina (NSC 49842), sulfato de vincristina (NSC 67574), epotilona A, epotilona y discodermolida (véase Service, (1996) *Science*, 274:2009) estramustina, nocodazol, MAP4 y similares. Los ejemplos de tales agentes también se describen en la literatura científica y de

188

patentes, véase, *p.ej.*, Bulinski (1997) *J. Cell Sci.* 110:3055-3064; Panda (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:10560-10564; Muhlradt (1997) *Cancer Res.* 57:3344-3346; Nicolaou (1997) *Nature* 387:268-272; Vasquez (1997) *Mol. Biol. Cell.* 8:973-985; Panda (1996) *J. Biol. Chem.* 271:29807-29812.

Los agentes particularmente preferidos son compuestos con actividad similar a paclitaxel. Estos incluyen, pero sin ser limitativo, paclitaxel y derivados de paclitaxel (compuestos similares a paclitaxel I) y análogos. Paclitaxel y sus derivados están disponibles en el mercado. Además, los métodos para elaborar paclitaxel y derivados de paclitaxel y análogos, son bien conocidos por los expertos en el arte (véase, *p.ej.*, Patentes Estadounidenses N° 5.569.729; 5.565.478; 5.530.020; 5.527.924; 5.508.447; 5.489.589; 5.488.116; 5.484.809; 5.478.854; 5.478.736; 5.475.120; 5.468.769; 5.461.169; 5.440.057; 5.422.364; 5.411.984; 5.405.972; y 5.296.506).

Más específicamente, el término "paclitaxel" como se utiliza aquí se refiere a un fármaco disponible en el mercado como Taxol® (NSC número: 125973). Taxol® inhibe la replicación de células eucarióticas al aumentar la polimerización de los restos de tubulina en conjuntos de microtúbulos estabilizados, que no tienen capacidad de reorganizarse en estructuras adecuadas para la mitosis. De la cantidad de fármacos quimioterapéuticos, paclitaxel ha generado interés debido a la eficacia demostrada en ensayos clínicos realizados con tumores refractarios a fármacos, incluyendo tumores ováricos y de glándula mamaria (Hawkins (1992) *Oncology*, 6: 17-23, Horwitz (1992) *Trends Pharmacol. Sci.* 13: 134-146, Rowinsky (1990) *J. Natl. Canc. Inst.* 82: 1247-1259).

Otros agentes que afectan los microtúbulos pueden determinarse usando uno de los muchos conocidos ensayos en el arte, *p.ej.*, un ensayo semiautomático que mide la actividad de polimerización de tubulina de análogos de paclitaxel en combinación con un ensayo celular para medir el potencial de

189

estos compuestos para bloquear células en la mitosis (véase Lopes (1997) *Cancer Chemother. Pharmacol.* 41:37-47).

En general, se determina la actividad de un compuesto de ensayo al contactar la célula con aquel compuesto y determinar si se interrumpió el ciclo celular, en particular, a través de la inhibición del proceso de mitosis. Tal inhibición puede ser mediada por la disrupción de la estructura mitótica, *p.ej.*, disrupción de la normal formación de husillos. Las células, en las que se interrumpe la mitosis puede caracterizarse por presentar una morfología alterada (*p.ej.*, compactación de microtúbulos, mayor cantidad de cromosomas etc.).

Los compuestos con una posible actividad de polimerización de tubulina pueden detectarse *in vitro*. En una realización preferida, los compuestos se detectan respecto de células WR21 cultivadas (derivados a partir de la línea 69-2 wap-ras de ratón) para la inhibición de la proliferación y/o para la morfología celular alterada, en particular para la compactación de microtúbulos. La detección *in vivo* de compuestos con resultado positivo de ensayo, puede luego realizarse utilizando ratones desnudos portando las células tumorales WR21. Los protocolos detallados para este método de detección son descritos por Porter (1995) *Lab. Anim. Sci.*, 45 (2):145-150.

Otros métodos de detección de compuestos con la actividad deseada, son bien conocidos por aquellos especialistas en el arte. Típicamente tales ensayos incluyen ensayos para inhibir el ensamble y/o desensamble de microtúbulos. Los ensayos para el ensamble de microtúbulos se describen, por ejemplo, en Gaskin *et al.* (1974) *J. Molec. Biol.*, 89: 737-758. La patente estadounidense N° 5.569.720 también provee ensayos *in vitro* e *in vivo* para compuestos con actividad similar a paclitaxel.

Los métodos para la administración segura y efectiva de la mayoría de los agentes quimioterapéuticos son conocidos por aquellos especialistas en el arte.

VAD

Además, su administración se describe en la literatura estándar. Por ejemplo, la administración de la mayoría de los agentes quimioterapéuticos se describe en "Physicians' Desk Reference" (PDR), p.ej., edición 2006 (Thompson PDR at Montvale, NJ 07645-1742); cuya revelación se incorpora aquí a título de referencia.

La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de esta invención y los agentes quimioterapéuticos y/o terapia de radiación serán regulados de acuerdo al buen juicio del médico clínico tratante, que considerará tales factores como la edad, el estado y el peso del paciente, así como la gravedad de la enfermedad que se está tratando. Un régimen de dosificación del compuesto de fórmula IA puede ser administración por vía oral a partir de 10 mg a 2000 mg/día, de preferencia 10 a 1000 mg/día, de mayor preferencia 50 a 600 mg/día, en dos a cuatro (de preferencia dos) dosis divididas, para bloquear el crecimiento tumoral. También puede usarse la terapia intermitente (p.ej., una semana de cada tres semanas o tres de cada cuatro semanas).

El agente quimioterapéutico y/o terapia de radiación puede administrarse de acuerdo con protocolos terapéuticos bien conocidos en el arte. Será evidente para aquellos especialistas en el arte que la administración del agente quimioterapéutico y/o la terapia de radiación puede variarse dependiendo de la enfermedad tratada y los efectos conocidos del agente quimioterapéutico y/o de la terapia de radiación en esta enfermedad. Asimismo, de acuerdo con los conocimientos del médico experimentado, pueden variarse los protocolos terapéuticos (p.ej., cantidades de dosificación y períodos de administración) en vista de los efectos observados de los agentes terapéuticos administrados (es decir, agente activo antineoplásico o radiación) en el paciente y en vista de la respuesta observada de la enfermedad respecto de los agentes terapéuticos administrados.

cal

En los métodos de esta invención, un compuesto de esta invención se administra de manera concurrente o sucesiva con un agente quimioterapéutico y/o radiación. Así, no es necesario que, por ejemplo, el agente quimioterapéutico y el compuesto de esta invención, o la radiación y el compuesto de esta invención, pueden administrarse en forma simultánea o esencialmente simultánea. La ventaja de una administración simultánea o esencialmente simultánea está contemplada en la determinación del médico experimentado.

Asimismo, en general, el compuesto de esta invención y el agente quimioterapéutico no necesariamente se administran en la misma composición farmacéutica y puede ser necesario, debido a las diferentes características físicas y químicas, administrarlos por vías diferentes. Por ejemplo, el compuesto de esta invención puede administrarse por vía oral para generar y mantener buenos niveles en sangre del mismo, mientras que el agente quimioterapéutico puede administrarse por vía endovenosa. La determinación del modo de administración y la conveniencia de la administración, donde sea posible, en la misma composición farmacéutica, forma parte de los conocimientos del médico experimentado. La administración inicial puede realizarse de acuerdo con protocolos establecidos conocidos en el arte y luego, basándose en los efectos observados, el médico experimentado puede modificar la dosificación, el modo de administración y los intervalos de administración.

La elección particular de un compuesto de esta invención y el agente quimioterapéutico y/o la radiación dependerán del diagnóstico de los médicos tratantes y su juicio del estado del paciente y el protocolo adecuado de tratamiento.

El compuesto de esta invención y el agente quimioterapéutico y/o la radiación pueden administrarse en forma concurrente (p.ej., simultánea, esencialmente simultánea o incluidos en el mismo protocolo de tratamiento) o

192

sucesiva, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad proliferativa, el estado del paciente y la elección actual del agente quimioterapéutico y/o radiación para ser administrados en conjunto (es decir, en el lapso de un protocolo de tratamiento individual) con el compuesto de esta invención.

Si el compuesto de esta invención y el agente quimioterapéutico y/o radiación no se administran de manera simultánea o esencialmente simultánea, el orden inicial de administración del compuesto de esta invención y el agente quimioterapéutico y/o radiación, puede no ser importante. Así, el compuesto de fórmula IA puede administrarse primero, seguido de la administración del agente quimioterapéutico y/o radiación; o el agente quimioterapéutico y/o radiación puede administrarse primero, seguido de la administración del compuesto de esta invención. Esta administración alternada puede repetirse durante un solo protocolo de tratamiento. La determinación del orden de administración y la cantidad de repeticiones de administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento, forman parte de los conocimientos del médico experimentado luego de evaluar la enfermedad que se está tratando y el estado del paciente.

Por ejemplo, el agente quimioterapéutico y/o la radiación pueden administrarse primero, especialmente si se trata de un agente citotóxico y luego continúa el tratamiento con la administración del compuesto de esta invención en la forma que se considera más apropiada, mediante la administración del agente quimioterapéutico y/o radiación y siguiente así hasta completar el protocolo del tratamiento.

Así, de acuerdo con la experiencia y el conocimiento, el médico prácticamente puede modificar cualquier protocolo para la administración de un componente (agente terapéutico, de esta invención, el agente quimioterapéutico o

193

radiación) del tratamiento de acuerdo con las necesidades individuales del paciente, en la continuación del tratamiento.

El médico tratante, al juzgar respecto de la eficiencia del tratamiento con la dosis administrada, considerará el bienestar general del paciente, así como indicios más definidos como el alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad, la inhibición del crecimiento tumoral, la reducción actual del tumor, o la inhibición de la metástasis. El tamaño del tumor puede medirse mediante métodos estándar, tal como estudios radiológicos, p.ej., escaneo CAT o MRI y pueden usarse mediciones sucesivas para juzgar si se retrasó el crecimiento del tumor o incluso se revertió la evolución. El alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad, tal como dolor, o la mejoría del estado general también pueden usarse para juzgar la efectividad del tratamiento.

ENSAYO

Ensayo de unión a [^{35} S]GTP γ S:

En este ensayo se mide la inhibición del intercambio de la guanosina 5'-[γ - ^{35} S] trifosfato ([^{35} S]GTP γ S, sal de trietilamonio) estimulado por un agonista (GRO α) en membranas que expresan CXCR2.

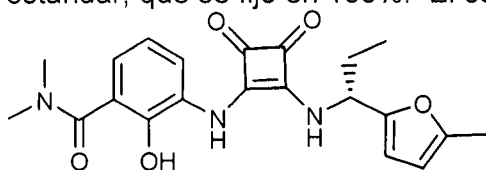
Para cada etapa del ensayo, se preincubaron 2 μ g de membrana (Baf3/hCXCR22 [Hi70]), 200 μ g de perlas SPA recubiertas con aglutinina de germen de trigo (WGA-SPA; Amersham, Arlington Heights, IL), 3 μ M de 5'-difosfato de guanosina (GDP) $\pm$ 3 nM de compuesto durante 3 hs a temperatura ambiente (mezclado por inversión) en buffer de enlace SPA (TRIS-HCl 50 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 5 mM, NaCl 50 mM, 0,002% NaN₃, 0.1 % BSA, 10 μ g/ml de saponina, pH=7.6).

La mezcla de perla, membrana y compuesto se transfiere a una placa de 96 cavidades Isoplate (Wallac, Gaithersburg, MD) y se preincuba durante 60 min con concentraciones de quimiocina (hGRO α) en un rango a partir de 500 nM a 1

194

nM con una muestra que no es quimiocina que se utiliza como control. La reacción de intercambio de $\text{GTP}_{\gamma}\text{S}$ se inició mediante el agregado de $[\text{}^{35}\text{S}] \text{GTP}_{\gamma}\text{S}$ 0.1 nM y la incubación durante 60 min a temperatura ambiente. El ensayo se detuvo con el agregado de 10 μl de "Solución Stop" (Na-EDTA 0,5 M; 10 μM de GDP).

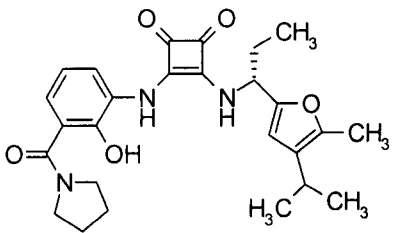
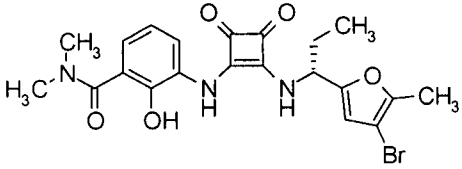
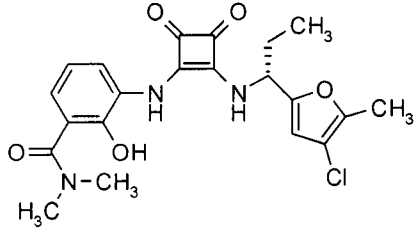
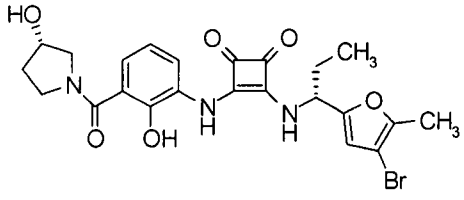
El $[\text{}^{35}\text{S}]\text{GTP}_{\gamma}\text{S}$ unido a membrana se midió usando un contador 1450 Microbeta Trilux (Wallac, Gaithersburg, MD). Los datos se calcularon como inhibición porcentual en la concentración más alta de quimiocinas (500 nM). El control (sin agregado de compuesto), se fijó en 0%, versus el % de inhibición del estándar, que se fijó en 100%. El estándar utilizado es:



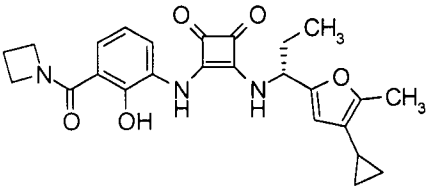
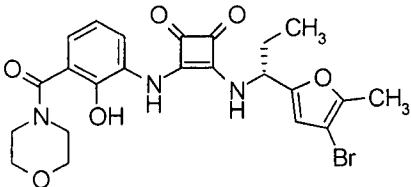
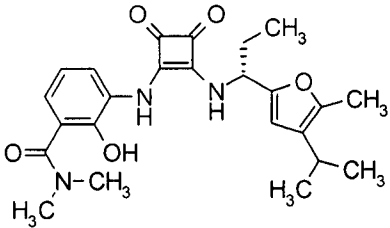
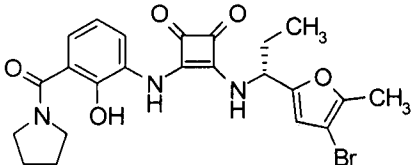
Los resultados se brindan en la Tabla a continuación.

Estructura	% de Inhibición $\text{GTP}_{\gamma}\text{S}$
Compuesto 1	137

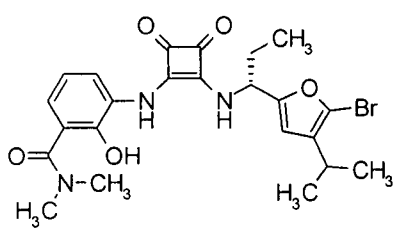
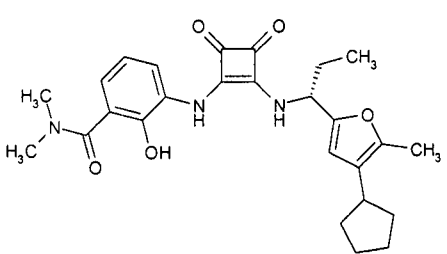
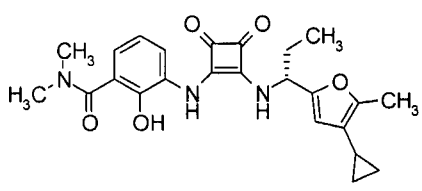
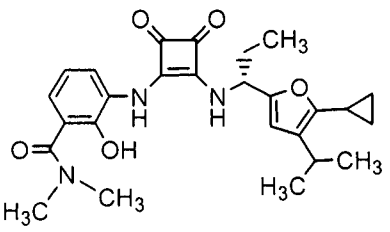
195

Compuesto 2 	132
Compuesto 3 	122
Compuesto 4 	120
Compuesto 5 	119

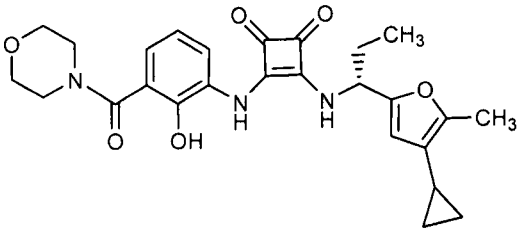
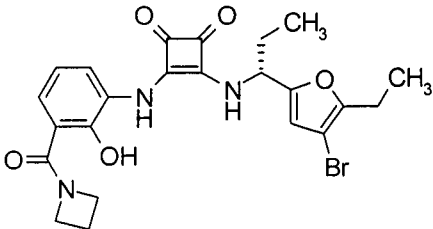
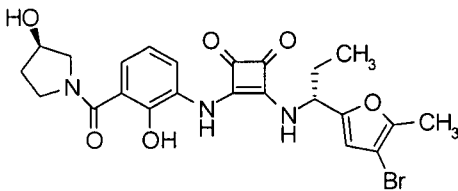
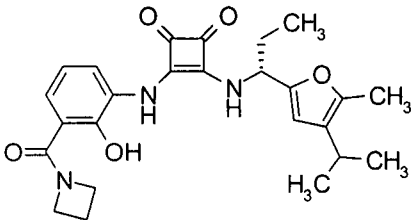
196

Compuesto 6 	115
Compuesto 7 	114
Compuesto 8 	112
Compuesto 9 	110

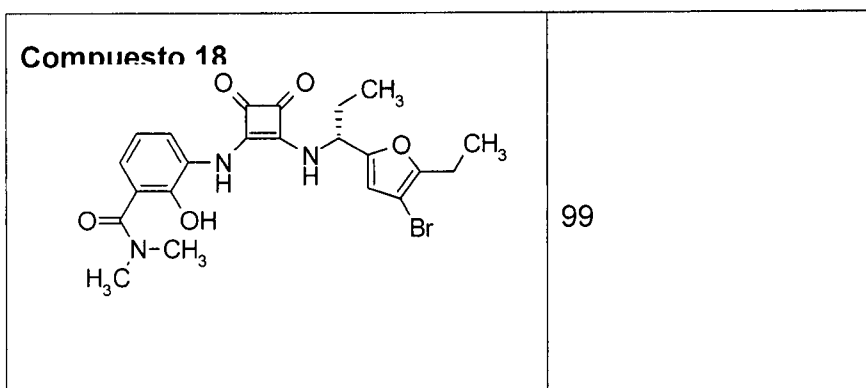
CPA

Compuesto 10 	109
Compuesto 11 	109
Compuesto 12 	107
Compuesto 13 	105

148

Compuesto 14 	103
Compuesto 15 	103
Compuesto 16 	101
Compuesto 17 	100

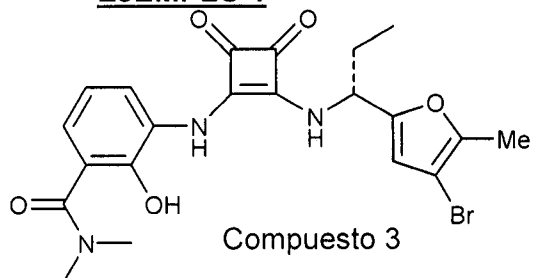
1994



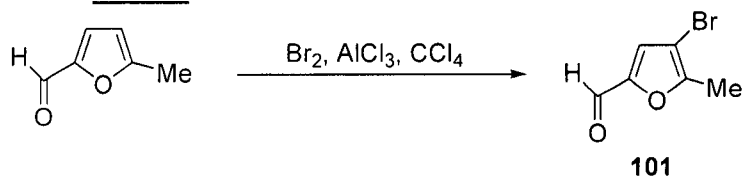
Los compuestos de esta invención pueden producirse por métodos bien conocidos por aquellos especialistas en el arte, al utilizar los métodos descritos y los ejemplos a continuación y al utilizar los métodos revelados en la WO 02/083624 publicada con fecha 24 de octubre de 2003 (cuya revelación se incorpora aquí a título de referencia) y empleando los métodos revelados en la WO 2004/011418 publicada el 5 de febrero de 2004 (cuya revelación se incorpora aquí a título de referencia).

La invención aquí revelada se ejemplifica mediante las siguientes preparaciones y ejemplos, que no se indican con la intención de limitar el alcance de la revelación. Los especialistas en el arte conocerán vías mecánísticas alternativas y estructuras análogas.

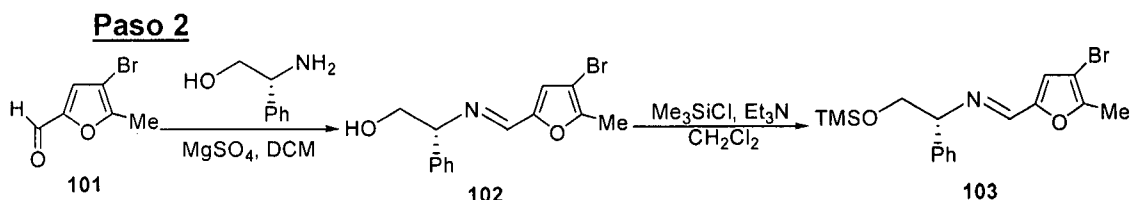
EJEMPLO 1



Paso 1



A una suspensión de cloruro de aluminio (14,5 g, 0,11 mol) en tetracloruro de carbono (60 ml) a 0°C se agregó 5-metilfurfural (10 ml, 0,1 mol) con agitación bajo atmósfera de argón, seguido de un lento agregado de una solución de bromo (5,5 ml, 0,11 mol) en tetracloruro de carbono (10 ml). Luego del agregado, la mezcla resultante oscuro color marrón rojizo se agitó a temperatura ambiente durante dos días, cuando el análisis por TLC (EtOAc-hexanos, 3:7) mostró que se había completado la reacción. La mezcla entonces se vertió en agua helada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc-hexanos, 5:95) para dar el aldehído **101** como un sólido color amarillo pálido (16,35 g, 86,5%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 9,49 (s, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 2,41 (s, 3 H).

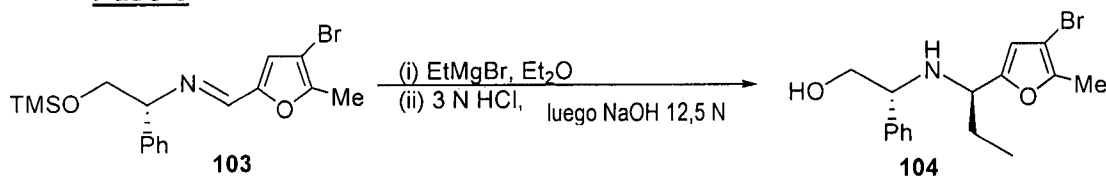


Una mezcla del aldehído **101** (820 mg, 4,34 m mol), (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (595 mg, 4,34 m mol), sulfato de magnesio (1,57 g, 13,04 mmol) y diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar la imina **102**, que se usó en el próximo paso sin purificación.

A una mezcla de la imina **102** (aprox. 4,34 m mol), trietilamina (1,8 ml, 13,02 mmol) y diclorometano (20 ml) a 0°C se agregó clorotrimetilsilano (0,823 ml, 6,51 mmol) gota a gota con agitación. Luego del agregado, la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con éter-hexanos (1:1) (40 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a

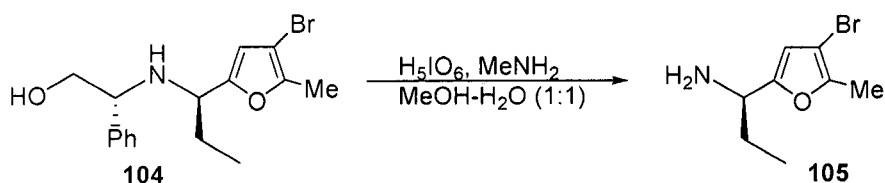
presión reducida para dar la imina protegida **103** en forma de líquido marrón (1,5 g, 92% rendimiento a lo largo de dos pasos). ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,02 (s, 1 H), 7,47-7,27 (m, 5 H), 6,77 (s, 1 H), 4,38 (m, 1 H), 3,90 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 0,05 (s, 9 H).

Paso 3



A una solución de bromuro de etilmagnesio en éter (3 M, 2,7 ml, 8,1 mmol) a -42°C se agregó una solución de la imina protegida **103** (1,5 g, 3,99 mmol) en éter anhidro (10 ml) gota a gota con agitación bajo atmósfera de argón. Luego del agregado, la mezcla se agitó durante 2 h a partir de -42°C a temperatura ambiente. El mini-procesamiento y el análisis por ^1H RMN mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción luego se vertió lentamente a una solución saturada fría de cloruro de amonio (100 ml) con agitación a 0°C . Se agregó éter (150 ml) y se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se agregó éter (6 ml). Luego de enfriar a 0°C , se agregó una solución $\text{HCl } 3\text{ N}$ (20 ml) gota a gota con agitación. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La capa acuosa se separó y luego se tornó alcalina ($\text{pH} \sim 14$) a 0°C con solución de $\text{NaOH } 12,5\text{ N}$. La mezcla se extrajo con éter ($2 \times 150\text{ ml}$). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para dar 1,3 g (97%) del aminoalcohol **104** como un líquido color marrón claro. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,31-7,18 (m, 5 H), 6,03 (s, 1 H), 3,81 (m, 1 H), 3,77 (m, 1 H), 3,61 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H), 1,95-1,78 (m, 2 H), 0,86 (t, 3 H).

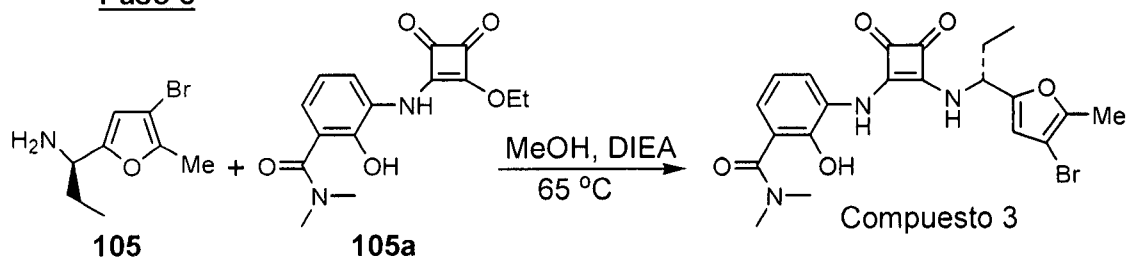
Paso 4



A una mezcla del aminoalcohol **104** (260 mg, 0,774 m mol), metanol (3 ml) y solución al 40% de MeNH_2 en agua (2,1 ml) a 0°C se agregó una solución de peryodato de sodio (1,17 g, 5,14 mmol) en agua (3 ml) gota a gota con agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. La mezcla luego se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con éter (2×50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a 20 ml. Se agregó una solución HCl 1 N (30 ml) a 0°C . La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 h. La capa acuosa se separó y se lavó con éter (15 ml). La capa acuosa se tornó alcalina ($\text{pH} \sim 14$) a 0°C con solución de NaOH 12,5 N y se extrajo con éter (3×50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para dar 166 mg (99%) de la amina **105** como un líquido amarillo.

^1H RMN (CDCl_3) δ 6,05 (s, 1 H), 3,75 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 1,80-1,61 (m, 2 H), 0,95 (t, 3 H).

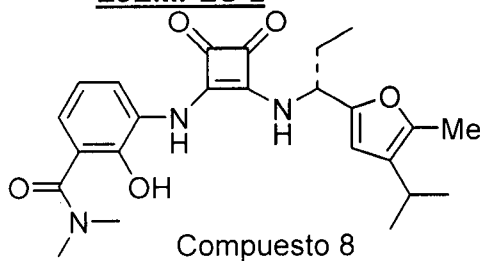
Paso 5



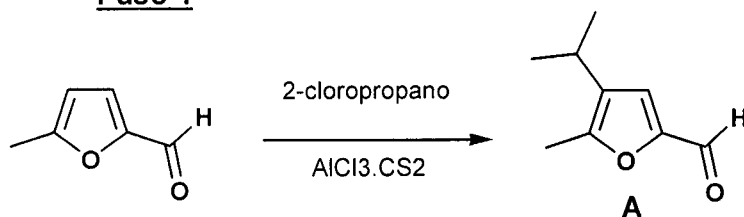
Una mezcla de la amina **105** (43,6 mg, 0,2 m mol), el intermediario **105a** (véase EJEMPLO 2, Paso 10) (60,9 mg, 0,2 m mol), diisopropiletilamina (0,2 ml) y metanol (2 ml) se agitó a 65°C hasta el día siguiente cuando en el análisis por TLC (CH_2Cl_2 - MeOH , 9:1) pudo verse que habían desaparecido los materiales de partida. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó

mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2 -MeOH, 99:1 a 95:5) para dar 70 mg (90%) del compuesto requerido **3** como un sólido color amarillo. LC-MS: tR 6,57 min, m/e 473,8, 475,8, 952,5; ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,51 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 6,80 (t, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 5,20 (m, 1 H), 3,11 (s, 6 H), 2,21 (s, 3 H), 1,96-1,86 (m, 2 H), 0,95 (t, 3 H).

EJEMPLO 2

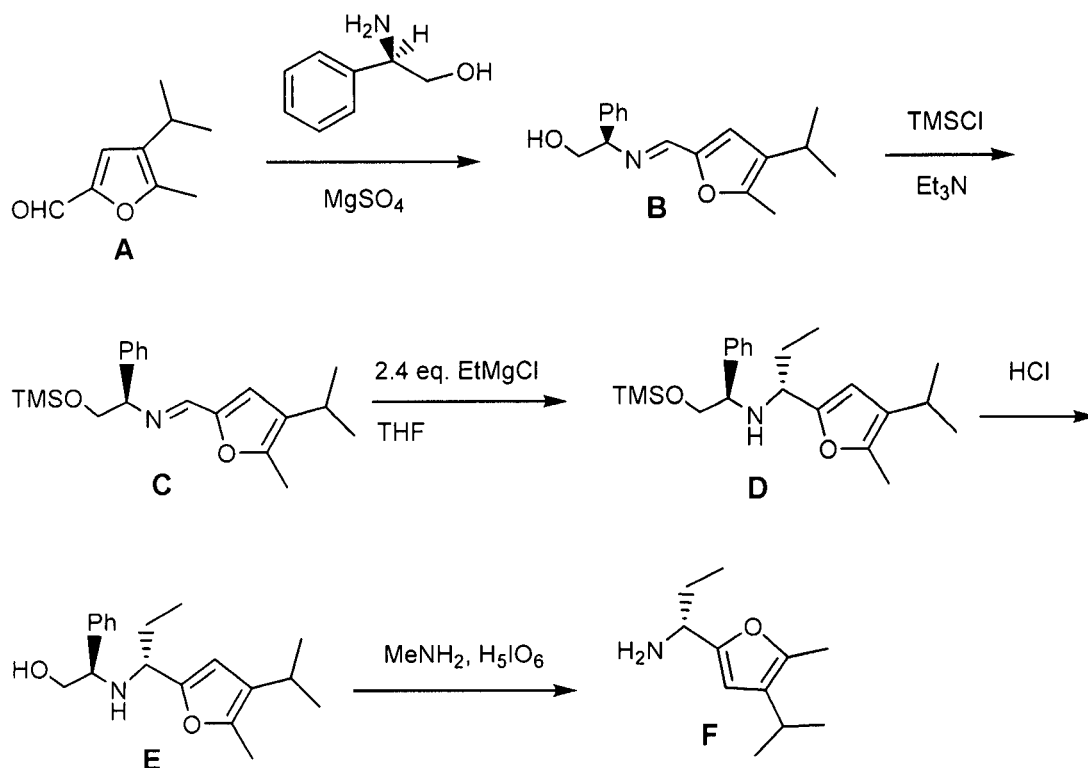


Paso 1



Se agregó gota a gota 5-metil-furan-2-carbaldehído (I) (2,0 moles) en CS_2 (300 ml) a la suspensión de AlCl_3 (4 moles) en CS_2 (1,5 l) a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min y a 10°C durante 1h. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente sobre H_2O helada (10 l) y la capa acuosa se extrajo con éter (3x4 l). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (1,5 l) y H_2O (2,5 l). Se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite en bruto (275 g), que se purificó por cromatografía flash en columna con 0% - 15% acetato de etilo-hexanos para proveer el compuesto (II) como un aceite color amarillo claro 205g (67%).

Pasos 2 a 6: Intermediarios B a F



Paso 2: Preparación del compuesto B

Se agregó MgSO_4 (600 g) a una solución del compuesto **A** (204 g, 1,314 mol) en diclorometano (4 l) a temperatura ambiente. Se agregó una solución de R-(-)-2-fenilglicinol (189,3 g, 1,38 mol) en diclorometano (1,2 l) durante 30 min. Al cabo de 4 horas, se agregó MgSO_4 (200 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Los sólidos se filtraron y se lavó con diclorometano (1 l). El filtrado se usó directamente en la próxima reacción. $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3): 8,04 (s, 1H), 7,41-7,26 (m, 5H), 6,67 (s, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,14 (d, 6H).

Paso 3: Preparación del compuesto C

Se agregaron trietilamina (159,6 g, 1,58 mol) y diclorometano (157,1 g, 1,45 mol) en forma sucesiva al filtrado anterior. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó hexano (4 l). Se filtraron los sólidos y se lavó con hexano. Se obtuvo un aceite rojizo (464 g) después de la concentración

del filtrado. $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3): 8,02 (s, 1H), 7,45-7,24 (m, 5H), 6,64 (s, 1H), 4,31 (t, 1H), 3,90 (d, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,14 (d, 6H).

Pasos 4 y 5: Preparación del compuesto D y E

Una solución del compuesto **C** (454g, 1,285 mol) en THF (1 l) se agregó lentamente a una solución de EtMgCl 2M (1,56 l) en THF (2 l) a -35°C . Se agitó durante 1 hora a -35°C y luego hasta el día siguiente a temperatura ambiente para dar el Compuesto **D**.

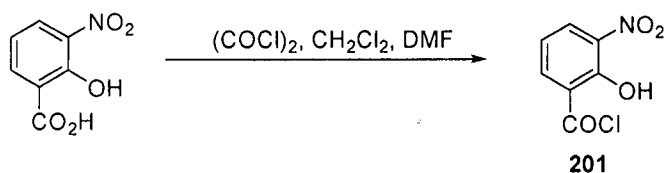
Se agregó HCl (4N, 1,8 l) lentamente a la mezcla anterior a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se diluyó con dietiléter (2 l) y hexano (3 l). La mezcla se ajustó con NaOH (2N, ~1 l) a un valor de pH ~9. Se separó la capa orgánica y se lavó con salmuera. Se acidificó la capa acuosa a pH 6 con HCl y se extrajo con EtOAc . Se combinaron todas las capas orgánicas y se lavaron con salmuera. Se obtuvo un aceite pegajoso (Compuesto **E**, 401 g) después de la concentración. $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3): 7,28-7,17 (m, 5H), 6,86 (s, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,05 (d, 6H), 0,86 (t, 3H).

Paso 6: Preparación del compuesto F

A una solución del compuesto **E** (401 g) en MeOH (5,3 l), se agregó metilamina (solución al 40% en agua, 2,2 l), seguido de una solución de ácido peryódico (898,4 g en 1,3 l de agua) entre 25°C y 35°C . Se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. Se filtraron los sólidos y se lavó con MeOH (0,3 l) y dietiléter (0,5 l). Se agregaron dietiléter (4 l), agua (2 l) y salmuera (0,3 l) al filtrado. Se produjo el precipitado de más sólidos. Se filtraron nuevamente los sólidos y se lavó con MeOH y éter. Se agregó más dietiléter (2 l) y agua (1 l) al filtrado. Se separaron dos capas. La capa acuosa se extrajo con dietiléter (3 l). La capa combinada de dietiléter se lavó con salmuera.

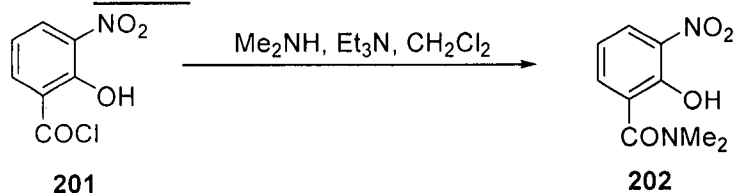
Se agregó HCl (3 N, 1 l) a la capa anterior de dietiléter. Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se separaron dos capas. La capa de dietiléter se lavó con agua (0,5 l). La capa acuosa combinada se basificó a un valor de pH 14 con NaOH 3 N y se extrajo dos veces con dietiléter (2 X 2 l). La capa de dietiléter se secó con Na₂SO₄ y se concentró para obtener un aceite (262 g). Se cargó el aceite en un taco de filtración relleno de 1,1 kg de gel de sílice. Se eluyó con 50% a 100% de acetato de etilo (EA) en hexano y finalmente 2% de MeOH en EA. El filtrado combinado se concentró para dar el Compuesto **F** como un aceite color marrón claro (191 g). ¹HRMN (CDCl₃): 5,95 (s, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,72 (t, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,83-1,61 (m, 2H), 1,11 (d, 6H), 0,93 (t, 3H).

Paso 7

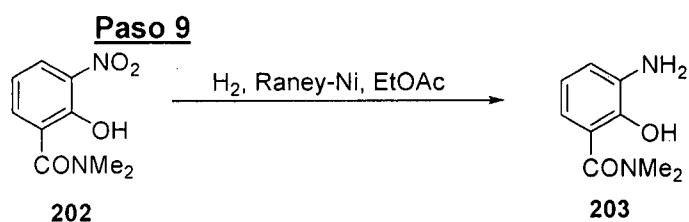


A una mezcla de ácido 3-nitrosalícílico (20 g, 0,109 mol), *N,N*-dimetilformamida (4 ml) y diclorometano (500 ml) se agregó cloruro de oxalilo (18,6 ml, 0,225 mol, 2,06 eq) gota a gota con agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2-3 h cuando se había disuelto todo el sólido en la mezcla. De la evaporación del solvente y el exceso de cloruro de oxalilo y secado al vacío resultaron 22 g del cloruro ácido **201** como un sólido color amarillo, que se usó en el próximo paso sin purificación.

Paso 8

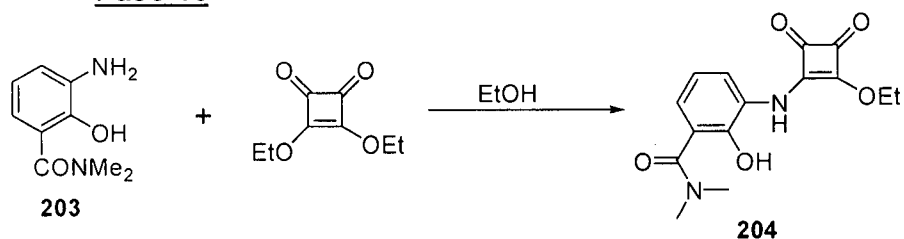


A una mezcla del cloruro ácido **201** (22 g, aprox. 0,109 mol) y diclorometano (400 ml) a 0°C se agregó trietilamina (61 ml, 0,437 mol) lentamente con agitación bajo atmósfera de argón, seguido de un lento agregado de solución de dimetilamina 2 M en tetrahidrofurano (108 ml, 0,218 mol). Luego del agregado, la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. La mezcla luego se concentró a presión reducida y se agregaron EtOAc (500 ml) y agua (200 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con una solución HCl 1 N, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar la amida **202** como un sólido color amarillo (20,95 g, 91% durante dos Pasos). ¹H RMN (CDCl₃) δ 10,92 (s, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,06 (t, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 3,08 (s, 6 H).

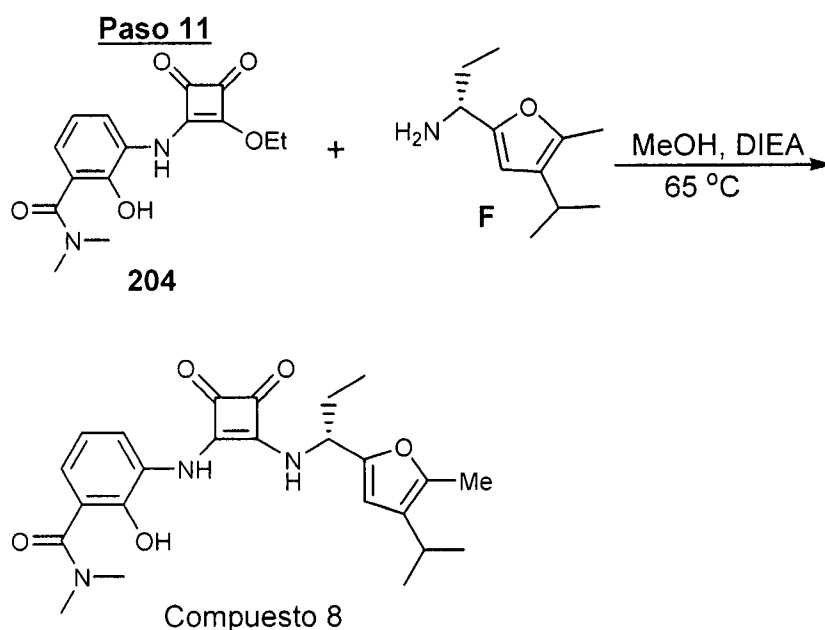


Una mezcla de la amida **202** (20,95 g, 99,7 m mol), EtOAc (200 ml) y Raney-níquel (3 cucharadas) se sometió a hidrogenación a 60 psi a temperatura ambiente hasta el día siguiente. La mezcla se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el residuo aceitoso oscuro, que se purificó por cromatografía en columna (EtOAc-hexanos, 1:1) para dar 11,13 g (62%) de la amina **203** como un aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃) δ 6,80-6,65 (m, 3 H) (d, 1 H), 3,15 (s, 3 H).

Paso 10



Una mezcla de la amina **203** (14,55 g, 80,74 mmol), EtOH (500 ml) y 3,4-dietoxi-3-ciclobuten-1,2-diona (14,4 g, 80,74 mmol) se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. La mezcla luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc-hexanos, 3:1) para dar 20,46 g (84%) del Compuesto **204** como un sólido color amarillo. ^1H RMN (CDCl_3) δ 10,99 (s, 1 H), 8,00-7,64 (m, 2 H), 7,09 (d, 1 H), 6,88 (t, 1 H), 4,86 (q, 2 H), 3,18 (s, 6 H), 1,51 (t, 3 H).

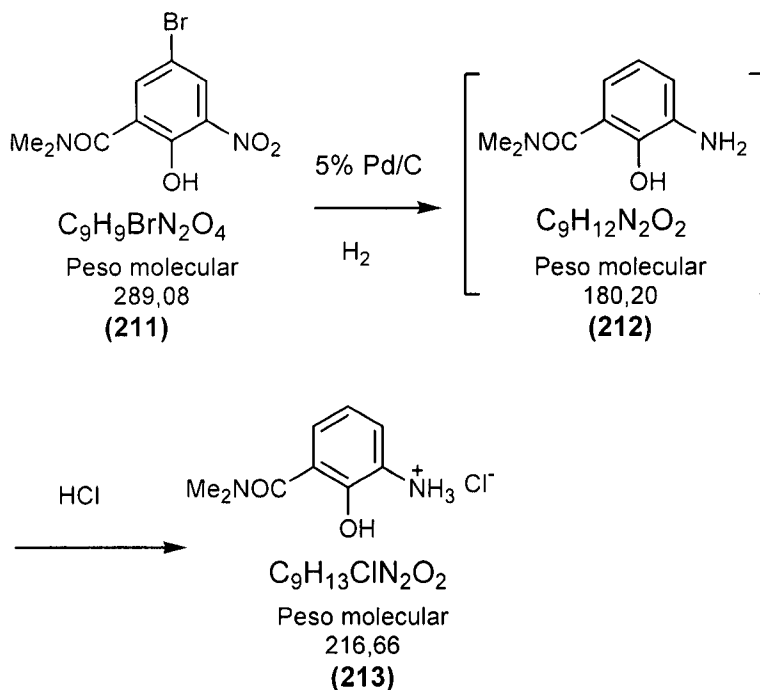


Una mezcla de la amina **F** (4,9 g, 27,07 m mol), el intermediario **204** (8 g, 26,32 m mol), diisopropiletilamina (0,6 ml) y etanol (140 ml) se agitó a 65°C hasta el día siguiente cuando el análisis por TLC (CH_2Cl_2 -MeOH, 9:1) demostró que los materiales de partida habían desaparecido. La mezcla luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2 -MeOH, 30:1) para dar 8,2 g (71%) del compuesto requerido **8** como un sólido color marrón pálido. LC-MS: tR 6,82 min, m/e 462,0, 900,9; ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,85 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 6,80 (m, 2 H), 6,18 (s, 1 H), 5,00 (m, 1 H), 3,22 (s, 1 H), 2,88 (s, 6 H), 2,61 (m, 1 H), 2,08 (s, 3 H), 1,96-1,86 (m, 2 H), 1,02 (d, 6 H), 0,95 (t, 3 H).

Siguiendo procedimientos similares a aquellos de los Ejemplos 1 y 2, pueden prepararse los Compuestos 1, 2, 4-7 y 9-18 (identificados previamente).

Ejemplo preparativo 1

Preparación del compuesto (213) (sal HCl del compuesto (212))



A una suspensión de 10 g (34,6 mmol) de (211) en una mezcla de 21 ml de metil t-butiléter y 49 ml de etanol se agregaron 13,7 ml de KOEt (24%) en etanol, seguido del agregado de 0,8 g de 5% Pd/C (50% de humedad). La mezcla luego se agitó bajo una presión de hidrógeno de 120-150 psi durante 6 horas. Luego de completada la reacción, el lote se filtró a través de un taco de celite y la torta se lavó con 80 ml de la mezcla de solventes de metil t-butiléter y etanol (1:1). Se trató el filtrado con 3,7 ml de solución de HCl concentrada. Luego se concentró el lote a presión reducida a aproximadamente 50 ml. Se agregó isopropanol (100 ml) y la solución resultante se concentró al vacío a aproximadamente 40 ml. Se agregó metil t-butiléter (50 ml), seguido de un agregado lento de 110 ml de

heptano. Finalmente, la mezcla se enfrió a 0°C. Los sólidos se recolectaron por filtración y la torta se lavó con 20 ml de la mezcla de solventes metil t-butiléter/EtOH 1:1. La torta se secó a 60°C durante 10 horas en un horno al vacío, para dar 7,24 g (96%) de sólidos blanquecinos. ^1H RMN (DMSO-D6): 7,50 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 2,9 (br, 6H), 10,2 (br, 4H), ^{13}C RMN (DMSO-D6): 147,7, 121,4, 125,9, 120,6, 128,5, 127,1, 167,8.

Ejemplo preparativo 2

Preparación del oxalato del compuesto (212)

Siguiendo el procedimiento que se describe para preparar la sal HCl (213) en el Ejemplo preparativo 1, se hidrogenaron 10 g del compuesto (211) en las mismas condiciones, y se trató la solución filtrada con 3,3 g de ácido oxálico. Siguiendo el mismo procedimiento que se indicó previamente se obtuvieron 8,5 g (90%) de sólidos blanquecinos. ^1H RMN (DMSO-D6): 6,45 (m, 2H), 6,17 (dd, 1H), 2,70 (s, 6H). 5,5 (muy ancho, 4H).

Ejemplo preparativo 3

Preparación de la sal del p-PTSA del compuesto (212)

Siguiendo el procedimiento que se describe para preparar la sal HCl (213) en el Ejemplo preparativo 1, se hidrogenaron 10 g del compuesto (211) en las mismas condiciones, y se trató el filtrado con 7,9 g (41,1 mmol) de ácido p-toluensulfónico monohidrato. La mezcla resultante se concentró como indicado previamente y la mezcla después del agregado de heptano se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente, para dar 11,4 g (94%) de sólidos blanquecinos. ^1H RMN (DMSO-D6): 7,49 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,93 (dd, 1H), 2,90 (s, 6H), 2,31 (s, 3H).

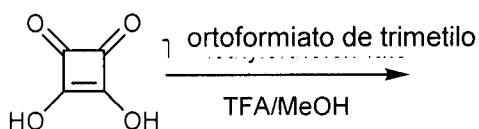
Ejemplo preparativo 4

Preparación del tartrato del compuesto (212)

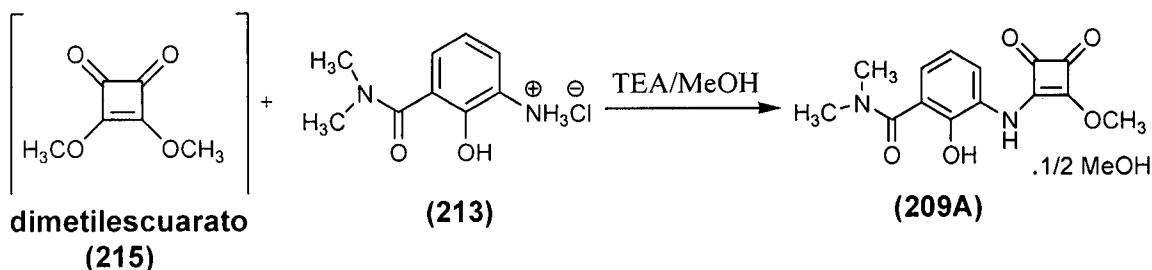
Seguendo el procedimiento que se describe para preparar la sal HCl (**213**) en el Ejemplo preparativo 1, se hidrogenaron 10 g del compuesto (**211**) en las mismas condiciones y el filtrado se trató con 5,47 g (36,5 mmol) de ácido tartárico. Seguendo el procedimiento que se describe en 527123-PS de la preparación resultaron 9,1 g (80%) de sólidos blanquecinos. ^1H RMN (DMSO- D_6): 8,5 (br, 3H), 6,6 (dd, 2H), 6,38 (d, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,6 (b, 2H), 2,96 (s, 6H).

Ejemplo preparativo 5

Preparación del compuesto 209^a



**ácido escuárico
(214)**



**dimetilescuarato
(215)**

(213)

(209A)

Se cargaron 9,5 kg del compuesto de fórmula 214 a un reactor de vidrio de 50 galones equipado con una termocupla, entrada de N_2 y tanque de alimentación. Se cargaron 65 litros de metanol seco ($\text{KF} < 0,1 \%$) seguido de 20 litros de trimetilortoformato y 0,2 kg de ácido trifluoroacético. Se calentó el lote a reflujo y se mantuvo durante una hora. Se concentró el lote a una atmósfera hasta que la temperatura interna excedió los 70°C . Se mantuvo el lote a reflujo durante cuatro horas. El lote se ajustó a una temperatura entre 40 y 50°C y se cargaron 26 litros de metanol seco. Se ajustó la temperatura de aproximadamente 20 a 30°C . SE cargaron 78 litros de metanol seco y se ajustó el lote a una temperatura entre -5 y 5°C . Se cargaron 13,0 kg del compuesto de fórmula V. Durante

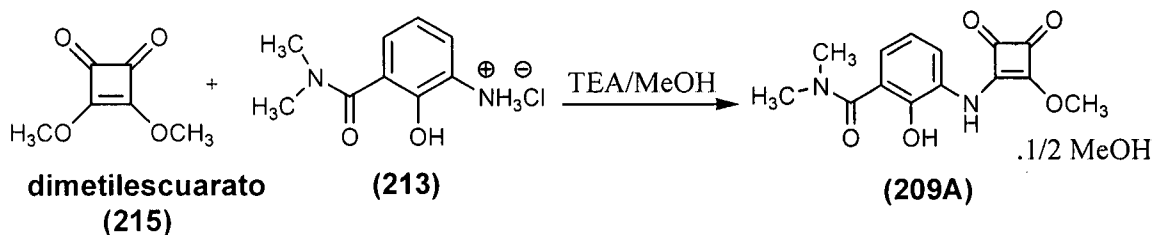
212

alrededor de 4 horas, se cargaron 11,1 kg de trietilamina (TEA) al lote mientras se mantuvo a una temperatura entre -5 y 5°C. Aproximadamente una hora y media después de iniciarse la carga de TEA, se agregaron al lote 130 gramos del compuesto **(209A)** en forma de sólidos. Al cabo del agregado completo de TEA, se agitó el lote durante 30 minutos a una temperatura entre -5 y 5°C. Se cargaron 12 l de ácido acético mientras se mantuvo el lote a una temperatura entre -5 y 5°C. Se calentó el lote a una temperatura entre 60 y 70°C y se mantuvo esta temperatura durante 1 hora. Se ajustó la temperatura de aproximadamente 25 a 35°C durante aproximadamente 1 hora. Se ajustó la temperatura de aprox. -5 a 5°C durante aproximadamente 1 hora. Se filtró el lote y se lavó la torta de filtro con 65 litros (5 x) metanol. El lote se secó en un horno al vacío por al menos 24 horas de 60 a 70°C. Rendimiento 14,5 kg, 81%. ¹HRMN (CD₃CN) 8,07 (1H, s); 7,56 (1H, d); 7,28 (1H, d); 6,99 (1H, t); 4,35 (3H, s); 3,10 (6H, s)

Ejemplo preparativo 6

Preparación del compuesto (209A) a partir de dimetilescuarato y

Compuesto (213)



Se cargaron 6,3 gramos del compuesto **(213)** y 5,0 gramos del compuesto **(215)** a un balón de 250 ml equipado con una termocupla, entrada de N₂ y boca de adición. Se cargaron 41 ml de metanol seco (KF < 0,1 %). El lote se ajustó a una temperatura entre -5 y 5°C. Durante alrededor de 5 horas, se cargaron 4,9 ml de trietilamina (TEA) al lote mientras se mantuvo el lote a una temperatura entre -5 y 5°C. Al cabo del agregado completo de TEA, se agitó el lote durante una hora

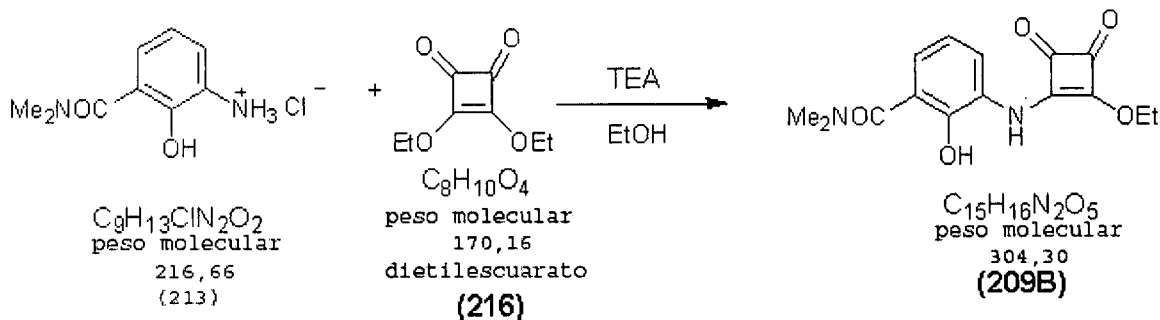
213

a una temperatura entre -5 y 5°C. Se cargaron 2,8 ml de ácido acético mientras se mantuvo el lote a una temperatura entre -5 y 5°C. Se ajustó el volumen del lote a 63 ml mediante el agregado de metanol seco. Se calentó el lote a reflujo y se mantuvo durante 15 minutos. Se ajustó la temperatura de aproximadamente -5 a 5°C durante alrededor de 1 hora. Se filtró el lote y se lavó la torta de filtro con 25 ml (5 x) metanol. El lote se secó en un horno al vacío por al menos 24 horas de 60 a 70°C. Rendimiento 7,5 g, 88 %.

Ejemplo preparativo 7

Preparación del compuesto (209B) a partir de dietilescuarato (216) y

Compuesto (213)

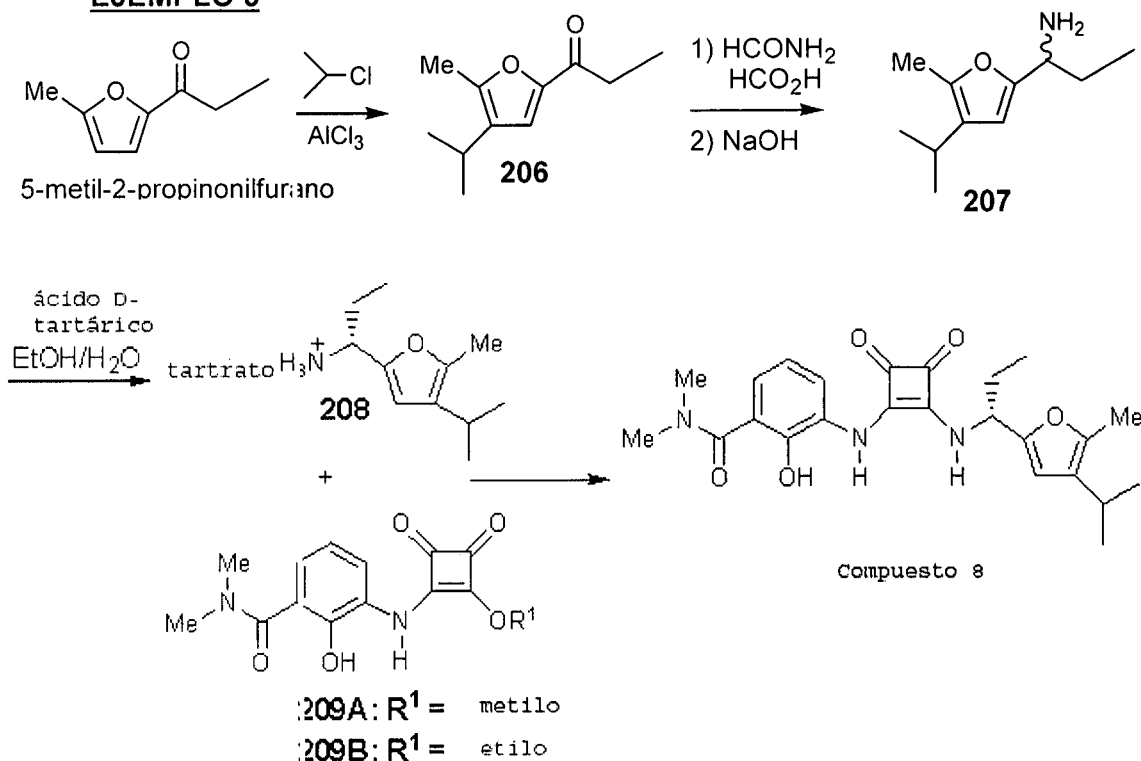


Se cargaron 44,0 kg del compuesto (213), 225 kg de etanol seco y 41,8 kg del compuesto (216) a un reactor en línea de vidrio de 300 galones equipado con una termocupla, entrada de N_2 y frasco de suministro. Se ajustó el lote a una temperatura entre 0 y 10°C. Durante aproximadamente 1 hora, se cargaron 17,1 kg de trietilamina (TEA) al lote mientras se mantuvo el lote a una temperatura entre 0 y 10°C. Al cabo del agregado completo de TEA, se agitó el recipiente

durante tres horas a una temperatura entre 0 y 10°C. Durante aproximadamente 3 horas, se cargaron otros 8,2 kg de trietilamina (TEA) al lote mientras se mantiene a una temperatura entre 0 y 10°C. Al cabo del agregado completo de TEA, se agitó al lote durante tres horas a la temperatura entre 0 y 10°C. Se cargaron 19 litros de ácido acético mientras se mantuvo el recipiente a una temperatura entre 0 y 10°C. Se ajustó el volumen del lote a 440 litros mediante el agregado de etanol seco. Se calentó el lote a reflujo y se mantuvo durante 15 minutos. Se ajustó la temperatura de aproximadamente 0 a 10°C durante alrededor de 2 horas. Se filtró el lote y se lavó la torta de filtro con 220 litros 50 % v/v etanol en agua. El lote se secó en un horno al vacío por al menos 12 horas de 50 a 60°C. Rendimiento 52 kg, 83 %.

¹HRMN (CD₃CN) 7,61 (1H, d); 7,28 (1H, d); 6,96 (1H, t); 4,69 (2H, q); 3,10 (6H, s), 1,44 (3H, t).

EJEMPLO 3



215

Bajo nitrógeno, se agregó 2-metil-5-propionilfurano (100 g, 0,72 moles) gota a gota a 0-30°C a cloruro de aluminio (131 g, 0,96 moles). La suspensión resultante se agitó por otros 3 minutos a temperatura ambiente y luego se enfrió a 0-5°C. En el plazo de una hora se agregó cloruro de isopropilo (76 g, 0,96 moles) gota a gota a 0-10°C y la mezcla se agitó hasta que se logró la transformación completa (HPLC). La mezcla se hidrolizó en 2 l de agua helada. El pH se ajustó a 1 mediante el agregado de una solución de hidróxido de sodio (60 ml) y el producto se extrajo en 500 ml de TBME. La capa acuosa se separó y se extrajo con 200 ml de TBME. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 500 ml de salmuera y se evaporaron a un volumen mínimo. Rendimiento: 132,5 g (102%) de un líquido marrón-amarillo.

Ensayo (HPLC: YMC Pack Pro C18 150x4,6 mm, 5 µm; 220 nm; ACN/0,05% TFA : agua/0,05% TFA 20:80 a 95:5 en el lapso de 23 min): 60% de pureza por área, TR 17,2 min.

Paso 2: [1-(4-Isopropil-5-metil-2-furil)propil]amina (207)

Bajo nitrógeno, se calentó una mezcla de 1-(4-Isopropil-5-metil-2-furil)propan-1-ona en bruto (100 g), formamida (100 g, 2,22 moles) y ácido fórmico (28,7 g, 0,61 moles) a 140°C durante dos días hasta completar la transformación en el intermediario N-(1-(4-isopropil-5-metilfuran-2-il)propil)-formamida. La mezcla se enfrió a 20-25°C y se diluyó con 400 ml de metanol y 400 ml de diisopropiléter. Se agregó hidróxido de sodio acuoso (1,2 kg, 25% en agua) y la mezcla se calentó a reflujo (55-60°C) durante un día hasta completar la transformación en [1-(4-Isopropil-5-metil-2-furil)propil]amina. La mezcla se enfrió a 20-25°C y se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con 400 ml salmuera (5% en agua). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con 200 ml de diisopropiléter. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron a un volumen

216

mínimo. Rendimiento: 94,6 g (45% abs (absoluto). a partir de 2-metil-5-propionilfuran) como un líquido marrón-amarillo.

Ensayo (HPLC: YMC Pack Pro C18 150x4,6 mm, 5 μ m; 220 nm; ACN/0,05% TFA : agua/0,05% TFA 20:80 a 95:5 en el lapso de 23 min): 48,5% de pureza vs. estándar, TR 9,2 min.

Paso 3: (R)-1-(4-Isopropil-5-metilfuran-2-il)propan-1-amina (2S,3S)-2,3-dihidroxisuccinato (**208**)

Bajo nitrógeno, se disolvió [1- (4-isopropil-5-metil-2-furil)propil]amina en bruto (51 g, 135 mmol sustancia activa) en 204 ml de etanol seco a 60°C. Se agregó 20% de una solución de ácido D- (-)-tartárico (20,3 g, 135 mmol) en una mezcla de 102 ml etanol/agua (15:1) a 55°C. Se sembró la solución. La solución residual de ácido tartárico se agregó en un lapso de 10 minutos. La suspensión se enfrió a 20°C y se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. La sal se eliminó por filtración y se lavó con etanol seco hasta obtener una sustancia madre incolora. El producto se secó al vacío a 50°C hasta obtener un peso constante. Rendimiento: 16,9 g (38% abs.) de cristales blancos.

Ensayo (HPLC: YMC Pack Pro C18 150x4,6 mm, 5 μ m; 220 nm; ACN: KH₂PO₄ 0,01M pH=2,5 (H₃PO₄) 15:85 a 80:20 en el lapso de 25 min): 95,8% por área, TR 8,8 min.

Pureza óptica (HPLC: Chiralcel OD-R 250x4,6 mm; 226 nm; ACN: NaClO₄ 0,5M 40:60): dr 98:2, TR 12,6 min (R), 16,3 min (S). Donde "dr" equivale a la relación diaestereomérica.

Paso 4: 2-Hidroxi-3-[(2-[(1R)-1-(4-isopropil-5-metil-2-furil)propil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-er-1-il)amino]-N,N-dimetilbenzamida (**Compuesto 8**)

Bajo nitrógeno, se suspendió (R)-1- (4-Isopropil-5-metilfuran-2-il)propan-1-amina (2S,3S)-2,3-dihidroxi-succinato (**208**) (2,0 g, 6 mmol) en 6 ml de agua y 8 ml de 2-metil tetrahidrofurano (MeTHF) a 20-25°C. Se agregaron 1,3 ml de

2A

hidróxido de sodio acuoso (30%) y se separó la capa orgánica después de 5 minutos. La capa acuosa se extrajo con 4 ml de MeTHF. Las capas orgánicas combinadas se agregaron a **(209B)** (1,74 g, 5,7 mmol) y se agregaron 4 ml de MeTHF. La mezcla se calentó a 65°C durante 4,5 horas y luego se enfrió a 20-25°C. Al cabo de 16 horas a 20-25°C cristalizó el producto y se aisló por filtración. El producto se lavó con MeTHF y se secó al vacío a 50°C hasta obtener un peso constante. Rendimiento: 1,25 g (47%) como sólido blanquecino. Ensayo (RMN): 95% de pureza.

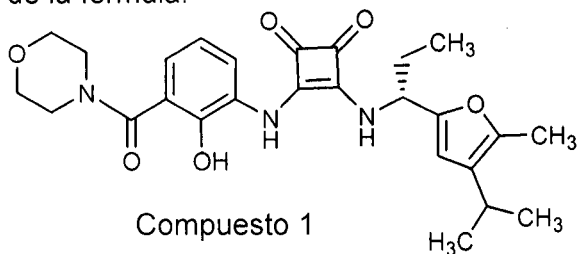
Si se usara el compuesto **(209A)** en el ejemplo 3, entonces se obtendría el compuesto **(8)**.

Mientras que la presente invención se describió en conjunto con las realizaciones específicas indicadas previamente, para el experto en el arte serán evidentes muchas alternativas, modificaciones y variaciones de la misma. Se pretenda que todas aquellas alternativas, modificaciones y variaciones estén incluidas en el espíritu y alcance de la presente invención.

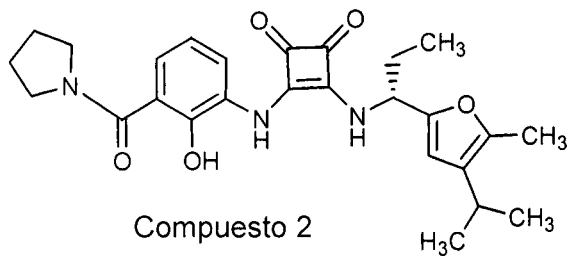
218

REIVINDICACIONES

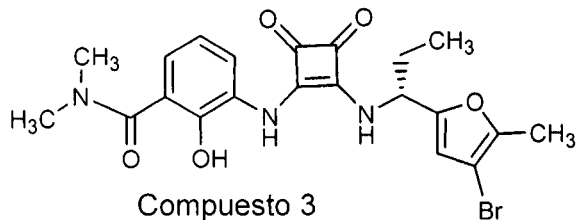
1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de la fórmula:



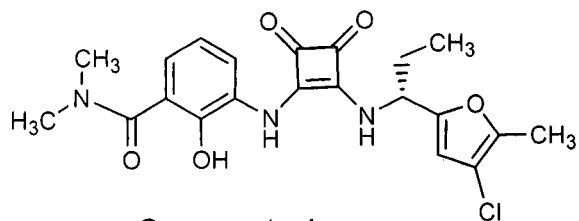
Compuesto 1



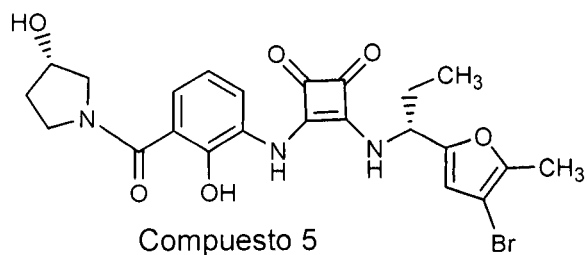
Compuesto 2



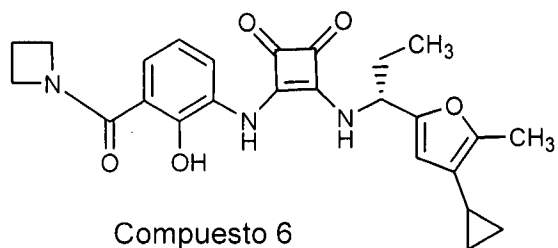
Compuesto 3



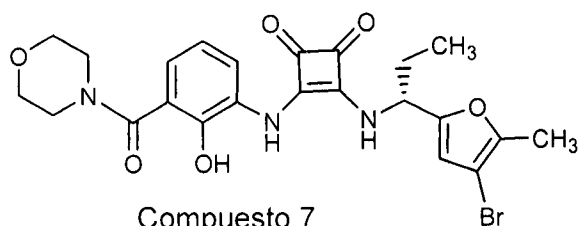
Compuesto 4



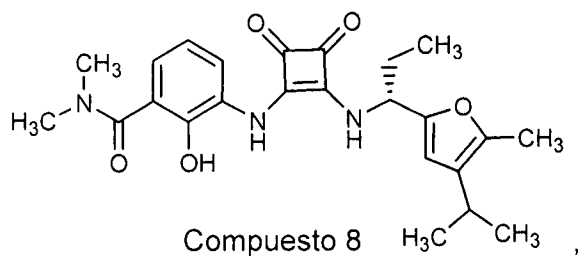
Compuesto 5



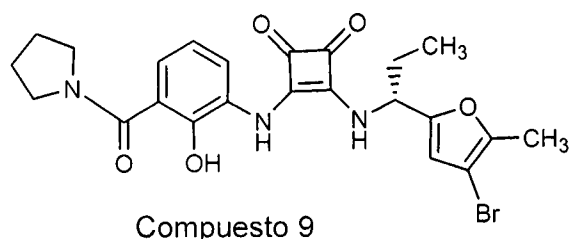
Compuesto 6



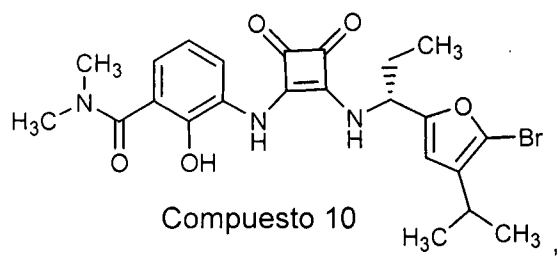
Compuesto 7



Compuesto 8

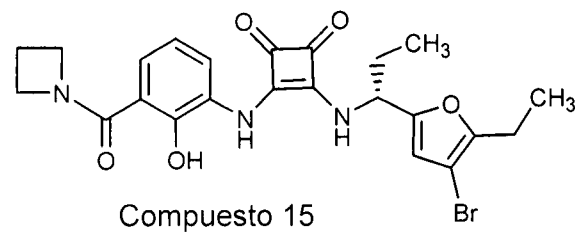
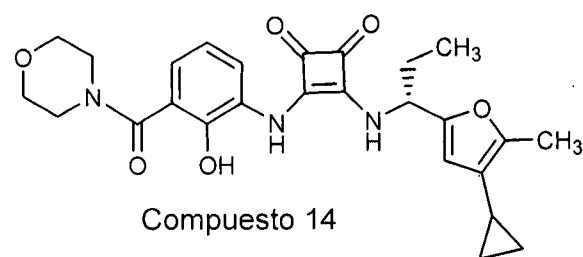
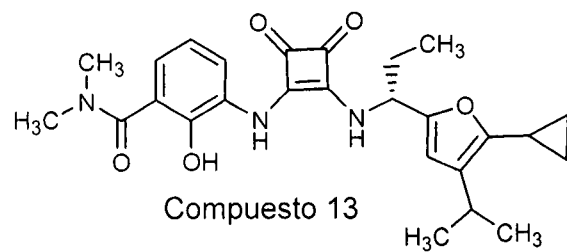
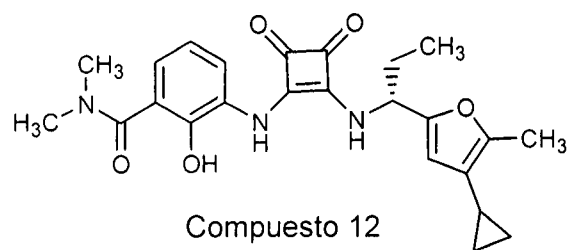
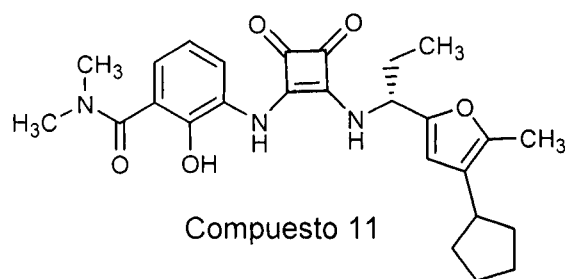


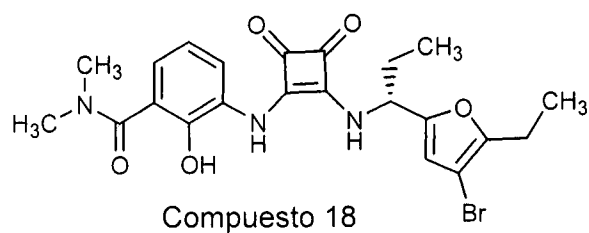
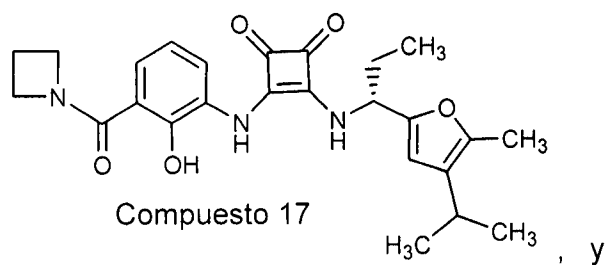
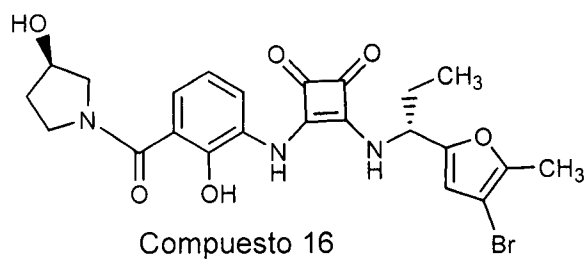
Compuesto 9



Compuesto 10

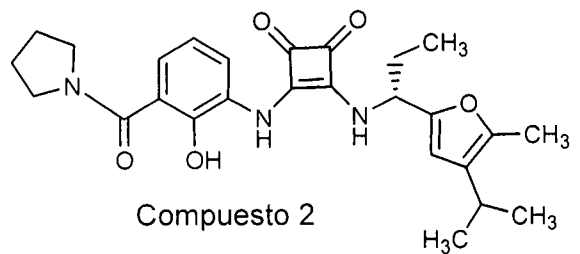
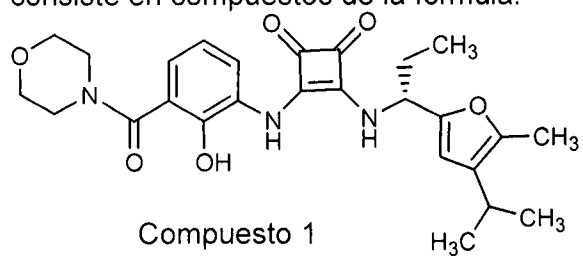
220

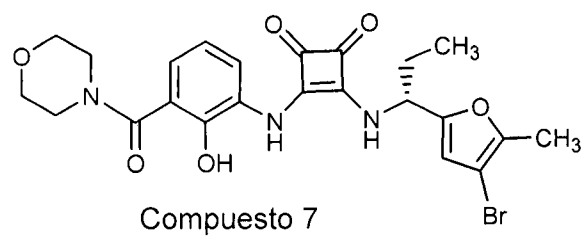
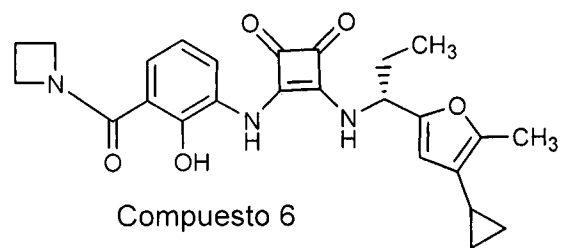
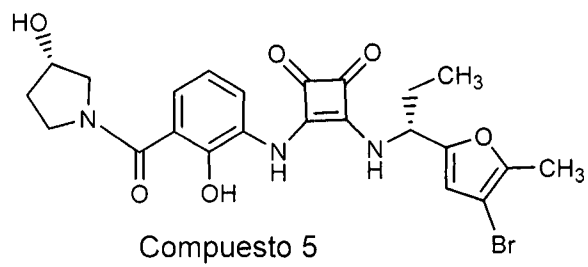
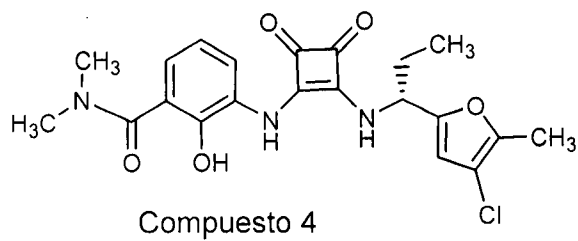
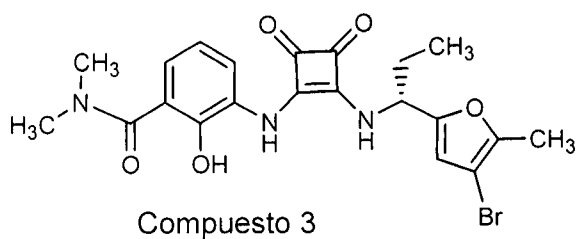




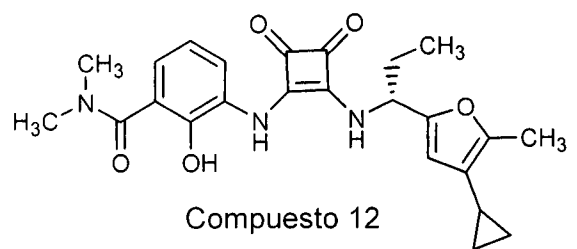
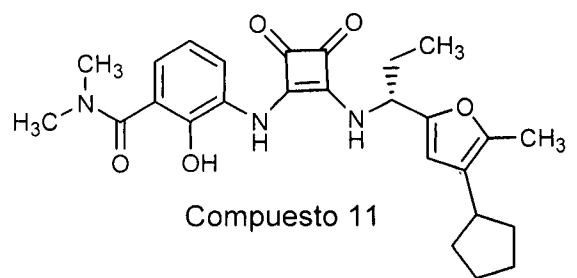
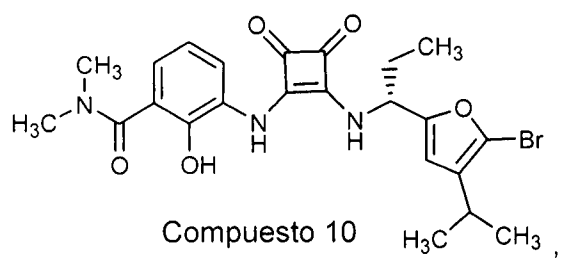
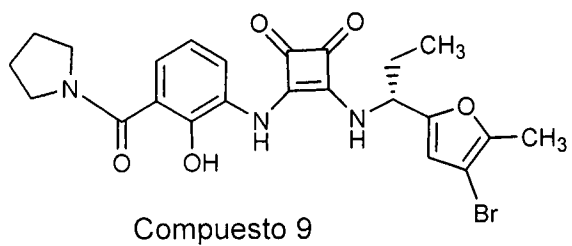
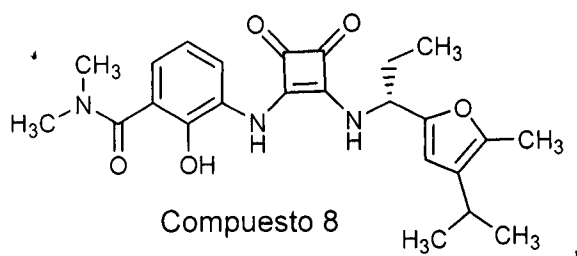
o las sales, ésteres y solvatos aceptables para uso farmacéutico de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en compuestos de la fórmula:

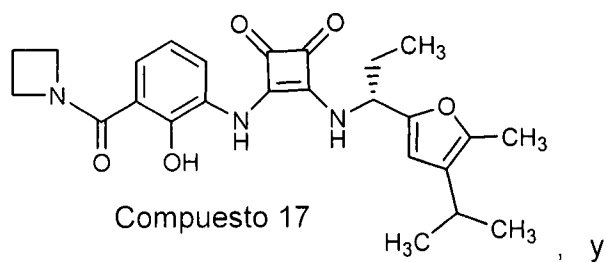
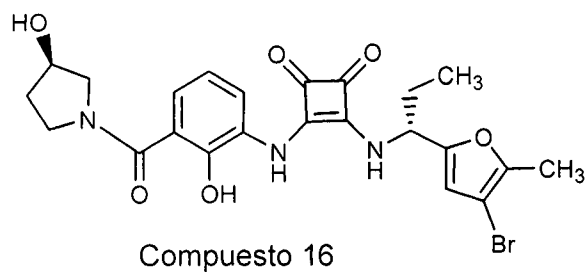
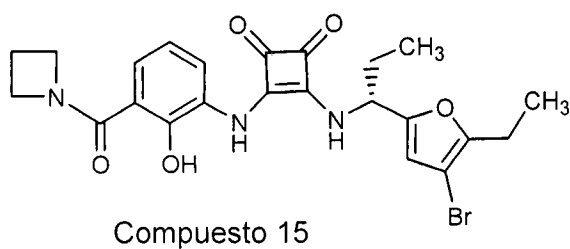
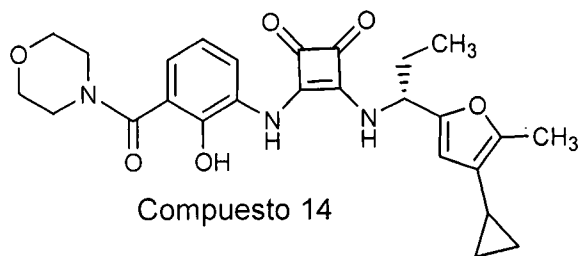
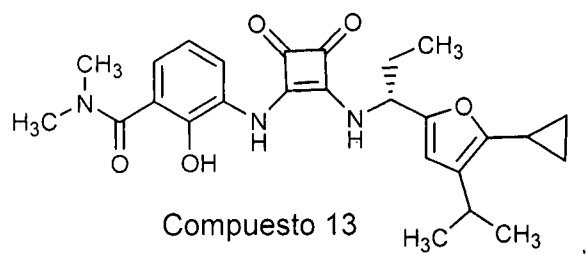


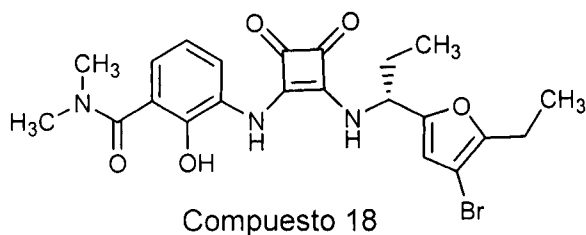


223



24





Compuesto 18

3. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es una sal aceptable para uso farmacéutico.
4. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es el compuesto 1.
5. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es el compuesto 2.
6. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es el compuesto 3.
7. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es el compuesto 4.
8. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es el compuesto 5.
9. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es el compuesto 6.
10. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es el compuesto 7.
11. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es el compuesto 8.
12. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es el compuesto 9.
13. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es el compuesto 10.



14. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es el compuesto 11.

15. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es el compuesto 12.

16. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es el compuesto 13.

17. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es el compuesto 14.

18. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es el compuesto 15.

19. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es el compuesto 16.

20. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es el compuesto 17.

21. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es el compuesto 18.

22. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un solvato.

23. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un solvato de compuesto 1.

24. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un solvato de compuesto 2.

25. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un solvato de compuesto 3.

26. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un solvato de compuesto 4.

27. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un solvato de compuesto 5.

28. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un solvato de compuesto 6.

29. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un solvato de compuesto 7.

30. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un solvato de compuesto 8.

31. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un solvato de compuesto 9.

32. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un solvato de compuesto 10.

33. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un solvato de compuesto 11.

34. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un solvato de compuesto 12.

35. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un solvato de compuesto 13.

36. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un solvato de compuesto 14.

37. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un solvato de compuesto 15.

38. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un solvato de compuesto 16.

39. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un solvato de compuesto 17.



40. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un solvato de compuesto 18.

41. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un solvato y dicho solvato es un hidrato.

42. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un monohidrato de compuesto 1.

43. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un monohidrato de compuesto 2.

44. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un monohidrato de compuesto 3.

45. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un monohidrato de compuesto 4.

46. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un monohidrato de compuesto 5.

47. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un monohidrato de compuesto 6.

48. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un monohidrato de compuesto 7.

49. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un monohidrato de compuesto 8.

50. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un monohidrato de compuesto 9.

51. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un monohidrato de compuesto 10.

52. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un monohidrato de compuesto 11.

53. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un monohidrato de compuesto 12.

54. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un monohidrato de compuesto 13.

55. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un monohidrato de compuesto 14.

56. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un monohidrato de compuesto 15.

57. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un monohidrato de compuesto 16.

58. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un monohidrato de compuesto 17.

59. El compuesto de la reivindicación 1 donde dicho compuesto es un monohidrato de compuesto 18.

60. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

61. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la reivindicación 2 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

62. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la reivindicación 22 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

63. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la reivindicación 41 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

64. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

65. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 2 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

66. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 22 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

67. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 41 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

68. Un uso de al menos un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, un éster o un solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, para la elaboración de un medicamento para tratar o inhibir una enfermedad mediada por quimiocinas.

69. Un uso de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, un éster o un solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, para la elaboración de un medicamento para tratar o inhibir una enfermedad mediada por quimiocinas.

70. El uso de la reivindicación 69, donde se utiliza un compuesto de la reivindicación 1.

71. El uso de la reivindicación 69, donde se utiliza una sal de un compuesto de la reivindicación 1.

72. El uso de la reivindicación 69, donde se utiliza un solvato de un compuesto de la reivindicación 1.

73. El uso de la reivindicación 72, donde dicho solvato es un hidrato.

74. El uso de la reivindicación 73, donde dicho hidrato es un monohidrato.

75. El uso de la reivindicación 69, donde dicha enfermedad mediada por quimiocinas es cáncer.

76. El uso de la reivindicación 69, donde dicha enfermedad mediada por quimiocinas es cáncer y dicho medicamento se utiliza de manera concurrente o sucesiva con (a) un agente activo antineoplásico, o (b) un agente activo anti-angiogénesis, o (c) un inhibidor de la quinasa receptora VEGF, o (d) anticuerpos contra el receptor de VEGF, o (e) interferón, y/o (f) radiación.

77. El uso de la reivindicación 69, donde la enfermedad mediada por quimiocinas inhibida es la angiogénesis.

78. El uso de la reivindicación 69, donde la enfermedad mediada por quimiocinas es la enfermedad ocular angiogénica.

79. El uso de la reivindicación 69, donde la enfermedad mediada por quimiocinas se selecciona del grupo que consiste en: gingivitis, virus respiratorios, virus herpéticos, virus de hepatitis, VIH, virus asociado con el sarcoma de kaposi y aterosclerosis.

80. El uso de la reivindicación 69, donde dicha enfermedad mediada por quimiocinas se selecciona del grupo que consiste en: dolor inflamatorio agudo, dolor inflamatorio crónico, dolor neuropático agudo y dolor neuropático crónico.

81. El uso de la reivindicación 68, donde dicha enfermedad mediada por quimiocinas es EPOC.

82. El uso de la reivindicación 69, donde dicha enfermedad mediada por quimiocinas es EPOC.

83. El uso de la reivindicación 82, donde el compuesto de la reivindicación 1 es un solvato.

84. El uso de la reivindicación 83, donde dicho solvato es un hidrato.

85. El uso de la reivindicación 84, donde dicho hidrato es un monohidrato.

86. El uso de la reivindicación 68, donde dicha enfermedad mediada por quimiocinas es la psoriasis.

87. El uso de la reivindicación 69, donde dicha enfermedad mediada por quimiocinas es la psoriasis.

88. El uso de la reivindicación 87, donde el compuesto de la reivindicación 1 es un solvato.

89. El uso de la reivindicación 88, donde dicho solvato es un hidrato.

232

90. El uso de la reivindicación 89, donde dicho hidrato es un monohidrato.

91. El uso de la reivindicación 68, donde dicha enfermedad mediada por quimiocinas es el asma.

92. El uso de la reivindicación 69, donde dicha enfermedad mediada por quimiocinas es el asma.

93. El uso de la reivindicación 92, donde el compuesto de la reivindicación 1 es un solvato.

94. El uso de la reivindicación 93, donde dicho solvato es un hidrato.

95. El uso de la reivindicación 94, donde dicho hidrato es un monohidrato.

96. El uso de la reivindicación 68, donde dicha enfermedad mediada por quimiocinas es asma severo.

97. El uso de la reivindicación 69, donde dicha enfermedad mediada por quimiocinas es asma severo.

98. El uso de la reivindicación 97, donde el compuesto de la reivindicación 1 es un solvato.

99. El uso de la reivindicación 98, donde dicho solvato es un hidrato.

100. El uso de la reivindicación 99, donde dicho hidrato es un monohidrato.

101. El uso de la reivindicación 69, donde dicha enfermedad mediada por quimiocinas es inflamación aguda o inflamación crónica.

102. El uso de la reivindicación 69, donde dicha enfermedad mediada por quimiocinas es artritis reumatoidea.

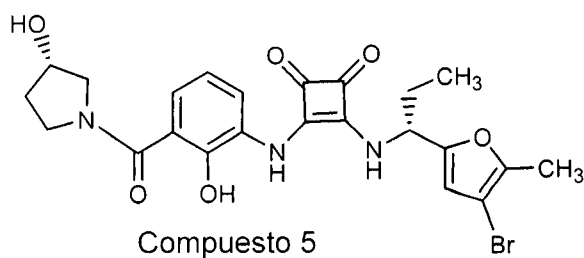
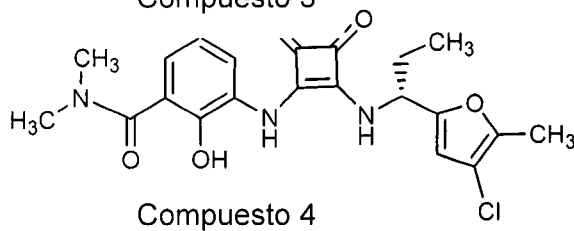
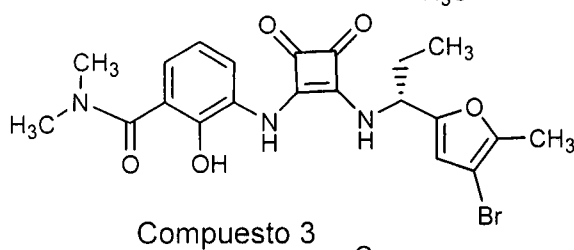
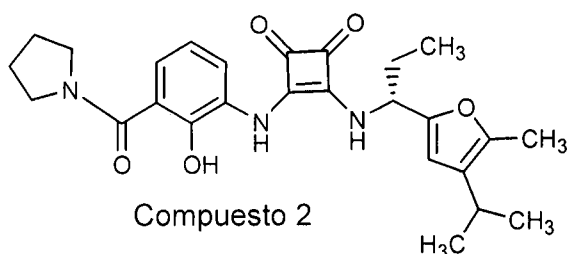
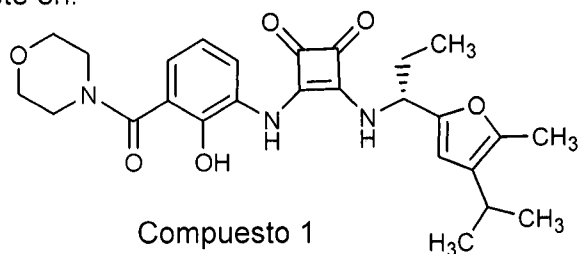
103. El uso de la reivindicación 69, donde dicha enfermedad mediada por quimiocinas se selecciona del grupo que consiste en: inflamación aguda, inflamación crónica, artritis reumatoidea, dolor inflamatorio agudo, dolor

23

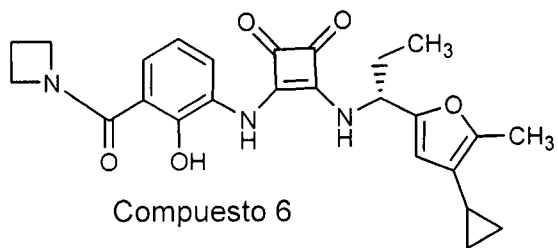
inflamatorio crónico, dolor neuropático agudo, dolor neuropático crónico, psoriasis, dermatitis atópica, asma, EPOC, enfermedad respiratoria en adultos, artritis, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, shock séptico, shock endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de shock tóxico, apoplejía, lesión por reperfusión renal y cardíaca, glomerulonefritis, trombosis, enfermedad de Alzheimer, reacción injerto vs. huésped, rechazos de injerto, malaria, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, aterosclerosis, isquemia cerebral y cardíaca, osteoartritis, esclerosis múltiple, restenosis, angiogénesis, osteoporosis, gingivitis, virus respiratorios, virus herpéticos, virus de hepatitis, VIH, virus asociados al sarcoma de Kaposi, meningitis, fibrosis quística, trabajo de parto prematuro, tos, prurito, disfunción multi-orgánica, trauma, distensiones, esguinces, contusiones, artritis psoriásica, herpes, encefalitis, vasculitis del SNC, lesión cerebral traumática, tumores del SNC, hemorragia subaracnoide, trauma post-quirúrgico, neumonitis intersticial, hipersensibilidad, artritis inducida por cristales, pancreatitis aguda y crónica, hepatitis alcohólica aguda, enterocolitis necrosante, sinusitis crónica, enfermedad ocular angiogénica, inflamación ocular, retinopatía de prematuros, retinopatía diabética, degeneración macular preferentemente del tipo húmedo y neovascularización corneal, polimiositis, vasculitis, acné, úlceras gástricas y duodenales, enfermedad celíaca, esofagitis, glositis, obstrucción del flujo de aire, hiper-respuesta de vías respiratorias, bronquioectasis, bronquiolitis, bronquiolitis obliterante, bronquitis crónica, cor pulmonar, tos, disnea, enfisema, hipercapnea, hiperinflación, hipoxemia, inflamaciones inducidas por hiperoxia, hipoxia, reducción quirúrgica del volumen pulmonar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha, peritonitis asociada con diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD), ehrliquiosis granulocítica, sarcoidosis, enfermedad de las vías respiratorias menores, desajuste ventilación-

perfusión, sibilancia, resfríos, gota, enfermedad hepática alcohólica, lupus, terapia por quemaduras, periodontitis, lesión por reperfusión de trasplante y rechazo temprano de trasplante.

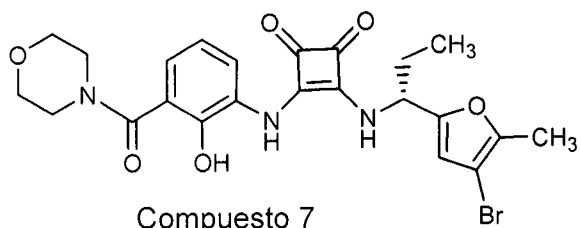
104. Un uso de al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



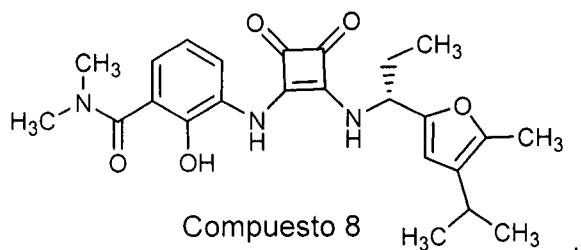
235



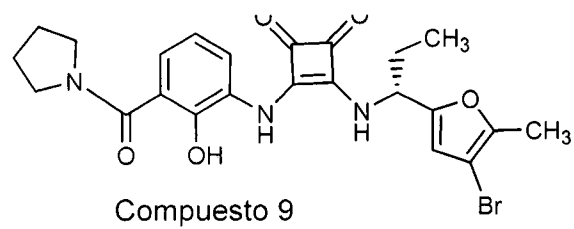
Compuesto 6



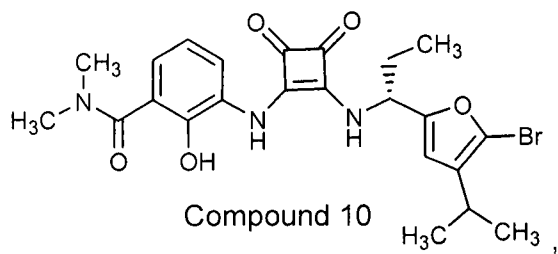
Compuesto 7



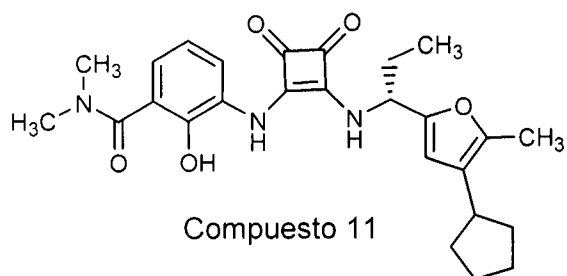
Compuesto 8



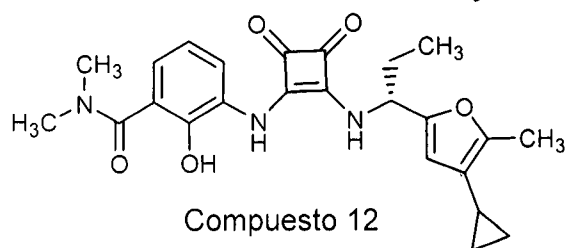
Compuesto 9



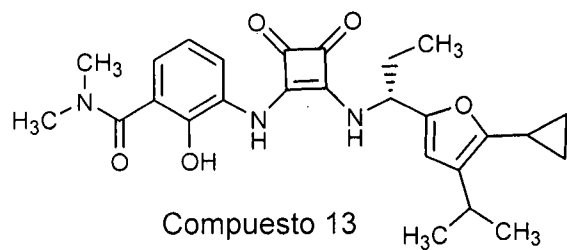
Compound 10



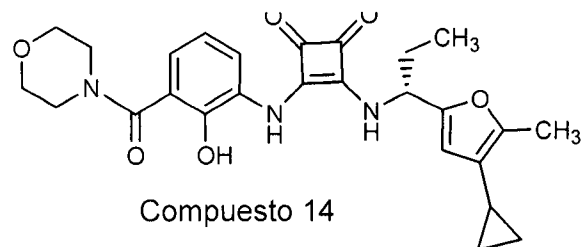
Compuesto 11



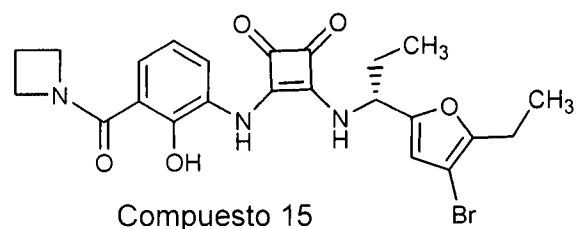
Compuesto 12



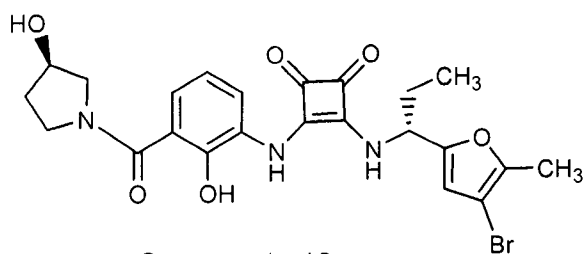
Compuesto 13



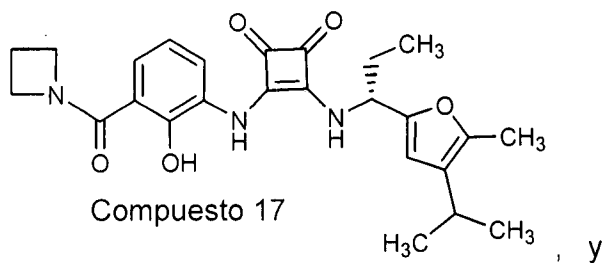
Compuesto 14



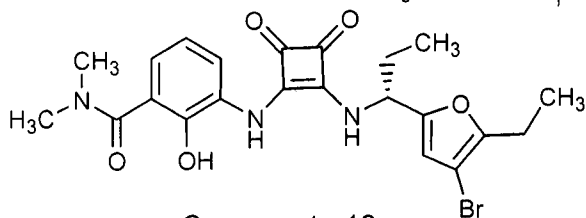
Compuesto 15



Compuesto 16



Compuesto 17



Compuesto 18

o las sales, ésteres y solvatos del mismo aceptables para uso farmacéutico; para la elaboración de un medicamento para tratar o inhibir una enfermedad mediada por quimiocinas,

donde dicho medicamento se utiliza en combinación con:

uno o más fármacos, agentes activos o agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por quimiocinas.

105. El uso de la reivindicación 104 donde dicho fármaco, agente activo o agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en: (a) un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; (b) un fármaco anti-inflamatorio no esteroide; (c) un inhibidor selectivo de COX-2; (d) un inhibidor de COX-1; (e) un inmunosupresor; (f) un esteroide; (g) un modificador de la respuesta biológica y (h) otros agentes anti-inflamatorios o agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por quimiocinas.

106. El uso de la reivindicación 105, donde dicho fármaco antirreumático modificador de la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en metotrexato, azatioprina, leflunomida, penicilamina, sales de oro, micofenolato, mofetilo y ciclofosfamida.

107. El uso de la reivindicación 105, donde dicho fármaco anti-inflamatorio no esteroide se selecciona del grupo que consiste en piroxicam, cetoprofeno, naproxeno, indometacina e ibuprofeno.

108. El uso de la reivindicación 105, donde dicho Inhibidor selectivo de COX-2 se selecciona del grupo que consiste en rofecoxib y celecoxib.

109. El uso de la reivindicación 105, donde dicho inhibidor de COX-1 es piroxicam.

110. El uso de la reivindicación 105, donde dicho inmunosupresor se selecciona del grupo que consiste en metotrexato, ciclosporina, leflunimida, tacrolimus, rapamicina y sulfasalazina.

111. El uso de la reivindicación 105, donde dicho esteroide se selecciona del grupo que consiste en β -metasona, prednisona, cortisona, prednisolona y dexametasona.

112. El uso de la reivindicación 105, donde dicho modificador de la respuesta biológica se selecciona del grupo que consiste en antagonistas anti-TNF, antagonistas de IL-1, anti-CD40, anti-CD28, IL-10 y moléculas anti-adhesión.

113. El uso de la reivindicación 105, donde dichos otros agentes anti-inflamatorios o agentes terapéuticos se seleccionan del grupo que consiste en inhibidores de p38 quinasa, inhibidores de PDE4, inhibidores de TACE, antagonistas de receptores de quimiocinas, talidomida, inhibidores de leucotrienos y otros inhibidores de molécula pequeña de la producción de citoquinas pro-inflamatorias.

114. El uso de la reivindicación 105, donde dicha enfermedad mediada por quimiocinas se selecciona del grupo que consiste en psoriasis, dermatitis atópica, asma, EPOC, enfermedad respiratoria en adultos, artritis, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, shock séptico, shock endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de shock tóxico, apoplejía, lesión por reperfusión cardíaca y renal, glomerulonefritis, trombosis, enfermedad de Alzheimer, reacción injerto vs. huésped, rechazos de injerto, malaria, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, aterosclerosis, isquemia cerebral y cardíaca, osteoartritis, esclerosis múltiple, restenosis, angiogénesis, osteoporosis, gingivitis, virus respiratorios, virus herpéticos, virus de hepatitis, VIH, virus asociados al sarcoma de Kaposi, meningitis, fibrosis quística, trabajo de parto prematuro, tos, prurito, disfunción multi-orgánica, trauma, distensiones, esguinces, contusiones, artritis psoriásica, herpes, encefalitis, vasculitis del SNC, lesión cerebral traumática, tumores del SNC, hemorragia subaracnoide, trauma post-quirúrgico, neumonitis intersticial, hipersensibilidad, artritis inducida por cristales, pancreatitis aguda y crónica, hepatitis alcohólica aguda, enterocolitis necrosante, sinusitis crónica, enfermedad ocular angiogénica, inflamación ocular, retinopatía de prematuros, retinopatía diabética, degeneración macular preferentemente del tipo húmedo y neovascularización corneal, polimiositis, vasculitis, acné, úlceras gástricas y duodenales, enfermedad celíaca, esofagitis, glositis, obstrucción del flujo de aire, hiper-respuesta de vías respiratorias, bronquioectasis, bronquiolitis, bronquiolitis obliterante, bronquitis crónica, cor pulmonar, tos, disnea, enfisema, hipercapnea, hiperinflación, hipoxemia, inflamaciones inducidas por hiperoxia, hipoxia, reducción quirúrgica del volumen pulmonar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha, peritonitis asociada con diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD), ehrliquiosis granulocítica, sarcoidosis,

enfermedad de las vías respiratorias menores, desajuste ventilación-perfusión, sibilancia, resfríos, gota, enfermedad hepática alcohólica, lupus, terapia por quemaduras, periodontitis y rechazo temprano de trasplante.

115. El uso de la reivindicación 105, donde dicha enfermedad mediada por quimiocinas es una enfermedad pulmonar y dichos uno o más fármacos, agentes activos o agentes terapéuticos se seleccionan del grupo que consiste en: glucocorticoides, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, agonistas del adrenoceptor β -2, antagonistas muscarínicos M1 y M3, agonistas muscarínicos M2, antagonistas de NK3, antagonistas de LTB₄, antagonistas de cisteinil leucotrienos, broncodilatadores, inhibidores de PDE4, inhibidores de PDE, inhibidores de elastasa, inhibidores de MMP, inhibidores de fosfolipasa A2, inhibidores de fosfolipasa D, antagonistas de histamina H1, antagonistas de histamina H3, agonistas de dopamina, agonistas de adenosina A2, antagonistas de NK1 y NK2, agonistas de GABA-b, agnistas de nociceptina, expectorantes, agentes mucolíticos, descongestivos, antioxidantes, anticuerpos anti-IL-8, anticuerpos anti-IL-5, anticuerpos anti-IgE, anticuerpos anti-TNF, IL-10, inhibidores de moléculas de adhesión y hormonas de crecimiento.

116. El uso de la reivindicación 115, donde dicha enfermedad pulmonar es EPOC, asma o fibrosis quística.

117. El uso de la reivindicación 105, donde dicha enfermedad mediada por quimiocinas es esclerosis múltiple y dichos uno o más fármacos, agentes activos o agentes terapéuticos se seleccionan del grupo que consiste en metotrexato, ciclosporina, leflunimida, sulfasalazina, β -metasona, β -interferón, acetato de glatiramer, prednisona, etonercept e infliximab.

118. El uso de la reivindicación 105, donde dicha enfermedad mediada por quimiocinas es la artritis reumatoidea y dichos uno o más fármacos, agentes activos o agentes terapéuticos se seleccionan del grupo que consiste en un

inhibidor de COX-2, un inhibidor de COX, un inmunosupresor, un esteroide, un inhibidor de PDE IV, un compuesto anti-TNF- α , inhibidores de MMP, glucocorticoides, inhibidores de quimiocinas, inhibidores selectivos de CB2 y otras clases de compuestos indicados para el tratamiento de la artritis reumatoidea.

119. El uso de la reivindicación 105, donde dicha enfermedad mediada por quimiocinas es apoplejía y lesión por reperfusión cardíaca y dichos uno o más fármacos, agentes activos o agentes terapéuticos se seleccionan del grupo que consiste en trombolíticos, agentes anti-plaquetarios, antagonista de gpIIb/IIIa, anticoagulantes, otros compuestos indicados para el tratamiento de la artritis reumatoidea y formulaciones de los mismos.

120. El uso de la reivindicación 105, donde dicha enfermedad mediada por quimiocinas es apoplejía y lesión por reperfusión cardíaca y dichos uno o más fármacos, agentes activos o agentes terapéuticos se seleccionan del grupo que consiste en tenecteplase, TPA, alteplase, abciximab, eptifibatide, heparina y formulaciones de los mismos.

p.p.de: SCHERING CORPORATION * PHARMACOEPIA, INC

RESUMEN

Se revelan nuevos compuestos de ciclobutendiona 1 a 18 que comprenden un anillo de ciclobutendiona, un anillo fenilo sustituido y un resto $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ furano. El anillo fenilo y el resto $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ furano están ambos unidos al anillo de ciclobutendiona a través de un resto $-\text{NH}-$. También se revelaron usos de los compuestos 1 a 18 para la elaboración de un medicamento para tratar enfermedades mediadas por quimiocinas (p.ej., cáncer, EPOC, trastornos inflamatorios agudos y crónicos, psoriasis, fibrosis quística y asma).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

213

Applicant's or agent's file reference OC06489	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/US2007/015671	International filing date (<i>day/month/year</i>) 05 July 2007 (05.07.2007)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 07 July 2006 (07.07.2006)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant SCHERING CORPORATION			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

- | | | |
|-------------------------------------|--------------|---|
| ☒ | Box No. I | Basis of the report |
| ☐ | Box No. II | Priority |
| ☐ | Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ | Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ | Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ | Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ | Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☒ | Box No. VIII | Certain observations on the international application |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

Date of issuance of this report
13 January 2009 (13.01.2009)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Simin Baharlou

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail: pt09.pct@wipo.int

Form PCT/IB/373 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

944

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2007/015671

International filing date (day/month/year)
05.07.2007

Priority date (day/month/year)
07.07.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D307/52 A61K31/341 A61K31/40 A61P29/00 A61P35/00

Applicant
SCHERING CORPORATION

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Koch, Kristian

Telephone No. +49 89 2399-7175



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2007/015671

245

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established 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)).

2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material:

- ☐ a sequence listing
- ☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material:

- ☐ on paper
- ☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing:

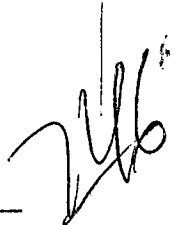
- ☐ contained in the international application as filed.
- ☐ filed together with the international application in electronic form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/015671



Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-120</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-120</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-120</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V.

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO2004011418 A1
D2: WO02083624 A1

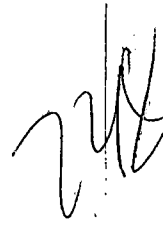
2. Novelty

2.1 The current application is directed toward 3,4-disubstituted cyclobutene-1,2-dione derivatives and their use as CXC-chemokine receptor ligands. Said compounds and their pharmaceutical compositions are used in the treatment of chemokine mediated diseases e.g. cancer, COPD, inflammatory disorders, psoriasis, cystic fibrosis and asthma.

2.2 The current application and the documents D1 and D2 disclose compounds and their use as CXC-chemokine receptor ligands. The closest exemplified prior art is provided by compound **2017** of D1 (see page 182) and **360.62** of D2 (see page 284) differing on account of the 4,5-disubstitution on the furan ring. The 18 compounds of claim 1 of the current application fall within the scope of formula (IA) claim 16 of D1 and the compounds 1-4, 6-15 and 17-18 of the current application fall within the scope of formula (I) of claim 1 of D2. The compounds of the current application which fall within the claimed scope of D1 and D2 can be considered as a novel selection over the prior art. Thus, the subject-matter of the claims 1-120 appears to be novel and meets the requirements of Article 33(2) PCT.

3. Inventive step

3.1 The document D1 can be considered as the closest prior art since all of the current application falls within scope of D1 and the claimed compounds are a selection invention from D1 (A = -CR⁷R⁸-furan substituted with 2 R⁹; B = benzene; R² = OH; R³, R⁴ = H and -C(O)NR¹³R¹⁴; R⁵, R⁶ = H; R⁷, R⁸ = H and alkyl; R⁹ = R¹³, halogen; R¹³ = alkyl; R¹³ and R¹⁴ taken together form a ring with nitrogen optionally substituted with hydroxy). In the light of the prior art the problem underlying the current invention must be considered to be the provision of compounds for use as CXC-chemokine receptor ligands which are superior to



those of the closest prior art D1. A solution to this problem can only be shown by empirical comparative data. In so far as the compound selected as standard for the comparative test (% inhibition in [³⁵S]GTPγS binding assay on the CXCR2 receptor) can be seen as the closest exemplified prior art, those compounds which can be reasonably considered to solve the technical problem can be considered to be inventive. Every measured value has a margin of error. Since the current application does not reveal any such margin it is difficult to compare the empirical data. For instance compounds 13-18 have an inhibition value similar, identical or even lower than the standard compound, and therefore, do not appear to solve the technical problem.

3.2 The chosen standard compound is methyl substituted at the 5-position on the furan ring. This authority does not recognise the chosen compound as the structural closest exemplified prior art of D1. D1 discloses the compound **2017** (see page 182) which is analogous to the chosen standard compound but is additionally substituted with methyl at the 4-position in the furan ring. Thus, the compound **2017** appears to be structurally closer to the claimed compounds of the current application. If the applicant can show through comparative tests that the standard compound inhibits at least as quantitatively effectively as compound **2017** then the results for the standard compound can be extrapolated to show an effect vis-a-vis the structurally closest prior art **2017**. Alternatively, the applicant may compare the claimed compounds directly with **2017**.

3.3 Thus, the subject-matter of claims 1-120 lacks inventive step and fails to meet the requirements of Article 33(3) PCT.

Re Item VIII.

4. The description contains embodiments relating to method of treatment (see for instance page 46 line 12-32). It should be noted, that the EPO does not recognize as industrially applicable subject-matter related to the use of a compound in medical treatment.

4.1 The phrase "at least one compound" used in claim 68 leads to uncertainty regarding the subject-matter for which protection is sought. The scope of claim 68 is unclear, thereby

249

resulting in a lack of clarity (Article 6 PCT).

4.2 Independent claim 104 relates to the manufacture of a medicament and said medicament being used in combination with other active ingredients. The claim contains two use categories within in a single claim which makes the meaning and interpretation of the claim unclear.

4.3 There are two main classes of chemokine receptors, the CXC- and CC-chemokine receptors. The description relates to compounds treating CXC-chemokine mediated diseases and contains empirical data from a CXCR2 receptor specific assay whereas the claims 68, 69, 76-82, 86, 87, 91, 92, 96, 97, 101-104, 114, 115 and 117-120 relate to a chemokine mediated disease which implies both classes of chemokine receptors. This inconsistency between the claims and the description leads to doubt concerning the matter for which protection is sought, thereby rendering said claims unclear (Article 6 PCT). Presumably, the claims should be restricted to CXC-chemokine mediated disorders.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/015671

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D307/52 A61K31/341 A61K31/40 A61P29/00 A61P35/00

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

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, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/011418 A (SCHERING CORP [US]; PHARMACOEPIA INC [US]) 5 February 2004 (2004-02-05) cited in the application page 3, line 2 - line 29 page 182; compound 2017 claim 16	1-120
X	WO 02/083624 A (SCHERING CORP [US]; PHARMACOEPIA INC [US]) 24 October 2002 (2002-10-24) cited in the application page 1, line 13 - line 15 page 284; compound 360.62 claims 1,24,26,27	1-120

☐ 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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 November 2007

Date of mailing of the international search report

26/11/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Koch, Kristian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/015671

251

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004011418	A	05-02-2004	AU 2003259302 A1	16-02-2004
			BR 0313109 A	21-06-2005
			CA 2496676 A1	05-02-2004
			EP 1539678 A1	15-06-2005
			JP 2005534684 T	17-11-2005
			KR 20050026060 A	14-03-2005
			MX PA05001274 A	08-09-2005
			US 2007021494 A1	25-01-2007
WO 02083624	A	24-10-2002	AT 365154 T	15-07-2007
			AU 2006203679 A1	14-09-2006
			BR 0208957 A	22-06-2004
			CA 2444031 A1	24-10-2002
			CN 1516687 A	28-07-2004
			CN 1990457 A	04-07-2007
			CZ 20032831 A3	17-03-2004
			DK 1381590 T3	22-10-2007
			EP 1381590 A1	21-01-2004
			HK 1057538 A1	10-08-2007
			HU 0401783 A2	28-01-2005
			JP 2004532846 T	28-10-2004
			MX PA03009441 A	12-02-2004
			NO 20034612 A	08-12-2003
			NZ 529551 A	24-02-2006
			NZ 543869 A	28-09-2007
			PL 367129 A1	21-02-2005
			SK 12882003 A3	08-06-2004
			ZA 200307905 A	10-01-2005



No. 09-011530- -00000-0000

Fecha: 2009-02-06 16:19:59 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 251



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

252

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

253

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING CORPORATION
PHARMACOEPIA INC.

REFERENCIA	Radicación No.	9 11530
	Solicitud internacional	PCT/US2007/015671
	Fecha inicio fase nacional	07/02/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2264

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

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

Continúa en la página siguiente...

254

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 11530



DORIS ELENA POLO CORDOBA

Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 27 FEB. 2009
adpall