

(11) Número de Publicação: **PT 1551827 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 401/14 (2007.10) **C07D 211/58** (2007.10)
A61K 31/4545 (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2003.10.06**

(30) Prioridade(s): **2002.10.07 GB 0223223**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.07.13**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.12.02**
020/2010

(73) Titular(es):

NOVARTIS AG

LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL

NOVARTIS PHARMA GMBH

CH

AT

(72) Inventor(es):

FRANÇOIS NUNINGER

RAINER ALBERT

GEBHARD THOMA

NIGEL GRAHAM COOKE

MARKUS STREIFF

FR

CH

DE

CH

CH

(74) Mandatário:

ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS

RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA

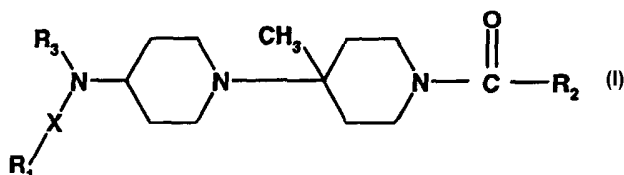
PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE PIPERIDINA COMO INIBIDORES DE CCR5**

(57) Resumo:

RESUMO**"DERIVADOS DE PIPERIDINA COMO INIBIDORES DE CCR5"**

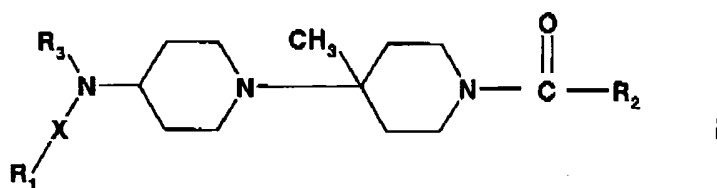
São apresentados compostos da fórmula (I) em que R_1 , R_2 , R_3 e X são tal como definido aqui, sob forma livre ou sal, úteis como inibidores de CCR5, por exemplo na prevenção ou tratamento de perturbações mediadas pelas interacções entre os receptores de quimioquinas e respectivos ligandos.



DESCRIÇÃO**"DERIVADOS DE PIPERIDINA COMO INIBIDORES DE CCR5"**

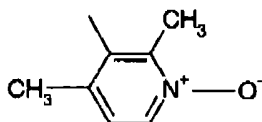
A presente invenção refere-se a derivados de piperidina, processo para a sua produção, suas utilizações e composições farmacêuticas que os contêm.

Mais especificamente, a presente invenção proporciona um composto da fórmula I



em que

1) R_2 é um resíduo da fórmula



e

a) R_1 é tienilo, furilo, tiazolilo ou 2-metil-tiazolilo,

X é $-CH_2-$ e

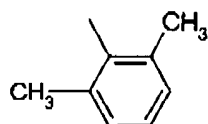
R_3 é benzo[1,3]dioxol-ilo ou fenilo opcionalmente monossustituído por halogéneo, ou

b) R_1 é fenilo substituído por $-SO_2CH_3$ ou CN

X é $-\text{CH}_2-$ e R_3 é fenilo

ou

2) R_2 é um resíduo da fórmula



e

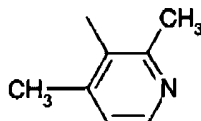
a) R_1 é 2-metil-tiazolilo,

X é $-\text{CH}_2-$ e

R_3 é 1-metil-indolilo

ou

3) R_2 é um resíduo da fórmula



e

a) R_1 é 2-metil-tiazolilo,

X é $-\text{CH}_2-$ e

R_3 é fenilo substituído por halogéneo

ou

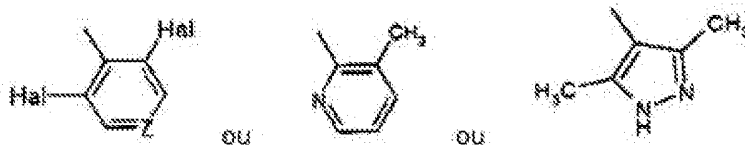
b) R_1 é piridilo

X é uma ligação directa e

R_3 é fenilo

ou

4) R_2 é um resíduo da fórmula



em que

Hal é F ou Cl,

Z é -C=

e

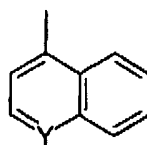
a) R₁ é fenilo, X é uma ligação directa e R₃ é piridilo

ou

b) R₁ é piridilo, X é uma ligação directa e R₃ é fenilo

ou

5) R₂ é um resíduo da fórmula



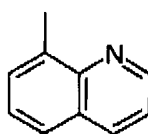
em que Y é -C= ou -N=

e

R₁ é piridilo, X é uma ligação directa e R₃ é fenilo

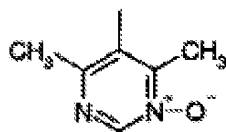
ou,

6) R₂ é um resíduo da fórmula

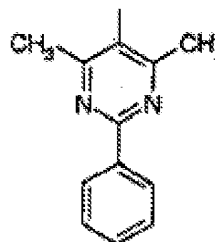


X é uma ligação directa e um de entre R_1 e R_3 é fenilo
é piridilo, ou

7) R_2 é um resíduo da fórmula



ou



R_1 é piridilo, X é uma ligação directa e R_3 é fenilo,
ou

8) R_2 é indol-4-ilo, R_1 é piridilo, X é uma ligação
directa e R_3 é fenilo sob forma livre ou salina.

WO 00/66559 A divulga antagonistas CCR5 com
estrutura significativamente diferentes, tal como Palani et
al., J. Med. hem. 44(21), 3339-42 (2001).

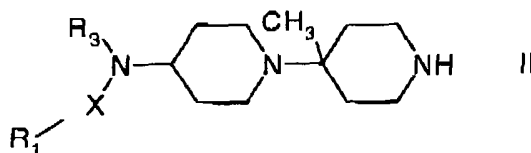
WO 02/081449 A e WO 03/020716 A, ambas publicadas após a
última data de requerimento da presente divulgação, revelam
também diferentes inibidores CCR5.

Halogéneo é F, Cl, Br ou I. Fenilo monossubsti-
tuído por halogéneo é preferencialmente para-substituído.
Quando fenilo é substituído por carboxilo ou alcocar-
bonilo C_1-C_4 , é preferencialmente substituído na posição
meta.

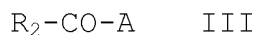
Os compostos da fórmula I podem existir sob forma livre ou na forma de sal, por exemplo sais de adição com ácidos orgânicos ou inorgânicos, por exemplo ácido clorídrico, ácido acético quando por exemplo R_1 , R_2 e/ou R_3 compreendem um grupo amino opcionalmente substituído ou um resíduo heterocíclico que pode formar sais de adição. Os compostos da fórmula I possuem um ou mais do que um centro assimétrico na molécula e a presente invenção deve ser entendida como abrangendo os vários isómeros ópticos, bem como racematos, diastereómeros e respectivas misturas.

A presente invenção inclui também um processo para a preparação de um composto da fórmula I, processo esse que inclui

a) amidação de um composto da formula II

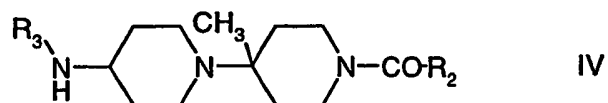


em que R_1 , R_3 e X são tal como indicado anteriormente, com um composto da fórmula III



em que R_2 é tal como anteriormente definido, A é um grupo de partida, por exemplo Cl ou Br; ou

b) reacção de um composto da fórmula IV



em que R_2 e R_3 são tal como anteriormente definido com um composto da fórmula V

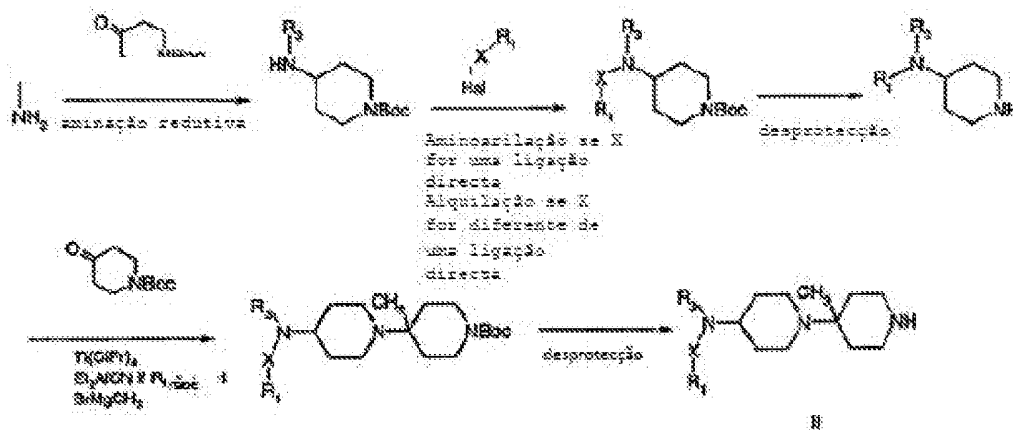


em que R_1 e X possuem os significados anteriormente definidos;

e, onde necessário, conversão do composto da fórmula I resultante, obtido em forma livre, na forma de sal desejada ou *vice-versa*.

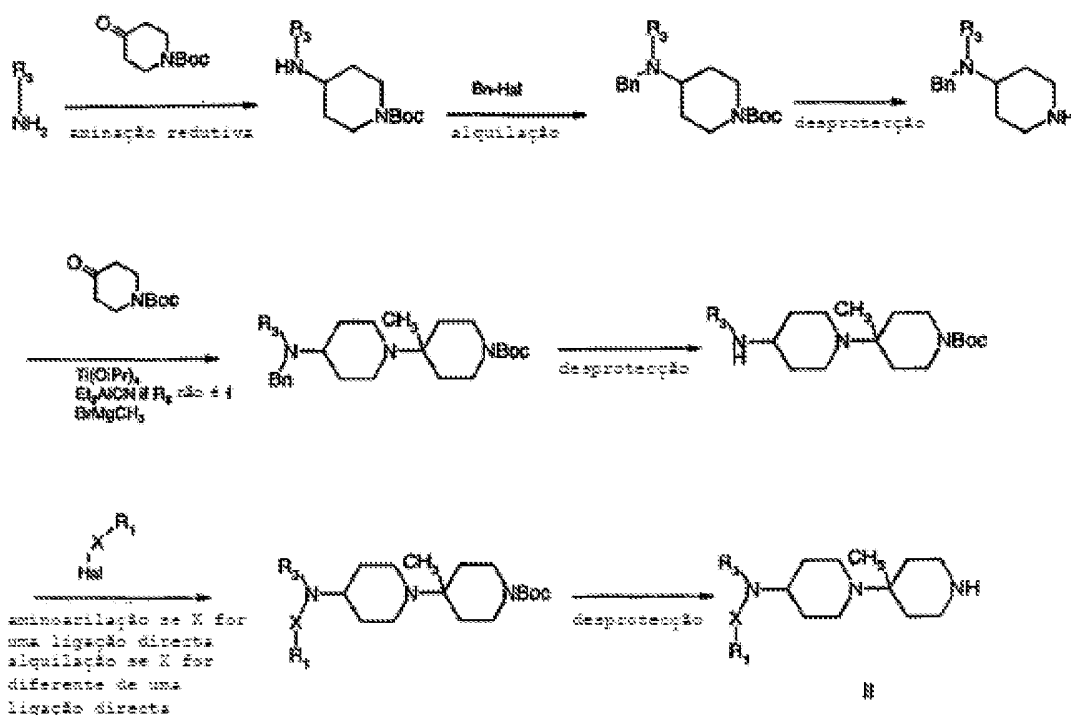
As etapas da reacção a) ou b) podem ser executadas de acordo com métodos conhecidos na técnica ou tal como apresentados nos exemplos abaixo.

Os compostos da fórmula II, utilizados como material de partida podem ser preparados da seguinte forma:



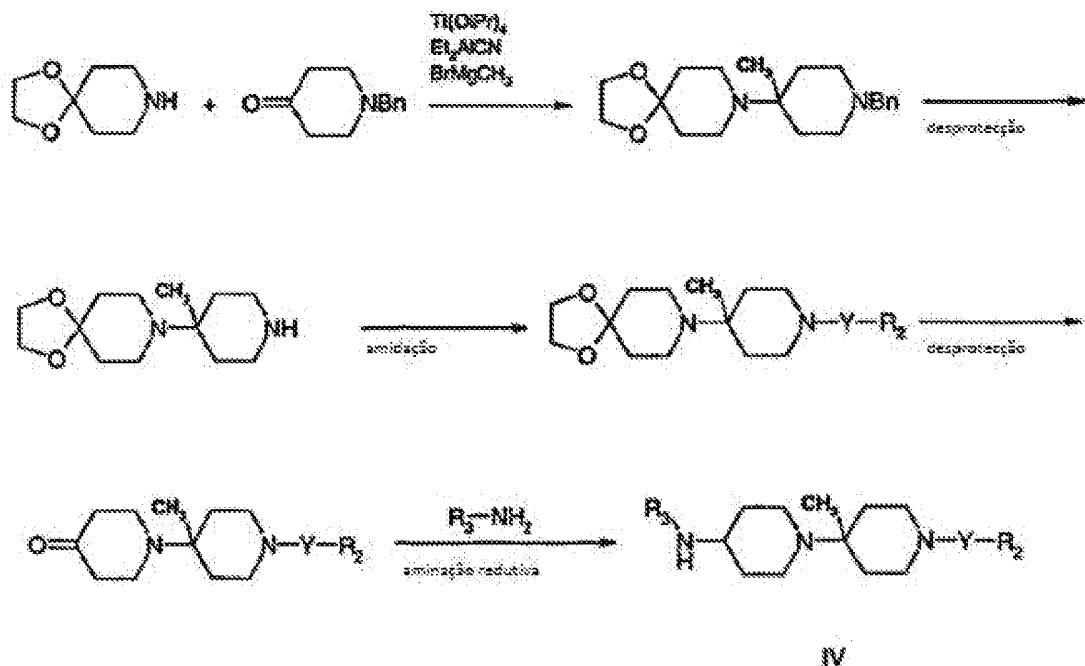
em que X, R₁ e R₃ são tal como anteriormente definido e Hal é Cl, Br ou I. Nas fórmulas anteriores, Boc é um grupo de protecção que significa terc-butiloxicarbonilo. Este grupo de protecção pode ser substituído no esquema reaccional anterior por qualquer grupo de protecção amino, por exemplo, tal como divulgado em "Protective Groups in Organic Synthesis" por T. W. Greene, J.Wiley & Sons NY, 2^a ed., Capítulo 7, 1991 e referências incluídas, por exemplo benziloxicarbonilo ou 9-fluorenilmetoxicarbonilo.

Em alternativa, os compostos da fórmula II podem ser preparados da seguinte forma:



em que R₁, R₃, X e Hal são tal como presentemente definidos e Bn é benzilo.

Os compostos da fórmula IV, utilizados como material de partida podem ser preparados da seguinte forma:



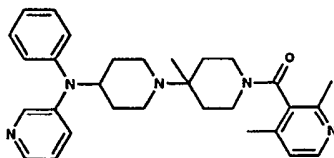
em que R_2 , R_3 , Y e Bn possuem os significados anteriormente definidos.

As reacções anteriores podem ser executadas de acordo com os métodos conhecidos na técnica ou tal como divulgado em seguida.

Apesar de a produção dos materiais de partida não ser descrita de forma específica, os compostos são conhecidos ou podem ser preparados de forma análoga aos métodos conhecidos na técnica ou como descrito em seguida.

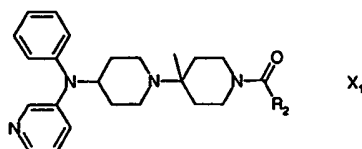
Os exemplos seguintes são ilustrativos da presente invenção sem limitação.

Exemplo 1: (2,4-Dimetil-piridin-3-il)-[4'-metil-4-(fenil-piridin-3-il-amino)-[1,4']bipiperidinil-1'-il]-metanona



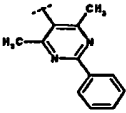
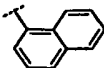
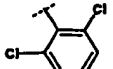
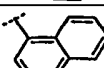
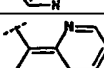
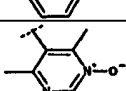
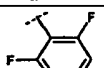
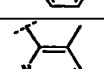
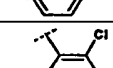
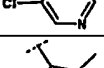
É preparado a partir de (4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-fenil-piridin-3-il-amina e ácido 2,4-dimetil-nicotínico, utilizando um procedimento tal como descrito para o exemplo 1 do Pedido de patente internacional PCT/EP02/03871 MS/ESI 484 $[M+H]^+$. terc-butil 4-fenil-amino-piperidina-1-carboxilato e 3-bromopiridina podem ser os materiais de partida para a preparação de (4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-fenil-piridin-3-il-amina, utilizando um procedimento tal como descrito para o exemplo 1a-1d do Pedido de patente internacional PCT/EP02/03871 MS/ESI 351 $[M+H]^+$.

Seguindo o procedimento tal como apresentado no exemplo 1, os compostos da fórmula X_1

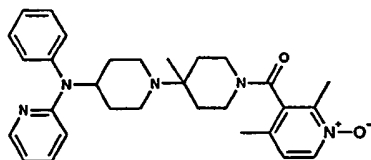


em que R_2 possui os significados tal como indicado no Quadro 1, podem ser preparados.

Quadro 1

Exemplo	R ₂	MS/ESI (M+H) ⁺
2		561
3		505
4		523/525
5		506
6		506
7		501
8		491
9		470
10		525
11		473

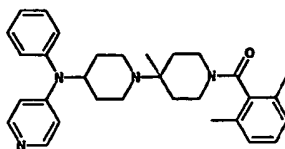
Exemplo 12: (2,4-Dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[4'-metil-4-(fenil-piridin-2-il-amino)-[1,4']bipiperidinil-1'-il]-metanona



É preparado a partir de (4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-fenil-piridin-2-il-amina e ácido 2,4-dimetil-1-oxi-nicotínico, utilizando um procedimento tal como descrito para o exemplo 1 anterior. MS/ESI 500 [M+H]⁺. (4'-

Metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-fenil-piridin-2-il-amina, utilizado como material de partida, pode ser preparado a partir de 4-(fenil-piridin-2-ilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, utilizando um procedimento tal como descrito nos exemplos 1b-1d de PCT/EP02/03871. MS/ESI 351 $[M+H]^+$. terc-butil 4-(fenil-piridin-2-ilamino)piperidina-1-carboxilato pode ser preparado da seguinte forma: Uma mistura de terc-butil 4-fenilamino-piperidina-1-carboxilato (0,8g; 3 mmol), 2-bromopiridina (0,3 ml; 3 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)-di-paládio (0) (0,27 g, 0,3 mmol), 9,9-dimetil-bi(difenilfosfina)xanteno (0,26 g, 0,45 mmol) e terc-butóxido de potássio (3 ml, solução de 1 mol em THF) em tolueno (30 ml) é aquecida a 110 °C durante 15 h. A mistura arrefecida é filtrada e o filtrado é diluído com acetato de etilo. O filtrado é lavado com hidrogenocarbonato de sódio e salmoura e seco com sulfato de sódio. O solvente é removido e o resíduo é recristalizado a partir de acetonitrilo para se obter o composto em epígrafe sob a forma de um sólido castanho. MS/ESI 354 $[M+H]^+$

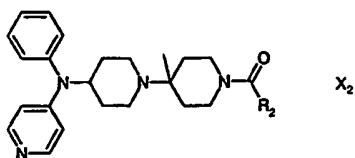
Exemplo 13: (2,6-Dimetil-fenil)-[4'-metil-4-(fenil-piridin-4-il-amino)-[1,4']bipiperidinil-1'-il]-metanona



É preparado a partir de (4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-fenil-piridin-4-il-amina e ácido 2,6-dimetilbenzóico, utilizando um procedimento tal como descrito no exemplo 1 anterior. MS/ESI 483 $[M+H]^+$. O (4'-metil-

[1,4']bipiperidinil-4-il)-fenil-piridin-4-il-amina utilizado como material de partida pode ser preparado a partir de terc-butil 4-fenil-amino-pipiridina-1-carboxilato e hidrocloreto de 4-bromopiridina, utilizando procedimentos tal como descrito para o exemplo 1a - 1d do PCT/EP02/03871. MS/ESI 351 $[M+H]^+$.

Seguindo o procedimento tal como apresentado no exemplo 13, os compostos da fórmula X₂

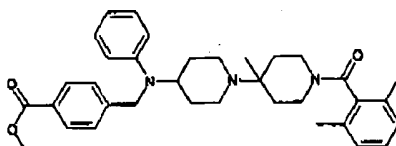


em que R₂ possui os significados tal como indicado no Quadro 2, podem ser preparados.

Quadro 2

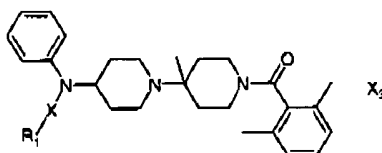
Exemplo	R ₂	MS/ESI (M+H) ⁺
14		491
15		506
16		523 / 525
17		494
18		500
19		505

Exemplo 20: 4-([1'-(2,6-Dimetil-benzoil)-4'-metil-[1,4']-bipiperidinil-4-il]-fenil-amino)-metil)-benzoato de metilo



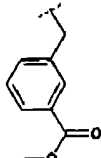
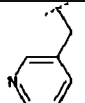
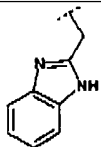
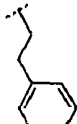
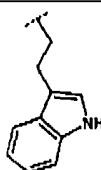
É preparado a partir de (2,6-dimetil-fenil)-(4'-metil-4-fenilamino-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona e 4-bromometil-benzoato de metilo, utilizando um procedimento tal como descrito para o exemplo 52 do PCT/EP02/03871. MS/ESI 554 $[M+H]^+$. (2,6-dimetil-fenil)-(4'-metil-4-fenil-amino-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona utilizado como material de partida pode ser preparado utilizando um procedimento semelhante ao descrito para o exemplo 51 a-e do PCT/EP02/03871. MS/ESI 406 $[M+H]^+$.

Seguindo o procedimento tal como apresentado no exemplo 20, os compostos da fórmula X_3

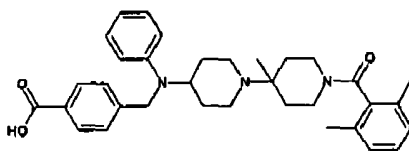


em que $X-R_1$ possui os significados tal como indicado no Quadro 3, podem ser preparados.

Quadro 3

Exemplo	X-R ₁	MS/ESI (M+H) ⁺
21		554
22		497
23		536
24		510
25		549

Exemplo 26: Ácido 4-(({[1'-(2,6-dimetil-benzoil)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il]-fenil-amino}-metil)-benzóico

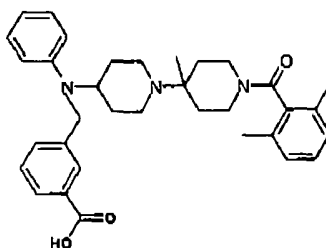


Uma mistura de 4-(({[1'-(2,6-dimetil-benzoil)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il]-fenil-amino}-metil)-benzoato de metilo (180 mg, 0,325 mmol), metanol (10 ml), água (3 ml) e LiOH (200 mg, 8,33 mmol) foi aquecida sob

refluxo durante 2 h. O pH foi ajustado a 1 com HCl 2N e depois a pH 7 com NaHCO₃. A mistura foi extraída com acetato de etilo e seca com Na₂SO₄. O solvente foi evaporado e o resíduo foi cristalizado a partir de metanol/água para se obter ácido 4-([1'-(2,6-dimetil-benzoil)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il]-fenil-amino)-metil)-benzóico
MS/ESI 540 [M+H]⁺

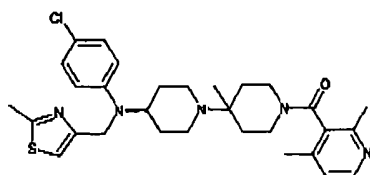
Exemplo 27:

Seguindo o procedimento tal como apresentado no exemplo 26, o composto da fórmula



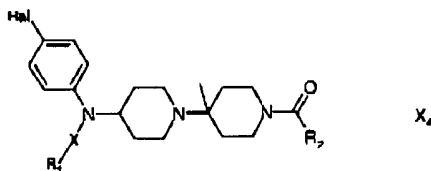
pode ser preparado. MS/ESI (M+H)⁺540

Exemplo 28: {4-[(4-cloro-fenil)-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-amino]-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il}-(2,4-dimetil-piridin-3-il)-metanona



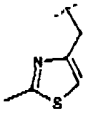
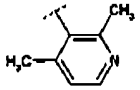
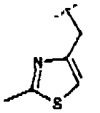
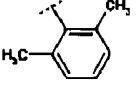
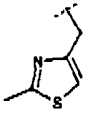
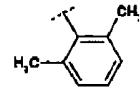
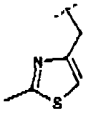
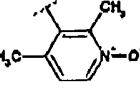
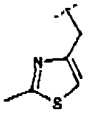
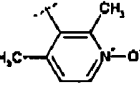
É preparado a partir de (4-cloro-fenil)-(4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-amina e ácido 2,4-dimetil-nicotínico, utilizando um procedimento tal como descrito para o exemplo 1 do PCT/EP02/03871. MS/ESI 552 $[M+H]^+$. O (4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-fenil-piridin-3-il-amina utilizado como material de partida pode ser preparado a partir de 4-cloro-fenilamina, 4-oxo-piperidino-1-carboxilato de terc-butilo e 4-cloro-metil-2-metil-tiazole, utilizando procedimentos tal como descrito para o exemplo 51e, 52, 1b, 1c e 1d do PCT/EP02/03871. MS/ESI 419 $[M+H]^+$.

Seguindo o procedimento tal como apresentado no exemplo 28 e utilizando as 4-halogeno-fenilaminas correspondentes, os 4-clorometil-tiazoles e ácidos carboxílicos correspondentes os compostos da fórmula X_4

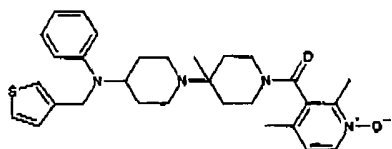


em que $X-R_1$, R_2 e Hal possuem os significados tal como indicado no Quadro 4, podem ser preparados.

Quadro 4

Exemplo	X-R ₁	R ₂	Hal	MS/ESI (M+H) ⁺
29			F	536
30			Cl	551
31			F	535
32			Cl	568
33			F	552

Exemplo 34: (2,4-Dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[4'-metil-4-(fenil-tiofen-3-ilmetil-amino)-[1,4']bipiperidinil-1'-il]-metanona



É preparado a partir de (4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-fenil-tiofen-3-ilmetil-amina e ácido 2,4-dimetil-1-oxi-nicotínico, utilizando um procedimento tal como descrito no exemplo 1 do PCT/EP02/03871 MS/ESI 519 [M+H]⁺.

(4'-Metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-fenil-tiofen-3-ilmetil-amina utilizado como material de partida pode ser preparado da seguinte forma:

a) Ácido 4-(Benzil-fenil-amino)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxilato de terc-butilo pode ser obtido a partir de ácido benzil-fenil-piperidin-4-il-amina e 4-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo utilizando um procedimento tal como no exemplo 1 c do PCT/EP02/03871. MS/ESI 464 [M+H]⁺

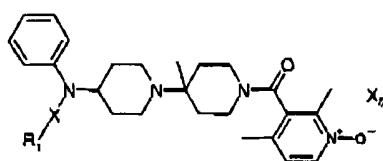
b) Ácido 4'-Metil-4-fenilamino-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxilato de terc-butilo é preparado por meio do aquecimento de uma mistura de ácido 4-(benzil-fenil-amino)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxilato de terc-butilo (4,50 g, 9,70 mmol), formato de amônio (2,60 g, 41,3 mmol), Pd(OH)₂ (20 % em carbono; 1,0 g) e metanol (100 ml) durante 3 h sob refluxo. O catalisador é separado por filtração e lavado com acetato de etilo. A solução é lavada com salmoura, com Na₂SO₄ e o solvente é evaporado. MS/ESI 374 [M+H]⁺

c) Ácido 4'-Metil-4-(fenil-tiofen-3-ilmetil-amino)-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxilato de terc-butilo pode ser preparado a partir de ácido 4'-metil-4-fenil-amino)-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxilato de terc-butilo e 3-clorometil-tiofeno, utilizando um procedimento semelhante ao descrito no exemplo 52 do PCT/EP02/03871. MS/ESI 470 [M+H]⁺

d) Ácido (4'-Metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-fenil-tiofen-3-ilmetil-amino pode ser preparado a partir de 4'-metil-4-(fenil-tiofen-3-ilmetil-amino)-

[1,4']bipiperidinil-1'-carboxilato de terc-butilo, utilizando um procedimento semelhante ao descrito no exemplo 1b do PCT/EP02/03871. MS/ESI 406 $[M+H]^+$

Seguindo o procedimento tal como apresentado no exemplo 34, o composto da fórmula X_5

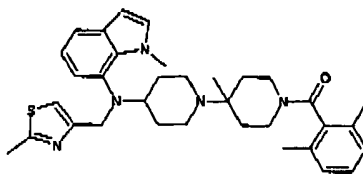


em que $X-R_1$ possui os significados tal como indicado no Quadro 5, podem ser preparados.

Quadro 5

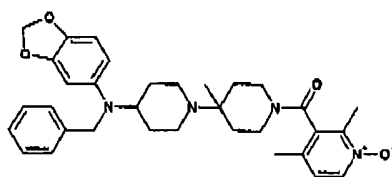
Exemplo	$X-R_1$	MS/ESI $(M+H)^+$
35		591
36		538
37		538
38		503
39		520
40		538

Exemplo 41: (2,6-Dimetil-fenil)-{4'-metil-4-[(1-metil-1H-indol-7-il)-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-amino]-[1,4']bipiperidinil-1'-il}-metanona



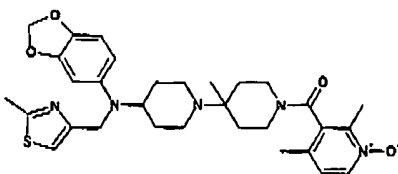
É preparado a partir de (2,6-dimetil-fenil)-(4'-metil-4-(1-metil-1H-indol-7-ilamino)-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona e 4-clorometil-2-metil-tiazole, utilizando um procedimento tal como descrito para o exemplo 52 do PCT/EP02/03871. MS/ESI 570 $[M+H]^+$. (2,6-dimetilfenil)-(4'-metil-4-(1-metil-1H-indol-7-ilamino)-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona utilizado como material de partida pode ser preparado a partir de 1'-(2,6-dimetil-benzoil)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-ona e 1-metil-1H-indol-7-ilamina, utilizando um procedimento tal como descrito para o exemplo 51 do PCT/EP02/03871. MS/ESI 459 $[M+H]^+$. 1'-(2,6-dimetil-benzoil)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-ona pode ser preparado utilizando um procedimento tal como descrito para o exemplo 51a-d do PCT/EP02/03871. MS/ESI 329 $[M+H]^+$.

Exemplo 42: [4-(Benzo[1,3]dioxol-5-il-benzil-amino)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il]-(2,4-dimetil-1-oxipiridin-3-il)-metanona



É preparado a partir de benzo[1,3]dioxol-5-il-benzil-(4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-amina e ácido 2,4-dimetil-1-oxi-nicotínico, utilizando um procedimento tal como descrito no exemplo 1 do PCT/EP02/03871 MS/ESI 557 $[M+H]^+$. O benzo[1,3]dioxol-5-il-benzil-(4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-amina utilizado como material de partida pode ser preparado a partir de benzo[1,3]dioxol-5-ilamina, ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo e cloreto de benzilo, utilizando procedimentos tal como descrito para o exemplo 51e, 52, 1b, 1c e 1d do PCT/EP02/03871. MS/ESI 408 $[M+H]^+$.

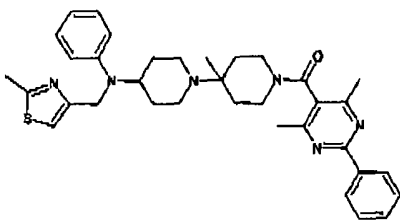
Exemplo 43: {4-[Benzo[1,3]dioxol-5-il-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-amino]-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il}-(2,4-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-metanona



É preparado a partir de benzo[1,3]dioxol-5-il-(4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-amino e ácido 2,4-dimetil-1-oxi-nicotínico, utilizando um procedimento tal como descrito no exemplo 1 do PCT/EP02/03871 MS/ESI 557 $[M+H]^+$. O benzo[1,3]dioxol-5-il-

(4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-amina utilizado como material de partida pode ser preparado a partir de benzo[1,3]dioxol-5-ilamina, ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo e 4-clorometil-2-metil-tiazole, utilizando procedimentos tal como descrito para os exemplos 51e, 52, 1, 1b, 1c e 1d do PCT/EP02/03871. MS/ESI 429 [M+H]⁺.

Exemplo 44: (4,6-Dimetil-2-fenil-pirimidin-5-il)-{4'-metil-4-[(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-fenil-amino]-[1,4']bipiperidinil-1'-il}-metanona



É preparado a partir de (4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-fenilamina e ácido 4,6-dimetil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico, utilizando um procedimento tal como descrito no exemplo 1 do PCT/EP02/03871 MS/ESI 595 [M+H]⁺. (4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-fenil-amina utilizado como um material de partida pode ser preparado utilizando procedimentos descritos no exemplo 83 do PCT/EP02/03871 MS/ESI 385 [M+H]⁺.

Os compostos da fórmula I, sob forma livre ou de um sal farmaceuticamente aceitável apresentam propriedades

farmacológicas valiosas, por exemplo como antagonistas de CCR5, por exemplo como indicado nos tests *in vitro* e, por conseguinte, são indicados para terapia.

a) Ensaio de ligação à membrana de CCR5

O CCR5 humano é utilizado para gerar transfectantes estáveis em células CHO K1. Membranas preparadas a partir destes transfectantes CCR5 são utilizadas num teste de ligação de radioligando, utilizando 125-I MIP-1 α como um ligando e é analisada a actividade inibidora dos compostos da fórmula I. Os dados são apresentados como IC₅₀, isto é a concentração do composto necessária para atingir os 50% de inibição da ligação de [I-125]MIP-1 α . Neste teste, os compostos da fórmula I possuem uma IC₅₀ $\leq$ 1 μ M. Os compostos dos exemplos 32 e 39 possuem uma IC₅₀ de 0,5 nM, respectivamente.

b) Ensaio funcional de CCR5 - mobilização de Ca²⁺

O CCR5 humano é utilizado para gerar transfectantes estáveis em células CHO K1. Estes transfectantes CCR5 são utilizados para avaliar a mobilização de Ca²⁺ em resposta à estimulação pelos ligandos CCR5 MIP-1 α , MIP-1 β , HCC-1 (9-74) ou RANTES. Para o teste as células são carregadas com um fluorocromo sensível a Ca²⁺ (Fluo3 ou Fluo4). São utilizadas concentrações de ligandos entre 0,01-100 nM para induzir mobilização Ca²⁺, a qual é vigiada num fluorómetro com as configurações apropriadas. Para

avaliar a actividade dos compostos objecto da análise, é recolhida uma leitura do valor de referência de fluorescência, após o que os compostos à concentração desejada são adicionados às células e prossegue-se o registo da fluorescência durante algum tempo para avaliar se os compostos revelam efeitos agonistas. Seguidamente, é adicionado o agonista à mistura e mantém-se a vigilância da fluorescência. É calculada a inibição do fluxo Ca^{2+} na presença dos compostos em análise a partir da inibição da fluorescência máxima induzida pelo agonista. Os valores IC_{50} são calculados a partir de curvas de resposta à dose, obtidas com os compostos. Neste teste, os compostos da fórmula I possuem um $\text{IC}_{50} \leq 1 \mu\text{M}$. Por exemplo, os compostos dos exemplos 12 e 36 possuem valores de IC_{50} de 29 nM e 8 nM, respectivamente.

c) Ensaio funcional CCR5 - quimiotaxia

Os transfectantes CCR5 são gerados em células T Jurkat ou a linha de células pré-B de ratinho L1.2.

A migração de transfectantes CCR5 é experimentada em sistema de inserções em câmara de tecido da transwell, com o agonista CCR5 MIP-1 α , a concentrações de 1-100 nM. As células que migraram em resposta ao agonista, em comparação com um controlo tampão são quantificadas num citómetro de fluxo. Os compostos em ensaio são adicionados às células e aos compartimentos agonistas. Os valores IC_{50} são calculados a partir de curvas de resposta à concentração,

obtidas com os compostos na presença de MIP-1 α . Neste teste, os compostos da fórmula I possuem um IC₅₀ $\leq$ 1 μ M.

d) Experiências realizadas em modelos animais de murino revelam que a remodelação da parede do vaso, após lesão experimental (por exemplo, induzida por alotransplante) é significativamente inibida na ausência de CCR5 funcional.

Por conseguinte, os compostos da fórmula I são úteis na prevenção e/ou tratamento de doenças ou perturbações mediadas pelas interacções entre os receptores de quimioquinas, por exemplo CCR5 e respectivos ligandos, por exemplo no caso de transplante, tal como rejeição aguda ou crónica de aloenxertos ou xenoenxertos de órgãos, tecidos ou células ou função enxerto demorada, doenças autoimunes, por exemplo artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, tiróide de Hashimoto, esclerose múltipla, miastenia grave, diabetes tipo I ou II e perturbações associadas, vasculite, anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, uveíte, psoríase, alopecia areata e outras doenças alérgicas, por exemplo asma alérgica, dermatite atópica, rinite alérgica/conjuntivite, dermatite de contacto alérgica, doenças inflamatórias opcionalmente com reacções aberrantes subjacentes, por exemplo doença inflamatória do intestino, doença de Crohn ou colite ulcerativa, asma intrínseca, lesão pulmonar inflamatória, lesão hepática inflamatória, lesão glomerular inflamatória, aterosclerose, osteoartrite, dermatite irritante de contacto e outras dermatites eczematosas, dermatite sebor-

reica, manifestações cutâneas de perturbações imunologicamente mediadas, doença inflamatória do olho, queratoconjuntivite, miocardite ou hepatite, lesões por isquemia/reperfusão, por exemplo enfarte do miocárdio, acidente vascular, isquemia intestinal, falência renal ou choque hemorrágico, choque traumático e outras, cancro, por exemplo tumores sólidos ou cancro linfático, tal como linfomas das células T ou leucemias das células T, metastização ou angiogénese, doenças infecciosas, por exemplo choque tóxico (por exemplo induzido por superantígenos), choque séptico, síndrome da dificuldade respiratória no adulto ou infecções virais, por exemplo SIDA. Transplante significa aloenxertos ou xenoenxertos de, por exemplo células, tecidos ou órgãos sólidos, por exemplo ilhotas pancreáticas, células tronco, medula óssea, tecido corneano, tecido neuronal, coração, pulmões, coração-pulmões combinados, rim, fígado, intestino, pâncreas, traqueia ou esófago. A rejeição crónica é também designada doença vascular do enxerto.

Para as utilizações apontadas anteriormente, a dose necessária irá obviamente variar conforme o modo de administração, o estado particular a ser tratado e o efeito pretendido. Em geral, indica-se que são obtidos resultados satisfatórios sistemicamente a doses diárias entre cerca de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal. Uma dose diária indicada num grande mamífero, por exemplo um ser humano, situa-se entre cerca de 0,5 mg a cerca de 1.000 mg convenientemente administrado, por exemplo, em doses divididas até quatro

vezes ao dia ou sob forma retardada. As formas de dosagem unitárias adequadas para administração oral incluem cerca de 1 a 500 mg de ingrediente activo.

Os compostos da fórmula I podem ser administrados através de qualquer via convencional, em particular por via entérica, por exemplo oralmente, por exemplo sob a forma de comprimidos ou cápsulas, ou parentérica, por exemplo sob a forma de soluções injectáveis ou suspensões, por via tópica, por exemplo sob a forma de loções, géis, unguentos ou cremes ou sob forma de administração nasal ou de supositório. As composições farmacêuticas compreendendo um composto da fórmula I sob forma livre ou de um sal farmacêuticamente aceitável, associadas a pelo menos um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável podem ser produzidas da forma convencional ou por meio de mistura com um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

Os compostos da fórmula I podem ser administrados sob a forma livre ou em sal farmacêuticamente aceitável, por exemplo tal como anteriormente indicado. Estes sais podem ser preparados da forma convencional e exibem a mesma ordem de actividade dos compostos livres.

De acordo com o exposto, a presente invenção proporciona ainda:

1 Um composto da fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável destinado a utilização como agente farmacêutico.

2. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável associados a um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

3. Utilização de um composto da fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável para a preparação de um medicamento destinado à prevenção ou tratamento de uma perturbação ou doença mediada pelas interações entre os receptores de quimioquinas e respectivos ligandos, tal como indicado anteriormente ou na reivindicação 5.

Os compostos da fórmula I podem ser administrados como o único ingrediente activo ou em conjunto com, por exemplo como adjuvante, outros medicamentos, por exemplo em regimes de imunossuppressores ou imunomoduladores, por exemplo para o tratamento ou prevenção de rejeição aguda ou crónica de aloenxertos ou xenoenxertos ou perturbações inflamatórias ou autoimunes, um agente de quimioterapia ou um agente anti-infeccioso, por exemplo um agente anti-viral tal como, por exemplo um agente anti-retroviral ou um antibiótico. Por exemplo, os compostos da fórmula I podem ser utilizados em combinação com um inibidor de calcineurina, por exemplo ciclosporina A, ISA 247 ou FK 506; uma lactona macrocíclica com propriedades imunossupressoras, por exemplo um inibidor mTOR, por exemplo rapamicina, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, CCI779 ou ABT578; uam ascomi-

cina com propriedades imunossupressoras, por exemplo ABT-281, ASM981, etc.; corticosteróides; inibidores de catepsina S; ciclofosfamida; azatioprina; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolata de mofetil; 15-deoxispergualina ou um homólogo, análogo ou derivado imunossupressor; um agonista do receptor de esfingosina-1-fosfato, por exemplo FTY720 ou Y-36018; anticorpos monoclonais dos receptores leucócitos, por exemplo MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD11a/CD18, CD25, CD27, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86, CD137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1 BB ou seus ligandos, por exemplo CD154 ou respectivos antagonistas; outros compostos imunomoduladores, por exemplo uma molécula de ligação recombinante com pelo menos uma porção do domínio extracelular de CTLA4 ou um mutante deste, por exemplo uma porção pelo menos extracelular de CTLA4 ou um mutante deste associada à sequência de proteínas não-CTLA4, por exemplo CTLA4Ig (por exemplo, designado ATCC 68629) ou um mutante deste, por exemplo LEA29Y; inibidores da molécula de adesão, por exemplo antagonistas LFA-1, antagonistas ICAM-1 ou ICAM-3, antagonistas VCAM-4 ou antagonistas VLA-4, por exemplo natalizumab (ANTEGREN®); ou anticorpos anti-quimioquinas ou anticorpos do receptor anti-quimioquinas ou antagonistas do receptor de quimioquina de baixo peso molecular, por exemplo anticorpos anti MCP-1.

Se os compostos da fórmula I são administrados em conjunto com outros imunossupressores/imunomoduladores, anti-inflamatórios ou agentes de quimioterapia as doses dos

compostos imunossupressores/imunomoduladores, anti-inflamatórios ou compostos de quimioterapia irão obviamente variar conforme o tipo de co-medicamento empregue, por exemplo um esteróide ou inibidor de calcineurina, o medicamento específico empregue, estado em tratamento, etc. De acordo com o exposto, a presente invenção proporciona ainda no seguinte aspecto:

4. Uma combinação farmacêutica, por exemplo um conjunto compreendendo a) um primeiro agente, que é um composto da fórmula I, tal como presentemente divulgado, em forma livre ou na forma do sal farmacêuticamente aceitável e b) pelo menos um co-agente, por exemplo um medicamento imunossupressor, imunomodulador, anti-inflamatório, anti-infeccioso ou de quimioterapia. O conjunto pode incluir instruções para a respectiva administração.

Pretende-se que os termos "co-administração" ou "administração combinada" ou semelhante, tal como presentemente utilizados, englobem a administração dos agentes terapêuticos seleccionados num único paciente e pretende-se que incluam regimes de tratamento em que os agentes não são necessariamente administrados pela mesma via de administração ou em simultâneo.

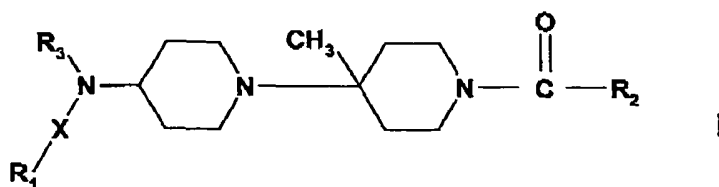
O termo "combinação farmacêutica", tal como presentemente utilizada, significa um produto que resulta da mistura ou combinação de mais do que um ingrediente

activo e inclui combinações tanto fixas como não fixas do ingrediente activo. O termo "combinação fixa" significa que os ingredientes activos, por exemplo um composto da fórmula I e um co-agente, são ambos administrados a um paciente simultaneamente, sob a forma de uma entidade ou dose única. O termo "combinação não fixa" significa que os ingredientes activos, por exemplo um composto da fórmula I e um co-agente são ambos administrados a um paciente em entidades separadas, seja simultaneamente, concorrentemente ou sequencialmente, sem limites temporais específicos, proporcionando esta administração níveis com eficácia terapêutica dos 2 compostos no corpo do paciente. O referido neste último parágrafo aplica-se também no caso da combinação de terapias, por exemplo a administração de 3 ou mais ingredientes activos.

Lisboa, 22 de Janeiro de 2010

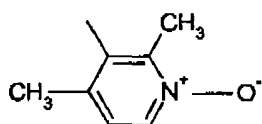
REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I



em que

1) R₂ é um resíduo da fórmula



e

a) R₁ é tienilo, furilo, tiazolilo ou 2-metil-tiazolilo,

X é -CH₂-, e

R₃ é benzo[1,3]dioxol-ilo ou fenilo opcionalmente monossustituído por halogéneo, ou

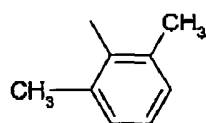
b) R₁ é fenilo substituído por -SO₂CH₃ ou CN

X é -CH₂-, e

R₃ é fenilo

ou

2) R₂ é um resíduo da fórmula



e

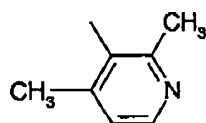
a) R_1 é 2-metil-tiazolilo,

X é $-\text{CH}_2-$, e

R_3 é 1-metil-indolilo

ou

3) R_2 é um resíduo da fórmula



e

a) R_1 é 2-metil-tiazolilo,

X é $-\text{CH}_2-$, e

R_3 é fenilo substituído por halogéneo

ou

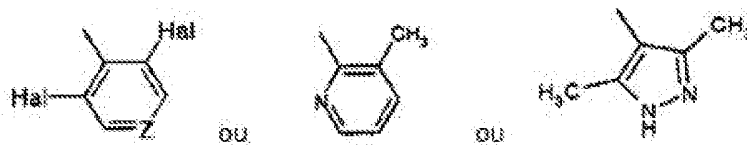
b) R_1 é piridilo

X é uma ligação directa, e

R_3 é fenilo

ou

4) R_2 é um resíduo da fórmula



em que

Hal é F ou Cl,

Z é $-\text{C}=\text{N}-$

e

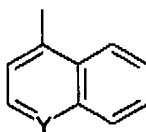
a) R_1 é fenilo, X é uma ligação directa e R_3 é piridilo

ou

b) R_1 é piridilo, X é uma ligação directa e R_3 é fenilo

ou

5) R_2 é um resíduo da fórmula

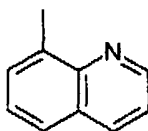


em que Y é $-C=$ ou $-N=$

e

R_1 é piridilo, X é uma ligação directa e R_3 é fenilo,
ou

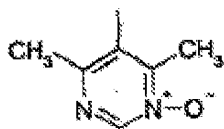
6) R_2 é um resíduo da fórmula



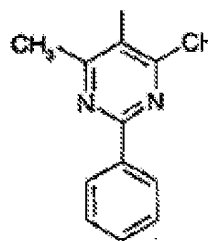
X é uma ligação directa e um de entre R_1 e R_3 é fenilo
e o outro é piridilo,

ou

7) R_2 é um resíduo da fórmula



ou

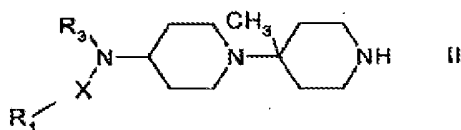


R_1 é piridilo, X é uma ligação directa e R_3 é fenilo,
ou

8) R_2 é indol-4-ilo, R_1 é piridilo, X é uma ligação
directa e R_3 é fenilo sob forma livre ou salina.

2. Processo para a preparação de um composto da
fórmula I de acordo com o definido na reivindicação 1,
processo esse que inclui

a) amidação de um composto da formula II



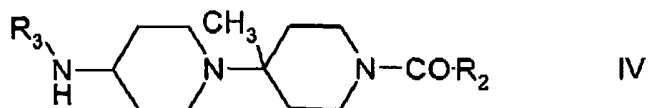
em que R_1 , R_3 e X possuem os significados definidos na
reivindicação 1

com um composto da fórmula III



em que R_2 é tal como definido na reivindicação 1, A é
um grupo de partida, por exemplo Cl ou Br; ou

b) reacção de um composto da fórmula IV



em que R_2 e R_3 são tal como definido na reivindicação 1, com um composto da fórmula V



em que R_1 e X possuem os significados anteriormente definidos;

e, onde necessário, conversão do composto da fórmula I resultante, obtido em forma livre, na forma de sal desejada ou *vice-versa*.

3. Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável destinado a utilização como agente farmacêutico.

4. Composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula I de acordo com o definido na reivindicação 1 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, associados a um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

5. Utilização de um composto da fórmula I, de acordo com o definido na reivindicação 1, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável para a preparação de um

medicamento destinado à prevenção ou tratamento de uma perturbação ou doença seleccionada de entre transplante, tal como rejeição aguda ou crónica de aloenxertos ou xenoenxertos de órgãos, tecidos ou células ou função enxerto demorada, doenças autoimunes, por exemplo artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, tiróide de Hashimoto, esclerose múltipla, miastenia grave, diabetes tipo I ou II e perturbações associadas, vasculite, anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, uveíte, psoríase, alopecia areata e outras, doenças alérgicas, por exemplo asma alérgica, dermatite atópica, rinite alérgica/conjuntivite, dermatite de contacto alérgica, doenças inflamatórias opcionalmente com reacções aberrantes subjacentes, por exemplo doença inflamatória do intestino, doença de Crohn ou colite ulcerativa, asma intrínseca, lesão pulmonar inflamatória, lesão hepática inflamatória, lesão glomerular inflamatória, aterosclerose, osteoartrite, dermatite irritante de contacto e outras dermatites eczematosas, dermatite seborreica, manifestações cutâneas de perturbações imunologicamente mediadas, doença inflamatória do olho, queratoconjuntivite, miocardite ou hepatite, lesões por isquemia/reperfusão, por exemplo enfarte do miocárdio, acidente vascular, isquemia intestinal, falência renal ou choque hemorrágico, choque traumático e outras, cancro, por exemplo tumores sólidos ou cancro linfático, tal como linfomas das células T ou leucemias das células T, metas-

tização ou angiogénese, doenças infecciosas, por exemplo choque tóxico (por exemplo induzido por superantígenos), choque séptico, síndrome da dificuldade respiratória no adulto ou infecções virais, por exemplo SIDA.

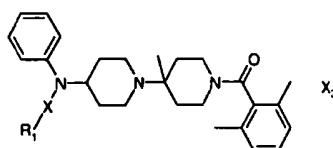
6. Combinação farmacêutica compreendendo a) um primeiro agente que é um composto da fórmula I tal como definido na reivindicação 1, sob forma livre ou de um sal farmaceuticamente aceitável e b) pelo menos um co-agente.

7. Composto seleccionado do grupo constituído pelos compostos caracterizados pelos nomes e fórmulas seguintes:

(2,6-dimetil-fenil)-[4'-metil-4-(fenil-piridin-4-il-amino)-[1,4']bipiperidinil-1'-il]-metanona;

4-([1'-(2,6-dimetil-benzoil)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il]-fenil-amino)-metil)-benzoato de metilo

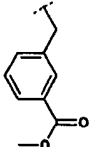
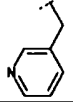
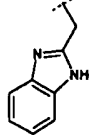
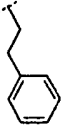
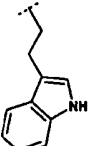
um composto da fórmula X₃



seleccionado de entre os compostos A1 a A5, em que -X-

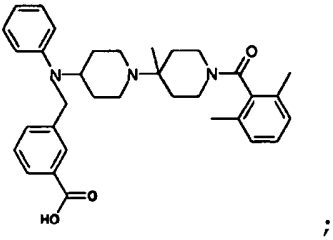
R₁ possui os significados indicados no Quadro A seguinte:

Quadro A

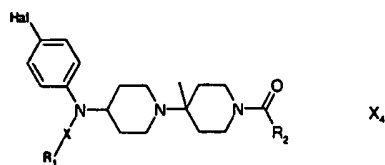
Composto	X-R ₁
A1	
A2	
A3	
A4	
A5	

Ácido 4-([1'-(2,6-dimetil-benzoil)-4'-metil-[1,4']bi-piperidinil-4-il]-fenil-amino}-metil)-benzóico;

um composto da fórmula



um composto da fórmula X_4 ,



seleccionado de entre os compostos B1 e B2, em que X- R_1 , R_2 e Hal possuem os significados indicados no quadro B

Quadro B

Composto	X- R_1	R_2	Hal
B1			Cl
B2			F

[4-(benzo[1,3]dioxol-5-il-benzil-amino)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il]-(2,4-dimetil-1-oxipiridin-3-il)-metanona; e

(4,6-Dimetil-2-fenil-pirimidin-5-il)-{4'-metil-4-[(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-fenil-amino]-[1,4']bipiperidinil-1'-il}-metanona.

Lisboa, 22 de Janeiro de 2010

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- * WO 0066559 A
- * WO 02081449 A
- * WO 03020718 A
- * EP 0203671 W

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- * Palani et al. *J. Med. Chem.*, 2001, vol. 44 (21), 3339-42
- * T. W. Greene. *Protective Groups in Organic Synthesis*, J. Wiley & Sons, 1991