

República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0615110-8 A2**

(22) Data de Depósito: 24/08/2006  
(43) Data da Publicação: 03/05/2011  
(RPI 2104)



**(51) Int.Cl.:**

A61K 31/58  
A61K 31/167  
A61K 31/4375  
A61K 31/4468  
A61P 11/00  
A61P 11/06  
A61P 11/08

(54) Título: **COMBINAÇÃO DE COMPOSTOS POSSÍVEL DE SER USADA NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS, PARTICULARMENTE, DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC) E ASMA**

(30) Prioridade Unionista: 26/08/2005 SE 0501896-5,  
01/06/2006 SE 0601220-7, 01/06/2006 SE 0601220-7

(73) Titular(es): ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es): JOHAN HANSSON, TOMAS ERIKSSON

(74) Procurador(es): Magnus Aspeby

(86) Pedido Internacional: PCT SE2006000970 de 24/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/024182 de 01/03/2007

(57) Resumo: COMBINAÇÃO DE COMPOSTOS POSSÍVEL DE SER USADA NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS, PARTICULARMENTE, DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC) E ASMA. A presente invenção se refere a composições farmacêuticas compreendendo um glicocorticosteróide e um composto de fórmula (I): onde m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são como definido no relatório descritivo, e o uso da referida combinação em terapia.

**PI0615110-8**

**"COMBINAÇÃO DE COMPOSTOS POSSÍVEL DE SER USADA NO  
TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS, PARTICULARMENTE,  
DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC) E ASMA"**

5           A presente invenção se refere a combinações de substâncias farmacêuticamente ativas para uso no tratamento de distúrbios respiratórios, particularmente, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e asma.

Antecedentes da Invenção

10           O funcionamento essencial dos pulmões requer uma estrutura frágil com enorme exposição ao ambiente, incluindo, poluentes, micróbios, alérgenos e carcinógenos. Fatores do hospedeiro, que resultam de interações de escolha do estilo de vida e da composição genética,  
15           influenciam a resposta a essa exposição. Os danos ou infecções dos pulmões podem proporcionar o surgimento de uma ampla variedade de doenças do sistema respiratório (ou doenças respiratórias). Um determinado número dessas  
20           doenças é de grande importância para a Saúde Pública. As doenças respiratórias incluem Danos Agudos do Pulmão, Síndrome Aguda de Aflição Respiratória (SAAR), doença ocupacional do pulmão, câncer do pulmão, tuberculose, fibrose, pneumoconiose, pneumonia, enfisema, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e asma.

25           Entre as doenças respiratórias mais comuns se inclui a asma. A asma é geralmente definida como um distúrbio inflamatório das vias aéreas, cujos sintomas clínicos surgem da obstrução intermitente do fluxo de ar. A

asma é caracterizada clinicamente por ataques de respiração ofegante, dispnéia e tosse. Constitui um distúrbio crônico de invalidez que parece aumentar na prevalência e gravidade. Estima-se que 15% de crianças e 5% de adultos da população de países desenvolvidos sofrem de asma. Portanto, a terapia deve ser objetivada para o controle dos sintomas, de modo que a vida normal possa ser possível e, ao mesmo tempo, proporcione um fundamento para o tratamento de inflamações básicas.

10 DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) é um termo que se refere a um grande grupo de doenças do pulmão que podem interferir com a respiração normal. Diretrizes clínicas atuais definem a DPOC como um estado doentio caracterizado pela limitação de fluxo de ar que não é  
15 inteiramente reversível. A limitação do fluxo de ar é normalmente progressiva e associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões a partículas nocivas e gases. A mais importante fonte contribuidora de tais partículas e gases, pelo menos no mundo ocidental, é a  
20 fumaça do fumo. Os pacientes de DPOC apresentam uma variedade de sintomas, incluindo tosse, encurtamento da respiração e excessiva produção de catarro; esses sintomas surgem da disfunção de um determinado número de compartimentos celulares, incluindo os neutrófilos,  
25 macrófagos e células epiteliais. Os dois mais importantes condicionamentos médicos cobertos pela DPOC são a bronquite e enfisema.

A bronquite crônica é uma inflamação de longo prazo dos brônquios que causa um aumento de produção do muco e outras mudanças. Os sintomas do paciente incluem a tosse e expectoração de catarro. A bronquite crônica pode  
5 levar a infecções respiratórias mais frequentes e mais graves, estreitando e tapando os brônquios, dificultando a respiração e provocando incapacitação.

O enfisema é uma doença crônica do pulmão que afeta os alvéolos e/ou as extremidades do brônquio menor. O  
10 pulmão perde sua elasticidade e, portanto, essas áreas do pulmão se tornam ampliadas. Essas áreas ampliadas aprisionam o ar consumido e não trocam efetivamente este ar por ar fresco. Isto resulta na dificuldade de respiração e pode resultar na insuficiência de oxigênio que está sendo  
15 liberado para o sangue. O sintoma predominante em pacientes com enfisema é o encurtamento da respiração.

Os agentes terapêuticos usados no tratamento de doenças respiratórias incluem os glicocorticosteróides. Os glicocorticosteróides (também conhecidos como  
20 corticosteróides ou glicocorticóides) são potentes agentes antiinflamatórios. Conquanto que seu exato mecanismo de ação não seja claro, o resultado final do tratamento com glicocorticosteróide é uma diminuição do número, atividade e movimento de células inflamatórias dentro da submucosa  
25 bronquial, levando a uma diminuição da resposta das vias aéreas. Os glicocorticosteróides podem também causar uma diminuição do abrigo do revestimento epitelial bronquial, permeabilidade vascular e secreção de muco.

Embora o tratamento com glicocorticosteróides possa produzir importantes benefícios, a eficácia desses agentes, normalmente, está longe de ser satisfatória, particularmente, no caso da DPOC. Além disso, embora o uso  
5 de esteróides possa proporcionar efeitos terapêuticos, é desejável a possibilidade de se usar esteróides em baixas doses, de modo a minimizar a ocorrência e gravidade de indesejáveis efeitos colaterais que podem estar associados à administração regular. Estudos recentes também destacaram  
10 o problema da aquisição de resistência ao esteróide entre os pacientes que sofrem de doenças respiratórias. Por exemplo, os fumantes de cigarros com asma foram encontrados como sendo sensíveis à terapia de corticosteróide inalada em curto prazo, mas a disparidade da resposta entre os  
15 fumantes e não-fumantes parece ter sido reduzida com uma alta dose inalada de corticosteróide (Tomlinson e outros, *Thorax*, 2005; 60:282-287). Consequentemente, existe uma premente necessidade médica para novas terapias contra doenças respiratórias, tais como, DPOC e asma, em  
20 particular, para terapias com potencial modificação da doença.

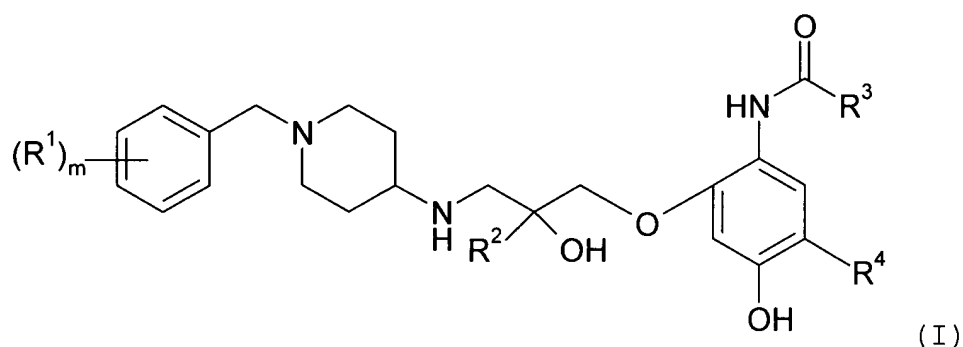
Os documentos de patentes WO 01/98273 e WO 03/051839 descrevem compostos que apresentam atividade como agentes farmacêuticos, em particular, como moduladores do  
25 receptor de quimocina (especialmente, o receptor de quimocina MIP-1 $\alpha$ ), sais dos mesmos e formulações farmacêuticas e seu potencial uso no tratamento de diversas doenças.

O receptor de quimocina MIP-1 $\alpha$  CCR1 (receptor de quimocina 1) é altamente expresso em tecidos afetados em diferentes doenças autoimunes, inflamatórias, proliferativas, hiperproliferativas e doenças imunologicamente mediadas, por exemplo, asma e doença pulmonar obstrutiva crônica. Além disso, as células inflamatórias (por exemplo, neutrófilos e monócitos/macrófagos) contribuem para a patogênese de doenças respiratórias, tais como, a DPOC, mediante secreção de enzimas proteolíticas, oxidantes e mediadores farmacológicos. Estas células são dependentes do funcionamento do CCR1 no recrutamento e ativação nos tecidos do pulmão.

Surpreendentemente, foi agora descoberto que um inesperado efeito terapêutico benéfico pode ser observado no tratamento de doenças respiratórias se um antagonista de receptor CCR1 for usado em combinação com um glicocorticosteróide. Por exemplo, a combinação de acordo com a invenção é considerada como sendo particularmente efetiva na redução do influxo de células inflamatórias no pulmão. O efeito benéfico pode ser observado quando as duas substâncias ativas são administradas simultaneamente (tanto em uma única preparação farmacêutica ou através de preparações separadas) ou sequencialmente ou separadamente, através de preparações farmacêuticas separadas.

Assim, de acordo com a presente invenção é proporcionado um produto farmacêutico, compreendendo em combinação:

(a) um primeiro ingrediente ativo que é um composto de fórmula geral:



5

em que:

- m é 0, 1 ou 2;
  - cada R<sup>1</sup>, independentemente, representa halogênio ou ciano;
  - 10 - R<sup>2</sup> representa um átomo de hidrogênio ou metila;
  - R<sup>3</sup> representa o grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila; e
  - R<sup>4</sup> representa hidrogênio ou halogênio;
- ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; e

(b) um segundo ingrediente ativo que é um  
15 glicocorticosteróide.

O produto farmacêutico da presente invenção pode, por exemplo, ser uma composição farmacêutica compreendendo a mistura dos primeiro e segundo ingredientes ativos. Alternativamente, o produto farmacêutico pode, por exemplo,  
20 ser um kit compreendendo uma preparação do primeiro ingrediente ativo e uma preparação do segundo ingrediente ativo e, opcionalmente, instruções para a administração seqüencial ou separada das preparações para um paciente com tal necessidade.

No contexto do presente relatório descritivo, um grupo substituinte alquila ou uma porção alquila em um grupo substituinte pode ser linear ou ramificada.

O inteiro  $m$  é preferivelmente 1 ou 2,

5 Cada  $R^1$ , independentemente, representa halogênio (por exemplo, cloro, flúor, bromo ou iodo), ou ciano.

Numa modalidade da invenção,  $m$  é 1 e  $R^1$  representa um átomo de halogênio, particularmente, um átomo de cloro.

10 Em outra modalidade,  $m$  é 1 e  $R^1$  representa um átomo de halogênio (por exemplo, cloro) na posição 4 do anel de benzeno, em relação ao átomo de carbono ao qual o grupo de ligação  $CH_2$  é fixado.

$R^2$  representa um átomo de hidrogênio ou metila.

15 Numa modalidade da presente invenção,  $R^2$  representa metila.

$R^3$  representa o grupo  $C_1$ - $C_4$  alquila (por exemplo, metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, isobutila, *terc*-butila). Tipicamente,  $R^3$  é metila ou etila, particularmente, metila.

20  $R^4$  representa hidrogênio ou halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo). Numa modalidade da presente invenção,  $R^4$  representa hidrogênio ou cloro.

Os compostos de fórmula (I) são capazes de existir nas formas estereoisoméricas. Deverá ser entendido  
25 que a invenção inclui o uso de todos os isômeros geométricos e óticos dos compostos de fórmula (I) e misturas dos mesmos, incluindo os racematos. O uso de tautômeros e misturas dos mesmos também forma um aspecto da

presente invenção. Os isômeros óticos preferidos são os enantiômeros (S) (isto é, os compostos com a configuração S no estereocentro, com R<sup>2</sup> e OH fixados).

Os compostos de fórmula (I), de acordo com a  
5 presente invenção, podem ser sintetizados usando os procedimentos estabelecidos nos documentos de patentes WO 01/98273 e WO 03/051839.

Os compostos de fórmula (I) podem ser usados na forma de um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos,  
10 preferivelmente, um sal de adição de ácido, tal como, cloridrato, bromidrato, fosfato, sulfato, acetato, ascorbato, benzoato, fumarato, hemifumarato, furoato, succinato, maleato, tartarato, citrato, oxalato, xinafoato, metanossulfonato ou p-toluenossulfonato. Um sal  
15 farmaceuticamente aceitável também inclui as formas do sal interno (zwiteriônicas). Qualquer referência aos compostos de fórmula (I) ou sais dos mesmos também inclui os solvatos de tais compostos e os solvatos de tais sais (por exemplo, hidratos).

20 Deverá ser observado que os compostos de fórmula (I) e sais dos mesmos podem existir como zwiteríons. Assim, conquanto que os compostos sejam desenhados e referidos na forma de hidroxila, eles podem também existir na forma de sal interno (zwiteriônica). A representação da fórmula (I)  
25 e dos exemplos da presente invenção cobre as formas de hidroxila e zwiteriônica e misturas das mesmas em todas as proporções.

Em outra modalidade da presente invenção, o composto de fórmula (I) é selecionado de:

- N-{2-[(2S)-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidróxi-2-metilpropil)óxi]-4-hidroxifenil}acetamida;

5 - N-{5-Cloro-2-[(2S)-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidróxi-2-metilpropil)óxi]-4-hidroxifenil}-acetamida;

- N-{5-Cloro-2-[(2S)-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidroxipropil)óxi]-4-hidroxifenil}-acetamida;

10 - N-{5-Cloro-2-[(2S)-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidroxipropil)óxi]-4-hidroxifenil}-propanamida;  
ou

- N-{5-Cloro-2-[(2S)-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidróxi-2-metilpropil)óxi]-4-hidroxifenil}-  
15 propanamida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

Em outra modalidade da presente invenção, o composto de fórmula (I) é um sal de N-{2-[(2S)-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidróxi-2-metilpropil)-  
20 óxi]-4-hidroxifenil}acetamida, por exemplo, um sal de cloridrato, bromidrato, fosfato, sulfato, acetato, ascorbato, benzoato, fumarato, hemifumarato, furoato, succinato, maleato, tartarato, citrato, oxalato, xinafoato, metanossulfonato ou p-toluenossulfonato. Os sais com  
25 propriedades particularmente satisfatórias (por exemplo, favorável cristalinidade e outras propriedades físicas adequadas, por exemplo, para serem formuladas em uma formulação em pó seco para administração pulmonar) incluem

os sais de benzoato, fumarato ou hemifumarato de *N*-{2-  
 [((2*S*)-3-[[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-  
 hidróxi-2-metilpropil)óxi]-4-hidroxifenil}acetamida,  
 incluindo quaisquer formas dos sais referidos nos Exemplos.

5            Numa modalidade da invenção, o composto de  
 fórmula (I) ou sal do mesmo possui propriedades  
 cristalinas, sendo, por exemplo, pelo menos 50% cristalino,  
 pelo menos 60% cristalino, pelo menos 70% cristalino ou  
 pelo menos 80% cristalino. A cristalinidade pode ser  
 10       estimada por meio de técnicas convencionais de  
 difractometria de raios X.

Em outra modalidade da invenção, o composto de  
 fórmula (I) ou sal do mesmo é de 50%, 60%, 70%, 80% ou 90%  
 a 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% cristalino.

15           Deve ser observado que quando os picos de  
 difração por raios X de pó são aqui expressos (em graus  
 2θ), a margem de erro é consistente com a *United States*  
*Pharmacopeia*, capítulo geral sobre difração por raios X  
 (USP941) - ver a *United States Pharmacopeia Convention*;  
 20       Difração por raios X, Teste Geral <941>, *United States*  
*Pharmacopeia*, 25<sup>a</sup>. Edição, Rockville, MD: *United States*  
*Pharmacopeial Convention*; 2002:2088-2089).

Numa modalidade da presente invenção, o composto  
 de fórmula (I) é um sal de hemifumarato de *N*-{2-[(2*S*)-3-  
 25       [[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidróxi-2-  
 metilpropil)-óxi]-4-hidroxifenil}acetamida, o qual exhibe  
 pelo menos os seguintes picos característicos de difração  
 por raios X de pó (expressos em graus 2θ):

- (1) 6,2, 10,7 e 12,5, ou
- (2) 6,2, 10,7 e 18,8, ou
- (3) 6,2, 10,7 e 18,0, ou
- (4) 6,2, 10,7, 12,5, 18,0 e 18,8, ou
- 5 (5) 6,2, 10,7, 12,5, 18,0, 18,8, 19,7 e 19,8.

Em outra modalidade da presente invenção, o composto de fórmula (I) é um sal de furoato de N-{2-[(2S)-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidróxi-2-metilpropil)óxi]-4-hidroxifenil}acetamida, o qual exibe  
10 pelo menos os seguintes picos característicos de difração por raios X de pó (expressos em graus 2 $\theta$ ):

- (1) 6,3, 11,0 e 12,7, ou
- (2) 6,3, 10,7 e 12,7, ou
- (3) 6,3, 11,0, 12,7 e 15,9, ou
- 15 (4) 6,3, 10,7, 11,0, 12,7, 13,9, 14,2 e 15,9, ou
- (5) 6,3, 10,7, 11,0, 12,7, 15,9, 17,7, 19,1, 19,7 e 25,5, ou
- (6) 6,3, 10,7, 11,0, 12,7, 13,9, 14,2, 15,9, 17,7, 19,1, 19,7, 19,9, 21,6 e 25,5.

20 Em outra modalidade da presente invenção, o composto de fórmula (I) é um sal de furoato de N-{2-[(2S)-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidróxi-2-metilpropil)óxi]-4-hidroxifenil}acetamida, o qual exibe pelo menos os seguintes picos característicos de difração  
25 por raios X de pó (expressos em graus 2 $\theta$ ):

- (1) 6,7, 11,0 e 13,4, ou
- (2) 6,7, 10,4, 11,0 e 13,4, ou
- (3) 6,7, 10,4, 12,4, 13,4 e 13,7, ou

(4) 6,7, 10,4, 13,4 e 20,9, ou

(5) 6,7, 10,4, 11,0, 12,4, 13,4, 13,7, 15,6, 16,0 e 17,6,  
ou

(6) 6,7, 10,4, 11,0, 12,4, 13,4, 13,7, 15,6, 16,0, 16,1,  
5 17,6, 18,0, 18,6, 18,9, 20,1, 20,9 e 23,4.

Em outra modalidade da presente invenção, o composto de fórmula (I) é um sal de benzoato de N-{2-  
[[(2S)-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-  
hidróxi-2-metilpropil)óxi]-4-hidroxifenil}acetamida, o qual  
10 exibe pelo menos os seguintes picos característicos de difração por raios X de pó (expressos em graus 2 $\theta$ ):

(1) 6,1, 10,7 e 19,3, ou

(2) 6,1, 12,2 e 14,1, ou

(3) 6,1, 10,7, 12,2, 14,1, 18,1 e 19,3, ou

15 (4) 6,1, 10,7, 12,2, 14,1, 15,7, 18,1 e 19,3, ou

(5) 6,1, 10,7, 12,2, 14,1, 15,1 e 19,3, ou

(6) 6,1, 10,7, 12,2, 14,1, 15,1, 15,7, 18,1 e 19,3, ou

(7) 6,1, 10,7, 12,2, 14,1, 15,1, 15,7, 18,1, 19,3, 21,2 e  
24,6.

20 Em outra modalidade da presente invenção, o composto de fórmula (I) é um sal de benzoato de N-{2-  
[[(2S)-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-  
hidróxi-2-metilpropil)óxi]-4-hidroxifenil}acetamida, o qual exibe pelo menos os seguintes picos característicos de  
25 difração por raios X de pó (expressos em graus 2 $\theta$ ):

(1) 6,5, 9,3 e 10,5, ou

(2) 6,5, 9,3, 17,6 e 17,8, ou

(3) 6,5, 9,3, 10,5, 12,0 e 12,4, ou

(4) 6,5, 9,3, 10,5, 12,0, 12,4, 13,0, 13,6, 15,5, 17,6 e  
17,8, ou

(5) 6,5, 13,0 e 20,2, ou

(6) 6,5, 9,3, 10,5, 12,0, 12,4, 13,0, 13,6, 15,5, 17,6,  
5 17,8 e 19,2, ou

(7) 6,5, 9,3, 10,5, 12,0, 12,4, 13,0, 13,6, 15,5, 17,6,  
17,8, 19,2, 20,2, 22,8 e 26,0, ou

(8) 6,5, 9,3, 10,5, 12,0, 12,4, 13,0, 13,6, 15,5, 17,6,  
17,8, 19,2, 20,2, 22,8, 24,2, 26,0 e 30,7.

10            Numa adicional modalidade da invenção, o composto  
de fórmula (I) é o sal de furoato ou benzoato de N-{5-  
Cloro-2-[(2*S*)-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-  
2-hidróxi-2-metilpropil)óxi]-4-hidroxifenil}acetamida.

          O segundo ingrediente ativo na combinação da  
15 presente invenção é um glicocorticosteróide. O  
glicocorticosteróide da presente invenção pode ser qualquer  
glicocorticosteróide sintético ou de ocorrência natural.  
Exemplos de glicocorticosteróides que podem ser usados em  
conformidade com a presente invenção incluem, budesonida,  
20 fluticasona (por exemplo, como éster propionato),  
mometasona (por exemplo, como éster furoato), beclometasona  
(por exemplo, como ésteres 17-propionato ou 17,21-  
dipropionato), ciclesonida, loteprednol (por exemplo, como  
etabonato), etiprednol (por exemplo, como dicloacetato),  
25 triamcinolona (por exemplo, como acetonida), flunisolida,  
zoticasona, flumoxonida, rofleponida, butixocort (por  
exemplo, como éster propionato), prednisolona, prednisona,  
tipredano, ésteres esteróides de acordo com os documentos

de patentes WO 2002/12265, WO 2002/12266 e WO 2002/88167, por exemplo, éster S-fluorometílico do ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-17 $\alpha$ -[(2-furanilcarbonil)óxi]-11 $\beta$ -hidróxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotiólico, éster S-(2-oxo-tetraidro-furan-3S-ílico) do ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidróxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-17 $\alpha$ -propionilóxi-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotiólico e o éster S-fluorometílico do ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidróxi-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)óxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotiólico, ésteres esteróides, tais como, aqueles descritos no documento de patente DE 4129535, os esteróides, por exemplo, GSK870086, GSK685698, GSK799943 e aqueles de acordo com os documentos de patentes WO 2002/00679, WO 2005/041980, e outros.

No contexto do presente relatório descritivo, a menos que indicado em contrário, qualquer referência a um glicocorticosteróide inclui todos os sais ativos, solvatos ou derivados que podem ser formados a partir do dito glicocorticosteróide. Exemplos de possíveis sais ou derivados de glicocorticosteróide incluem: sais de sódio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, fosfatos diidrogenados, palmitatos, pivalatos, fumaratos e ésteres farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, ésteres de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila). Os glicocorticosteróide e os sais ativos ou derivados dos mesmos podem também se apresentar na forma de seus solvatos, por exemplo, hidratos.

Numa modalidade da presente invenção, o glicocorticosteróide é budesonida. O nome químico da budesonida é 16,17-[butilidenobis(óxi)]-11,21-diidróxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona). A budesonida e sua preparação  
5 são descritos, por exemplo, na publicação *Arzneimittel-Forschung* (1979), 29 (11), 1687-1690, documento de patente DE 2,323,215 e Patente U.S. No. 3.929.768. As formulações atuais de budesonida disponíveis são comercializadas sob a marca "Entocort".

10 O uso dos compostos de fórmula (I) é considerado para demonstrar efeitos particularmente surpreendentes quando usado em combinação com glicocorticosteróidee e, em particular, em combinação com budesonida. Por exemplo, experimentos em animais *in vivo* indicam que uma combinação  
15 de um glicocorticosteróide e um composto de fórmula (I), em níveis de dosagem em que cada componente individualmente não afeta de forma significativa a inflamação de pulmão, mas, em combinação proporciona significativa redução do influxo de células inflamatórias. A redução do influxo de  
20 células para a combinação foi maior que o esperado do efeito aditivo dos dois ingredientes. O efeito sinérgico observado quando da combinação dos ingredientes pode ser usado, por exemplo, para diminuir a dose terapêutica do esteróide ou na mesma dose, obtendo-se uma intensificada  
25 eficácia sobre a inflamação, em comparação com o uso do esteróide sozinho. O efeito sinérgico pode ser particularmente vantajoso quando doses mais baixas de

esteróide são desejáveis, por exemplo, em indivíduos que tenham adquirido resistência a tais esteróides.

O produto farmacêutico da presente invenção pode ainda opcionalmente compreender, como terceiro ingrediente  
5 ativo, um broncodilatador. Um broncodilatador é uma droga que relaxa e dilata as passagens dos brônquios e melhora a passagem do ar dentro dos pulmões. Exemplos de um broncodilatador que pode ser usado na presente invenção inclui o agonista  $\beta_2$  ou um composto anticolinérgico.

10 Os agonistas  $\beta_2$  (também conhecidos como agonistas  $\beta_2$  adrenoreceptores), podem ser usados para aliviar os sintomas de doenças respiratórias mediante relaxamento dos músculos lisos bronquiais, reduzindo a obstrução das vias aéreas, a hiperinflação do pulmão e diminuindo o  
15 encurtamento da respiração. O agonista  $\beta_2$  da presente invenção pode ser qualquer composto ou substância capaz de estimular o receptor  $\beta_2$  e atuar como broncodilatador. Exemplos de agonistas  $\beta_2$  que podem ser usados na presente invenção incluem bambuterol, bitolterol, carbuterol,  
20 indacaterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, pirbuterol, procaterol, reproterol, salmeterol, sulfonterol, terbutalina, tolubuterol, TA 2005 (quimicamente identificado por 2(1H)-quinolona, 8-hidróxi-5-[1-hidróxi-2-[[2-(4-metóxi-fenil)-1-  
25 metiletil]-amino]etil]-monocloridrato, [R-(R\*,R\*)], também identificado pelo Chemical Abstract Service, Número de Registro 137888-11-0 e divulgado na Patente U.S. No. 4.579.854 (= CHF-4226), GSK159797, derivados de

formanilida, por exemplo, 3-(4-{[6-((2R)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxietyl)-amino)-hexil]-óxi}-butil)-benzenossulfonamida, conforme divulgado no documento de patente WO 2002/76933, derivados de  
 5 benzenossulfonamida por exemplo, 3-(4-{[6-((2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidróxi-metil)fenil]etyl)amino)-hexil]-óxi}-butil)-benzenossulfonamida, conforme divulgado no documento de patente WO 2002/88167, agonistas do receptor de aril-anilina, como os divulgados nos documentos de  
 10 patentes WO 2003/042164 e WO 2005/025555, e derivados de indol, como os divulgados no documento de patente WO 2004/032921.

Em um aspecto, o agonista  $\beta_2$  da invenção é um agonista  $\beta_2$  de longa atuação, isto é, um agonista  $\beta_2$  com  
 15 atividade que persiste por mais de 12 horas. Exemplos de agonistas  $\beta_2$  de longa atuação incluem formoterol, bambuterol e salmeterol.

No contexto do presente relatório descritivo, a menos que indicado em contrário, qualquer referência a um  
 20 broncodilatador (incluindo os agonistas  $\beta_2$ , agonistas  $\beta_2$  de longa atuação e compostos anticolinérgicos) inclui os sais ativos, solvatos ou derivados que podem ser formados a partir do dito broncodilatador e quaisquer enantiômeros e misturas dos mesmos, incluindo os racematos. Exemplos de  
 25 possíveis sais ou derivados incluem os sais de adição de ácido, tais como, os sais de ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido acético, ácido fumárico, ácido

succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido 1-hidróxi-2-naftalenocarboxílico, ácido maléico e ésteres farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, ésteres de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila). O broncodilatador (incluindo os sais e  
5 derivados dos mesmos) pode também se apresentar na forma de um solvato, por exemplo, um hidrato.

Exemplos de um composto anticolinérgico incluem ipratrópio (por exemplo, como brometo), tiotrópio (por exemplo, como brometo), oxitrópio (por exemplo, como  
10 brometo), tolterodina, AD-237 (Arakis) e derivados de quinuclidina, conforme divulgado na Patente U.S. No. 2003/0055080.

Numa modalidade da presente invenção, o broncodilatador é formoterol. O nome químico do formoterol  
15 é *N*-[2-hidróxi-5-[(1)-1-hidróxi-2-[[ (1)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenil]-formamida. A preparação do formoterol é descrita, por exemplo, no documento de patente WO 92/05147. Conforme é evidente do exposto acima, o termo formoterol é idealizado de incluir todos os sais  
20 farmaceuticamente aceitáveis do mesmo. Em um aspecto dessa modalidade, o broncodilatador é fumarato de formoterol, por exemplo, fumarato de formoterol diidratado.

Conforme enfatizado acima, deverá ser entendido que a presente invenção inclui o uso de todos os isômeros  
25 ópticos de formoterol e misturas dos mesmos, incluindo os racematos. Assim, por exemplo, o termo formoterol inclui os compostos de *N*-[2-hidróxi-5-[(1*R*)-1-hidróxi-2-[[ (1*R*)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenil]-formamida, *N*-[2-

hidróxi-5-[(1S)-1-hidróxi-2-[[ (1S)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenil]-formamida ou uma mistura de tais enantiômeros, incluindo um racemato.

Numa adicional modalidade da presente invenção, o broncodilatador é indacaterol. Conforme é evidente do exposto acima, o termo indacaterol é idealizado de incluir todos os sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, incluindo, por exemplo, maleato de indacaterol e cloridrato de indacaterol.

O composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo (primeiro ingrediente ativo), o glicocorticosteroide (segundo ingrediente ativo) e, opcionalmente, o broncodilatador (terceiro ingrediente ativo) da presente invenção podem ser administrados simultaneamente, seqüencialmente ou separadamente para o tratamento de doenças respiratórias. O termo "seqüencialmente" tem o significado de que os ingredientes ativos são administrados em qualquer ordem, um imediatamente após o outro. Eles ainda devem apresentar o efeito desejado se forem administrados separadamente, mas, quando administrados dessa maneira, são geralmente administrados com um intervalo de menos de 4 horas, mais convenientemente, de menos de 2 horas, mais ainda conveniente, de menos de 30 minutos e ainda de forma mais conveniente, de menos de 10 minutos.

Os ingredientes ativos da presente invenção podem ser administrados através de administração oral ou parenteral (por exemplo, pela rota intravenosa, subcutânea,

intramuscular ou intraarticular), usando formas de dosagem sistêmicas convencionais, tais como, comprimidos, cápsulas, pós, soluções ou suspensões aquosas ou oleosas, emulsões e soluções ou suspensões aquosas ou oleosas injetáveis  
5 estéreis. Os ingredientes ativos podem também ser administrados topicamente (ao pulmão e/ou às vias aéreas) na forma de soluções, suspensões, aerossóis e formulações de pó seco. Essas formas de dosagem irão normalmente incluir um ou mais ingredientes farmacêuticamente  
10 aceitáveis, os quais podem ser selecionados, por exemplo, de adjuvantes, veículos, aglutinantes, lubrificantes, diluentes, agentes de estabilização, agentes de tamponamento, agentes emulsificantes, agentes reguladores de viscosidade, tensoativos, conservantes, aromatizantes e  
15 corantes. Como é do conhecimento dos especialistas versados na técnica, o método de administração mais apropriado dos ingredientes ativos depende de um determinado número de fatores.

Numa modalidade da presente invenção, os  
20 ingredientes ativos são administrados através de preparações farmacêuticas separadas.

Assim, em um aspecto, a presente invenção proporciona um kit compreendendo uma preparação de um primeiro ingrediente ativo, o qual é um composto de fórmula  
25 (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e uma preparação de um segundo ingrediente ativo, o qual é um glicocorticosteróide e, opcionalmente, instruções para a administração simultânea, sequencial ou separada das

preparações a um paciente com tal necessidade. O kit pode ainda opcionalmente compreender uma preparação de um terceiro ingrediente ativo, o qual é um broncodilatador.

5        Numa outra modalidade, os ingredientes ativos podem ser administrados através de uma única composição farmacêutica. Portanto, a presente invenção proporciona ainda uma composição farmacêutica, a qual compreende uma mistura de um primeiro ingrediente ativo, que é o composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do  
10        mesmo, e um segundo ingrediente ativo, que é um glicocorticosteróide. A composição farmacêutica pode ainda opcionalmente compreender um terceiro ingrediente ativo, que é um broncodilatador. A presente invenção também proporciona um processo para a preparação de uma composição  
15        farmacêutica, cujo processo compreende a mistura do primeiro ingrediente ativo com o segundo ingrediente ativo e, opcionalmente, com o terceiro ingrediente ativo.

      As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser preparadas mediante mistura dos primeiro e  
20        segundo ingredientes ativos com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitáveis e, opcionalmente, ainda com a mistura com o terceiro ingrediente ativo. Portanto, em um adicional aspecto da presente invenção, é proporcionado um processo para a preparação de uma  
25        composição farmacêutica, cujo processo compreende a mistura de um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo com um glicocorticosteróide e um

adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitáveis e, opcionalmente, ainda com um broncodilatador.

Deverá ser entendido que a dose terapêutica de cada ingrediente ativo administrado em conformidade com a presente invenção irá variar, dependendo do particular ingrediente ativo empregado, do modo pelo qual o ingrediente ativo deve ser administrado e do condicionamento médico ou distúrbio a ser tratado.

Numa modalidade da presente invenção, o primeiro, segundo (e, quando presente, o terceiro) ingredientes ativos da presente invenção são individualmente administrados através de inalação. Nesse aspecto, os ingredientes ativos são inalados simultaneamente, seqüencialmente ou separadamente.

Na presente descrição, a quantidade usada dos ingredientes ativos se refere a doses unitárias, a menos que seja definido explicitamente em contrário.

Quando administrada através de inalação, a dose do primeiro ingrediente ativo (composto de fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo) irá geralmente se situar na faixa de 0,1 µg a 10000 µg, 0,1 a 5000 µg, 0,1 a 1000 µg, 0,1 a 500 µg, 0,1 a 200 µg, 0,1 a 100 µg, 0,1 a 50 µg, 5 µg a 5000 µg, 5 a 1000 µg, 5 a 500 µg, 5 a 200 µg, 5 a 100 µg, 5 a 50 µg, 10 a 5000 µg, 10 a 1000 µg, 10 a 500 µg, 10 a 200 µg, 10 a 100 µg, 10 a 50 µg, 20 a 5000 µg, 20 a 1000 µg, 20 a 500 µg, 20 a 200 µg, 20 a 100 µg, 20 a 50 µg, 50 a 5000 µg, 50 a 1000 µg, 50 a 500 µg, 50 a 200 µg, 50 a 100 µg, 100 a 5000 µg, 100 a 1000 µg ou 100 a 500 µg.

O primeiro ingrediente ativo (composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) pode ser também administrado oralmente. A administração oral do antagonista do receptor CCR1 pode, por exemplo, ser usada em um produto farmacêutico ou kit, em que o(s) outro(s) ingrediente(s) ativo(s) é/são administrado(s) através de inalação.

Quando administrada através de inalação, a dose do segundo ingrediente ativo (glicocorticosteróide) será geralmente na faixa de 0,1 micrograma ( $\mu\text{g}$ ) a 1000  $\mu\text{g}$ , 0,1 a 500  $\mu\text{g}$ , 0,1 a 200  $\mu\text{g}$ , 0,1 a 100  $\mu\text{g}$ , 0,1 a 50  $\mu\text{g}$ , 0,1 a 5  $\mu\text{g}$ , 5 a 1000  $\mu\text{g}$ , 5 a 500  $\mu\text{g}$ , 5 a 200  $\mu\text{g}$ , 5 a 50  $\mu\text{g}$ , 5 a 10  $\mu\text{g}$ , 10 a 1000  $\mu\text{g}$ , 10 a 500  $\mu\text{g}$ , 10 a 200  $\mu\text{g}$ , 10 a 100  $\mu\text{g}$ , 10 a 50  $\mu\text{g}$ , 20 a 1000  $\mu\text{g}$ , 20 a 500  $\mu\text{g}$ , 20 a 200  $\mu\text{g}$ , 20 a 100  $\mu\text{g}$ , 20 a 50  $\mu\text{g}$ , 50 a 1000  $\mu\text{g}$ , 50 a 500  $\mu\text{g}$ , 50 a 200  $\mu\text{g}$ , 50 a 100  $\mu\text{g}$ , 100 a 1000  $\mu\text{g}$  ou 100 a 500  $\mu\text{g}$ .

Em uma modalidade, a quantidade do primeiro ingrediente ativo usado se situa na faixa de 1  $\mu\text{g}$  a 200  $\mu\text{g}$  e a do segundo ingrediente ativo na faixa de 1  $\mu\text{g}$  a 200  $\mu\text{g}$ .

A proporção molar do segundo ingrediente ativo para o primeiro ingrediente ativo em uma dose pode, tipicamente, ser na faixa de 1:10 a 10:1. Preferivelmente, a proporção se situa na faixa de 1:1 a 10:1, mais preferivelmente, na faixa de 5:1 a 20:1.

Quando presente, o terceiro ingrediente ativo (broncodilatador) pode convenientemente ser administrado através de inalação em uma dose geralmente na faixa de 0,1 a 100  $\mu\text{g}$ , 0,1 a 50  $\mu\text{g}$ , 0,1 a 40  $\mu\text{g}$ , 0,1 a 30  $\mu\text{g}$ , 0,1 a 20

μg, 0,1 a 10 μg, 5 a 100 μg, 5 a 50 μg, 5 a 40 μg, 5 a 30 μg, 5 a 20 μg, 5 a 10 μg, 10 a 100 μg, 10 a 50 μg, 10 a 40 μg, 10 a 30 μg ou 10 a 20 μg. Numa modalidade da presente invenção, a dose do terceiro ingrediente ativo se situa na  
5 faixa de 1 a 30 μg.

As doses dos primeiro e segundo (e, quando presente, o terceiro) ingredientes ativos serão geralmente administradas de 1 a 4 vezes ao dia, convenientemente, uma ou duas vezes ao dia, mais convenientemente, uma vez ao  
10 dia.

Numa modalidade, a presente invenção proporciona um produto farmacêutico que compreende em combinação, um primeiro ingrediente ativo, o qual é um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um  
15 segundo ingrediente ativo, o qual é um glicocorticosteróide e, opcionalmente, um terceiro ingrediente ativo, que é um broncodilatador, onde cada ingrediente ativo é formulado para administração por inalação.

Os ingredientes ativos são convenientemente  
20 administrados por inalação (por exemplo, topicamente aos pulmões e/ou às vias aéreas), na forma de soluções, suspensões, aerossóis ou formulações de pó seco. A administração pode ser por inalação pela rota oral ou pela rota intranasal. Os ingredientes ativos são preferivelmente  
25 adaptados para serem administrados juntos ou individualmente, a partir de um inalador de pó seco, um inalador pressurizado de dose medida ou um nebulizador.

Os ingredientes ativos podem ser usados em mistura com um ou mais aditivos, diluentes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis. Exemplos de adequados diluentes ou veículos incluem lactose (por exemplo, a forma  
5 de monohidrato), dextrano, manitol ou glicose.

Os dispositivos inaladores de dose medida podem ser usados para administrar os ingredientes ativos dispersos em um adequado propelente, com ou sem adicionais excipientes, como, etanol, um tensoativo, um lubrificante,  
10 um antioxidante ou um agente de estabilização. Adequados propelentes incluem os propelentes à base de hidrocarbonetos, clorofluorocarbonos e hidrofluoroalcanos (por exemplo, heptafluoroalcano) ou misturas de tais propelentes. Propelentes preferidos incluem P134a e P227,  
15 cada qual podendo ser usado individualmente ou em combinação com outros propelentes e/ou tensoativos e/ou outros excipientes. As suspensões aquosas nebulizadas ou, preferivelmente, soluções, podem também ser empregadas, com ou sem um adequado ajuste de pH e/ou tonicidade, na forma  
20 de formulações de dose única ou de múltiplas doses.

Os inaladores de pó seco podem ser usados para administrar os ingredientes ativos, individualmente ou em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, nesse caso, como um pó finamente dividido ou como uma  
25 mistura ordenada. O inalador de pó seco pode ser de dose única ou de múltiplas doses e pode utilizar um pó seco ou uma cápsula contendo pó.

Quando os ingredientes ativos são adaptados para serem administrados juntos ou individualmente, através de um nebulizador, eles podem se apresentar na forma de uma suspensão ou solução aquosa nebulizada, com ou sem um  
5 adequado ajuste de pH ou de tonicidade, na forma de um dispositivo de dose única ou de múltiplas doses.

O inalador de dose medida, o nebulizador e os dispositivos inaladores de pó seco são bem conhecidos, existindo uma variedade de tais dispositivos disponíveis.

10        Numa modalidade da presente invenção, o composto de fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, pode ser administrado oralmente e o(s) outro(s) ingrediente(s) ativo(s) administrado(s) por inalação.

      A presente invenção proporciona ainda um produto  
15 farmacêutico, kit ou composição farmacêutica de acordo com a invenção, para uso simultâneo, seqüencial ou separado em terapia.

      A presente invenção proporciona ainda o uso de um produto farmacêutico, kit ou composição farmacêutica de  
20 acordo com a invenção, na fabricação de um medicamento para tratamento de uma doença respiratória, em particular, doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma.

      A presente invenção proporciona ainda um método de tratamento de uma doença respiratória, cujo método  
25 compreende a administração simultânea, seqüencial ou separada de:

(a) uma dose (terapeuticamente efetiva) de um primeiro ingrediente ativo, o qual é um composto de fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;

(b) uma dose (terapeuticamente efetiva) de um segundo  
5 ingrediente ativo, o qual é um glicocorticosteróide; e

(c) uma dose (terapeuticamente efetiva) de um terceiro ingrediente ativo, o qual é um broncodilatador;

a um paciente com necessidade das mesmas.

No contexto da presente descrição, o termo  
10 "terapia" também inclui "profilaxia", a menos que existam indicações específicas em contrário. Os termos "terapêutica" e "terapeuticamente" devem ser considerados de forma similar. A profilaxia é separada de ser particularmente relevante no tratamento de pessoas que  
15 tenham sofrido um primeiro episódio ou, de outro modo, consideradas como em risco crescente do condicionamento médico ou distúrbio em questão. As pessoas em risco de desenvolvimento de um particular condicionamento ou distúrbio, geralmente, incluem aquelas que possuem um  
20 histórico familiar do condicionamento ou distúrbio ou aquelas que foram identificadas por testes genéticos ou selecionadas como sendo particularmente sensíveis ao desenvolvimento do condicionamento ou distúrbio.

A presente invenção será ainda melhor entendida,  
25 ao se fazer referência aos seguintes exemplos ilustrativos, em que:

- a figura 1 mostra os resultados de um experimento de influxo de células em ratos atacados com LPS, usando uma combinação da presente invenção.

#### Métodos Gerais

5 Os espectros de  $^1\text{H}$  NMR foram registrados em um equipamento Varian Unity Inova 400 ou Varian Mercury VX 300 e os dados são cotados na forma de valores delta, dados em partes por milhão (ppm), em relação ao tetrametilsilano (TMS) como padrão interno.

10 O pico central do solvente de clorofórmio- $d$  ( $\delta_{\text{H}}$  7,27 ppm), acetona- $d_6$  ( $\delta_{\text{H}}$  2,05 ppm), ou DMSO- $d_6$  ( $\delta_{\text{H}}$  2,50 ppm) foi usado como padrão interno.

O espectro de massa de baixa resolução e a determinação precisa da massa foram registrados em um  
15 sistema Agilent MSD 1100 de LC-MS, equipado com câmaras de ionização de APCI/ESI.

Todos os solventes e reagentes comerciais utilizados foram de grau de laboratório e foram usados conforme recebidos.

20 As seguintes abreviações foram usadas:

DMSO: sulfóxido de dimetila;

DMF: *N*-dimetilformamida;

THF: tetraidrofurano;

TFA: ácido trifluoroacético.

#### 25 Análises por Difração de Raios X de Pós

As análises por difração de raios X de pós (XRPD) podem ser realizadas em amostras preparadas de acordo com métodos padrões (ver, por exemplo, Editores Giacovazzo et

al., *Fundamentals of Crystallography*, Oxford University Press (1992); Editores Jenkins & Snyder, *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*, John Wiley & Sons, N. York (1996); Editora Bunn, *Chemical Crystallography*, Clarendon Press, Londres (1948); e Editores Klug & Alexander, *X-ray Diffraction Procedures*, John Wiley & Sons, N. York (1974)).

Um padrão de difração de raios X de pó do sal de hemi-fumarato descrito no Exemplo 1 abaixo (na forma anidra), foi obtido conforme descrito abaixo.

Um difratômetro de para-focalização de raios X de pós, tipo Bragg-Brentano, usando radiação de  $\text{CuK}\alpha$  monocromática (45 kV e 40 mA) foi usado para as análises. Os dispositivos óticos continham fendas tipo *soller* e uma fenda de divergência automática. Amostras planas foram preparadas sobre placas de radiação de fundo zero, as quais foram giradas durante as medições. Os dispositivos óticos secundários continham fendas tipo *soller*, uma fenda anti-difusão automática, uma fenda de recepção e um monocromador. O sinal difratado foi detectado com um detector enchido proporcionalmente com xenônio. Os padrões de difração foram coletados entre  $2^\circ \leq 2\theta$  (teta)  $\leq 40^\circ$  em um modo de varredura contínuo com um tamanho de passo de  $0,016^\circ 2\theta$ , a uma velocidade de  $4^\circ 2\theta$  por minuto. Os dados brutos foram armazenados eletronicamente. A avaliação foi realizada em padrões de difração brutos ou retificados.

Um difratômetro Panalytical X'pert PRO MPD  $\theta$ - $\theta$ , em um modo de reflexão, foi usado para as medições acima mencionadas. Um especialista versado na técnica poderá

estabelecer os parâmetros instrumentais para um difratômetro de raios X de pós, de modo que os dados de difração comparáveis aos dados apresentados possam ser coletados.

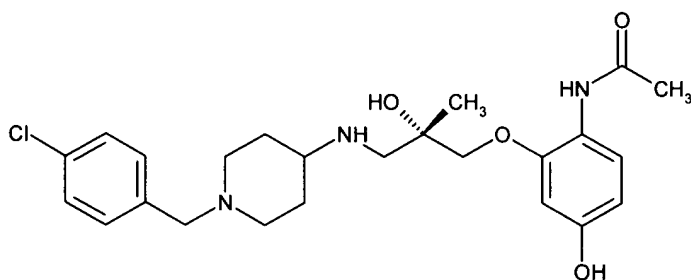
5

### Preparação de Antagonistas do Receptor de Quimocina MIP-1 $\alpha$

#### **Exemplo 1(a)**

***N*-{2-[(*(2S)*-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidróxi-2-metilpropil)óxi]-4-hidroxifenil}acetamida (sal de**  
**hemi-fumarato, 2:1)**

10



A uma solução agitada do composto bruto de *N*-{2-  
 15 [(*(2S)*-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-  
 hidróxi-2-metilpropil)óxi]-4-hidroxifenil}acetamida (24,0  
 g, 36,5 mmol; obtido através de extração em um pH 9,0 do  
 correspondente sal com ácido trifluoroacético, conforme  
 descrito no Exemplo 1 do documento de patente  
 20 WO 03/051839), em metanol (240 mL), foi adicionada uma  
 solução de ácido fumárico (2,13 g, 18,3 mmol) em metanol  
 (55 mL), durante um período de 15 minutos. Foi observado  
 que um precipitado começou a se formar quando cerca de dois  
 terços da solução de ácido fumárico havia sido adicionada.  
 25 Quando toda a solução de ácido fumárico foi adicionada, a

agitação foi interrompida e a mistura reacional foi deixada durante a noite à temperatura ambiente (20°C) em um frasco fechado. O precipitado foi isolado em um funil de filtro, lavado com metanol (34 x 50 mL) e seco a vácuo à  
 5 temperatura de 60°C durante a noite, proporcionando o sal do título na forma de um sólido esbranquiçado (14,0 g, 73%).

<sup>1</sup>H NMR (399,99 MHz, DMSO) δ 8,91 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz,  
 10 2H), 6,50 (s, 1H), 6,42 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,31 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 3,79 (s, *sistema AB fortemente acoplado*, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,88 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 2,82 - 2,72 (m, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,00 - 1,92 (m, 2H), 1,91 - 1,83 (m, 2H), 1,47 - 1,35 (m, 2H), 1,23 (s,  
 15 3H).

APCI-MS: *m/z* 462 [MH<sup>+</sup>].

A estequiometria, base para ácido, de 2:1, foi confirmada pelo ensaio de NMR.

O sal de hemi-fumarato exibe pelo menos os  
 20 seguintes picos característicos de difração por raios X de pó (XRPD) (expressos em graus 2θ) (a margem de erro é consistente com a *United States Pharmacopeia*, capítulo geral sobre difração por raios X (USP941) - ver a *United States Pharmacopeia Convention*; Difração por raios X, Teste  
 25 Geral <941>, *United States Pharmacopeia*, 25<sup>a</sup>. Edição, Rockville, MD: *United States Pharmacopeial Convention*; 2002:2088-2089):

(1) 6,2, 10,7 e 12,5, ou

- (2) 6,2, 10,7 e 18,8, ou
- (3) 6,2, 10,7 e 18,0, ou
- (4) 6,2, 10,7, 12,5, 18,0 e 18,8, ou
- (5) 6,2, 10,7, 12,5, 18,0, 18,8, 19,7 e 19,8,

5

**Exemplo 1(b)**

**Preparação de *N*-{2-[(*(2S)*-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidróxi-2-metilpropil)óxi]-4-hidroxifenil}-acetamida (sal de benzoato (1:1), Formulação A)**

- 10 (a) Soluções quentes de *N*-{2-[(*(2S)*-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidróxi-2-metilpropil)-óxi]-4-hidroxifenil}acetamida (que pode ser preparada pelo processo descrito no documento de patente WO 03/051839; 462 mg, 1,0 mmol) em acetato de etila (10 mL) e ácido benzóico
- 15 (244 mg, 2,0 mmol) em acetato de etila (10 mL) foram misturadas. A mistura resultante foi deixada resfriar para a temperatura ambiente (20°C) em um frasco fechado. Um precipitado branco foi formado sem qualquer turbidez. Após permanecer à temperatura ambiente durante a noite, o
- 20 precipitado obtido foi lavado com acetato de etila (3 x 10 mL) e seco a vácuo, à temperatura de 60°C, durante a noite, proporcionando o sal do título na forma de um sólido esbranquiçado (506 mg, 86%). O sal continha traços de acetato de etila.
- 25 <sup>1</sup>H NMR (399,99 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>) δ 8,77 (s, 1H), 8,07 - 8,04 (m, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 4H), 6,52 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,40 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 3,97 (d, *J* =

9,3 Hz, 1H), 3,89 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,29 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1H), 2,94 (d,  $J = 12,2$  Hz, 1H), 2,91 - 2,77 (m, 3H), 2,09 - 2,00 (m, 4H), 1,98 (s, 3H), 1,72 - 1,59 (m, 2H), 1,30 (s, 3H);

5 APCI-MS:  $m/z$  462 [MH<sup>+</sup>].

A estequiometria, base para ácido, de 1:1, foi confirmada pelo ensaio de NMR.

Quantidades adicionais do sal do título foram preparadas pelo método seguinte:

10 (b) Soluções quentes de *N*-{2-[[[(2*S*)-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidróxi-2-metilpropil)-óxi]-4-hidroxifenil]acetamida (4,0 g, 8,65 mmol) em acetato de etila (75 mL) e ácido benzóico (1,16 g, 9,5 mmol) em acetato de etila (75 mL) foram misturadas. Quando a mistura  
15 resultante foi resfriada para a temperatura ambiente (20°C), a mesma foi semeada com uma partícula do sal do título obtido em (a) acima e foi deixada durante a noite em um frasco fechado. O precipitado obtido foi lavado com acetato de etila (3 x 10 mL) e seco a vácuo, à temperatura  
20 de 60°C, durante a noite, proporcionando o sal do título na forma de um sólido esbranquiçado (4,41 g, 87%). O sal continha traços de acetato de etila.

O sal da Formulação A de benzoato exhibe pelo menos os seguintes picos característicos de difração por raios X de pó (XRPD) (expressos em graus 2 $\theta$ ) (a margem de erro é  
25 consistente com a *United States Pharmacopeia*, capítulo geral sobre difração por raios X (USP941) - ver a *United States Pharmacopeia Convention*; Difração por raios X, Teste

Geral <941>, *United States Pharmacopeia*, 25<sup>a</sup>. Edição, Rockville, MD: *United States Pharmacopeial Convention*; 2002:2088-2089):

- (1) 6,1, 10,7 e 19,3, ou
- 5 (2) 6,1, 12,2 e 14,1, ou
- (3) 6,1, 10,7, 12,2, 14,1, 18,1 e 19,3, ou
- (4) 6,1, 10,7, 12,2, 14,1, 15,7, 18,1 e 19,3, ou
- (5) 6,1, 10,7, 12,2, 14,1, 15,1 e 19,3, ou
- (6) 6,1, 10,7, 12,2, 14,1, 15,1, 15,7, 18,1 e 19,3, ou
- 10 (7) 6,1, 10,7, 12,2, 14,1, 15,1, 15,7, 18,1, 19,3, 21,2 e 24,6.

**Preparação de N-{2-[(2S)-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidróxi-2-metilpropil)óxi]-4-hidroxifenil}-**

**15 acetamida (sal de benzoato (1:1), Formulação B)**

- (a) O sal de benzoato preparado pelo método do Exemplo 1(b) (Formulação A, 10 a 15 mg) foi colocado em um recipiente de teste de Calorimetria por Difusão Diferencial (com uma tampa dobrada), usando uma velocidade de aquecimento de
- 20 5°K.min<sup>-1</sup>, aquecendo até alcançar uma temperatura de 155°C. Uma vez o sal tenha se fundido (uma temperatura de fusão inicial de 146,5°C foi registrada sob as condições de processamento usadas), a amostra fundida foi resfriada a uma velocidade de 5°K.min<sup>-1</sup> para a temperatura ambiente
- 25 (20°C). Depois, o mesmo recipiente foi novamente aquecido usando uma velocidade de aquecimento de 5°K.min<sup>-1</sup>, até ser alcançada a temperatura de 151°C e a varredura registrou uma isoterma na temperatura de 148°C durante um período de

10 minutos. O recipiente foi depois rapidamente resfriado para a temperatura ambiente, resultando na formação de cristais, os quais foram subsequentelemente confirmados por meio de difração de raios X de pó (XRPD), como sendo uma  
5 nova forma física do sal de benzoato de *N*-{2-[(*(2S)*-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidróxi-2-metilpropil)-óxi]-4-hidroxifenil}acetamida (Formulação B). Alguma quantidade de sal de benzoato amorfo pode ser formada como um subproduto do processo.

10 (b) O sal da Formulação B descrito em (a) acima foi também preparado mediante dissolução em um frasco, de 20% em peso de uma amostra do sal de benzoato preparada pelo método do Exemplo 1(b) (Formulação A), em um solvente, tal como, metanol (>20 mg/mL), etanol (>20 mg/mL), *n*-propanol (>20  
15 mg/mL), isopropanol (8,5 mg/mL) ou acetona (9,6 mg/mL). Os números entre parênteses indicam a solubilidade estimada do sal nesses solventes. O frasco foi depois lacrado e a suspensão foi homogeneizada à temperatura ambiente (20°C), usando um ímã. A agitação e temperatura foram mantidas por  
20 um período de pelo menos 7 dias, após o que, uma amostra do material obtido foi seca e testada por XRPD. O ensaio de XRPD confirmou que a transformação da Formulação A para a Formulação B havia sido completada.

(c) O sal da Formulação B descrito em (a) acima foi também  
25 preparado mediante dissolução do sal de benzoato preparado pelo método do Exemplo 1(b) (Formulação A) (22,0 g, 37,7 mmol) e ácido benzóico (0,46 g, 3,8 mmol) em 2-propanol quente (190 mL), em um frasco de base redonda,

proporcionando uma solução avermelhada. O frasco foi submetido à rotação usando um dispositivo Rotavapor, em um banho de água à temperatura de 40°C, até a solução ser resfriada para uma temperatura abaixo de 40°C, após o que  
5 foi feita uma semeadura com alguns cristais do sal da Formulação B. O banho de água foi deixado resfriar lentamente para a temperatura ambiente durante a noite, enquanto o frasco foi submetido à rotação e a mistura foi semeada ocasionalmente com alguns cristais do sal da  
10 Formulação B. Um precipitado de cor rosa que se formou foi isolado por meio de sucção, lavado com 2-propanol (2 x 50 mL) e seco a vácuo, à temperatura de 100°C, por 20 horas, proporcionando o sal do título (confirmado pelo método de XRPD), na forma de um sólido de cor rosa claro (18,5 g,  
15 84%). O sal continha traços de 2-propanol.

<sup>1</sup>H NMR (299,95 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,87 (s, 1H), 7,96 - 7,91 (m, 2H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 7,49 - 7,47 (m, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,39 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 8,5, 2,5  
20 Hz, 1H), 3,78 - 3,72 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,79 - 2,66 (m, 4H), 1,98 (s, 3H), 1,97 - 1,88 (m, 2H), 1,85 - 1,76 (m, 2H), 1,41 - 1,25 (m, 2H), 1,19 (s, 3H);

APCI-MS: *m/z* 462 [MH<sup>+</sup>].

A estequiometria, base para ácido, de 1:1, foi  
25 confirmada pelo ensaio de NMR.

O sal de benzoato da Formulação B exibe pelo menos os seguintes picos característicos de difração por raios X de pó (XRPD) (expressos em graus 2θ) (a margem de

erro é consistente com a *United States Pharmacopeia*, capítulo geral sobre difração por raios X (USP941) - ver a *United States Pharmacopeia Convention*; Difração por raios X, Teste Geral <941>, *United States Pharmacopeia*, 25<sup>a</sup>.

5 Edição, Rockville, MD: *United States Pharmacopeial Convention*; 2002:2088-2089):

(1) 6,5, 9,3 e 10,5, ou

(2) 6,5, 9,3, 17,6 e 17,8, ou

(3) 6,5, 9,3, 10,5,12,0 e 12,4, ou

10 (4) 6,5, 9,3, 10,5, 12,0, 12,4, 13,0, 13,6, 15,5, 17,6 e 17,8, ou

(5) 6,5, 13,0 e 20,2, ou

(6) 6,5, 9,3, 10,5, 12,0, 12,4, 13,0, 13,6, 15,5, 17,6, 17,8 e 19,2, ou

15 (7) 6,5, 9,3, 10,5, 12,0, 12,4, 13,0, 13,6, 15,5, 17,6, 17,8, 19,2, 20,2, 22,8 e 26,0, ou

(8) 6,5, 9,3, 10,5, 12,0, 12,4, 13,0, 13,6, 15,5, 17,6, 17,8, 19,2, 20,2, 22,8, 24,2, 26,0 e 30,7.

## 20 **Exemplo 1(c)**

**Preparação de N-{2-[(*(2S)*-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidróxi-2-metilpropil)óxi]-4-hidroxifenil}-acetamida (sal de furoato (1:1), Formulação A)**

(a) A uma solução agitada do composto de N-{2-[(*(2S)*-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidróxi-2-metilpropil)óxi]-4-hidroxifenil}acetamida (que pode ser  
25 preparado pelos processos descritos no documento de patente WO 03/051839; 46 mg, 0,1 mmol) e ácido furóico (23 mg, 0,2

mmol) em metanol (0,2 mL) contido em um frasco, foi adicionado éter dietílico (5 mL) e o frasco foi fechado. A mistura resultante foi agitada por 3 dias e um precipitado que se formou foi isolado, lavado com éter dietílico e seco a vácuo, proporcionando um sólido esbranquiçado (38 mg). O sólido continha o sal do título na forma de um material cristalino, juntamente com alguma quantidade de sal amorfo. O sal do título continha traços de éter dietílico.

<sup>1</sup>H NMR (299,946 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,92 (s, 1H), 7,75 - 7,73 (m, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 6,97 - 6,94 (m, 1H), 6,54 (dd, *J* = 3,4, 1,7 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,93 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 2,84 - 2,71 (m, 3H), 2,70 - 2,58 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,96 - 1,83 (m, 4H), 1,51 - 1,34 (m, 2H), 1,22 (s, 3H);

APCI-MS: *m/z* 462 [MH<sup>+</sup>].

A estequiometria, base para ácido, de 1:1, foi confirmada pelo ensaio de NMR.

Quantidades adicionais do sal do título foram preparadas pelo seguinte método:

(b) A uma solução do composto de *N*-{2-[[[(2*S*)-3-[[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino]-2-hidróxi-2-metilpropil]-óxi]-4-hidroxifenil}acetamida (230 mg, 0,5 mmol) em metanol (0,5 mL) contido em um frasco, foi adicionado ácido furóico (62 mg, 0,55 mmol) na forma de um sólido. A mistura foi agitada até se obter uma solução. A solução foi diluída com acetato de etila (6 mL), semeada com uma partícula do sal

do título obtido em (a) acima, e deixada durante a noite no frasco fechado. O precipitado obtido foi lavado com acetato de etila e seco a vácuo, à temperatura de 60°C, durante a noite, proporcionando o sal do título na forma de um sólido  
 5 esbranquiçado (200 mg, 70%). O sal do título continha traços de acetato de etila.

<sup>1</sup>H NMR (299,946 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,94 (s, 1H), 7,73 - 7,71 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,94 - 6,91 (m, 1H), 6,52  
 10 (dd, *J* = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,30 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,97 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,87 - 2,61 (m, 4H), 1,98 (s, 3H), 1,96 - 1,85 (m, 4H), 1,53 - 1,38 (m, 2H), 1,23 (s, 3H);  
 15 APCI-MS: *m/z* 462 [MH<sup>+</sup>].

A estequiometria, base para ácido, de 1:1, foi confirmada pelo ensaio de NMR.

O sal de furoato da Formulação A exibe pelo menos os seguintes picos característicos de difração por raios X de pó (XRPD) (expressos em graus 2θ) (a margem de erro é  
 20 consistente com a *United States Pharmacopeia*, capítulo geral sobre difração por raios X (USP941) - ver a *United States Pharmacopeia Convention*; Difração por raios X, Teste Geral <941>, *United States Pharmacopeia*, 25<sup>a</sup>. Edição,  
 25 Rockville, MD: *United States Pharmacopeial Convention*; 2002:2088-2089):

(1) 6,3, 11,0 e 12,7, ou

(2) 6,3, 10,7 e 12,7, ou

(3) 6,3, 11,0, 12,7 e 15,9, ou

(4) 6,3, 10,7, 11,0, 12,7, 13,9, 14,2 e 15,9, ou

(5) 6,3, 10,7, 11,0, 12,7, 15,9, 17,7, 19,1, 19,7 e 25,5,  
ou

5 (6) 6,3, 10,7, 11,0, 12,7, 13,9, 14,2, 15,9, 17,7, 19,1,  
19,7, 19,9, 21,6 e 25,5,

**Preparação de *N*-{2-[(*(2S)*-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidróxi-2-metilpropil)óxi]-4-hidroxifenil}-**

10 **acetamida (sal de furoato (1:1), Formulação B)**

(a) A Formulação B foi preparada mediante dissolução em um frasco, de 20% em peso de uma amostra do sal de furoato, preparada pelo método do Exemplo 1(b) (Formulação A), em um solvente, tal como, etanol (16 mg/mL) ou 2-butanol (8  
15 mg/mL). Os números entre parênteses indicam a solubilidade estimada do sal nesses solventes. O frasco foi depois lacrado e a suspensão foi homogeneizada à temperatura ambiente (20°C), usando um ímã. A agitação e temperatura foram mantidas por um período de pelo menos 7 dias, após o  
20 que, uma amostra do material obtido foi seca e testada por XRPD. O ensaio de XRPD confirmou que a transformação da Formulação A para a Formulação B havia sido completada.

Quantidades adicionais do sal do título foram preparadas pelo seguinte método:

25 (b) Soluções de *N*-{2-[(*(2S)*-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidróxi-2-metilpropil)óxi]-4-hidroxifenil}-acetamida (46 mg, 0,10 mmol) em 2-butanol (0,5 mL) e ácido furóico (12,5 mg, 0,11 mmol) em 2-butanol (0,5 mL) foram

misturadas e semeadas com alguns cristais da Formulação B. A mistura foi disposta em um frasco fechado, à temperatura ambiente, durante 3 dias. O precipitado obtido foi lavado com 2-butanol e seco a vácuo, à temperatura de 60°C, durante a noite, proporcionando o sal do título na forma de um sólido esbranquiçado. O sal continha traços de 2-butanol.

A identidade e estequiometria, base para ácido, de 1:1, foi confirmada pelo ensaio de NMR.

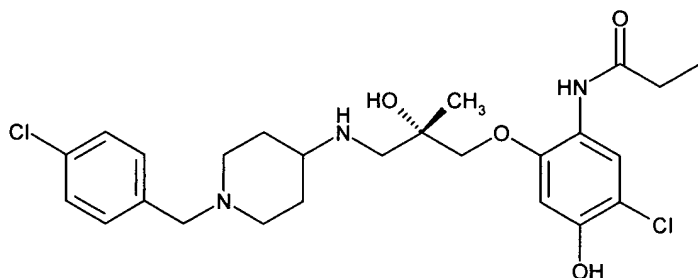
O sal de furoato da Formulação B exhibe pelo menos os seguintes picos característicos de difração por raios X de pó (XRPD) (expressos em graus  $2\theta$ ) (a margem de erro é consistente com a *United States Pharmacopeia*, capítulo geral sobre difração por raios X (USP941) - ver a *United States Pharmacopeia Convention*; Difração por raios X, Teste Geral <941>, *United States Pharmacopeia*, 25<sup>a</sup>. Edição, Rockville, MD: *United States Pharmacopeial Convention*; 2002:2088-2089):

- (1) 6,7, 11,0 e 13,4, ou
- (2) 6,7, 10,4, 11,0 e 13,4, ou
- (3) 6,7, 10,4, 12,4, 13,4 e 13,7, ou
- (4) 6,7, 10,4, 13,4 e 20,9, ou
- (5) 6,7, 10,4, 11,0, 12,4, 13,4, 13,7, 15,6, 16,0 e 17,6, ou
- (6) 6,7, 10,4, 11,0, 12,4, 13,4, 13,7, 15,6, 16,0, 16,1, 17,6, 18,0, 18,6, 18,9, 20,1, 20,9 e 23,4.

**Exemplo 2**

**Di-trifluoroacetato de N-{5-Cloro-2-[(*(2S)*-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidróxi-2-metilpropil)-óxi]-4-hidroxifenil} propanamida**

5



(i) N-(2-hidróxi-4-metoxifenil)propanamida

A uma solução resfriada em gelo de 2-hidróxi-4-metoxianilina.HCl (600 mg, 3,4 mmol) e trietilamina (3 equiv.) em diclorometano (25 mL), foi adicionado anidrido propiônico (1,1 equiv.) na forma de gotas. A solução foi deixada à temperatura ambiente durante 5 horas. A reação foi resfriada rapidamente com água, as camadas separadas e a fase orgânica extraída com NaOH aquoso 1N (3 x 25 mL). O pH da fase aquosa foi ajustado com HCl concentrado para 5,0 e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 25 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e removida a vácuo, proporcionando o composto do subtítulo na forma de um sólido marrom (555 mg, 83%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ - $d_6$ )  $\delta$  7,04 (b), 6,83 (d,  $J$  = 8,4, 1H), 6,58 (d,  $J$  = 2,8, 1H), 6,43 (dd,  $J_1$  = 8,4,  $J_2$  = 2,8, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,49 (q,  $J$  = 7,6, 2H), 1,29 (t,  $J$  = 7,5, 3H); APCI-MS:  $m/z$  196 [ $\text{MH}^+$ ].

(ii) N-(5-Cloro-2-hidróxi-4-metoxifenil)propanamida

A uma solução resfriada em gelo de N-(2-hidróxi-4-metoxifenil)propanamida (500 mg, 2,6 mmol) e cloreto de hidrogênio (1 equiv.) in DMF (5 mL), foi adicionado MCPBA (70%, 1 equiv.) em pequenas porções. A reação foi agitada por mais 5 minutos, após o que foi rapidamente resfriada com NaHCO<sub>3</sub> aquoso 1M (50 mL). A fase aquosa foi lavada com acetato de etila (50 mL). A fase orgânica foi lavada com água (3 x 25 mL), seca e removida a vácuo, proporcionando o composto do subtítulo na forma de um sólido de cor púrpura (408 mg, 71%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) δ 9,68 (b, 1H), 9,12 (b, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,49 (q, J = 7,7, 2H), 1,18 (t, J = 7,5, 3H);

APCI-MS: m/z 229 [M<sup>+</sup>].

(iii) N-(5-Cloro-4-metóxi-2-{[(2S)-metiloxiran-2-il]-metóxi}fenil)propanamida

Uma suspensão de N-(5-cloro-2-hidróxi-4-metoxifenil)propanamida (202 mg, 0,88 mmol), [(2S)-2-metiloxiran-2-il]metil-3-nitrobenzenossulfonato (1 equiv.) e carbonato de cézio (1,2 equiv.) em DMF (4 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. A mistura foi separada com água (50 mL) e acetato de etila (50 mL). A fase orgânica foi lavada com água (2 x 30 mL), seca e removida a vácuo, proporcionando o composto do subtítulo na forma de um sólido esbranquiçado. (249 mg, 95%)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,43 (s, 1H), 7,80 (b, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,42 (q,  $J = 7,6$ , 2H), 1,47 (s, 3H), 1,25 (t,  $J = 7,5$ , 3H);

5 APCI-MS:  $m/z$  299 [ $\text{MH}^+$ ].

(iv) Di-trifluoroacetato de  $N$ -{5-cloro-2-[( $2S$ )-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidróxi-2-metilpropil)-óxi]-4-hidroxifenil}propanamida

10 A uma solução de de 1-(4-clorobenzil)-piperidin-4-il-amina (50 mg, 0,2 mmol) e  $N$ -(5-cloro-4-metóxi-2-[( $2S$ )-metiloxiran-2-il]metóxi}fenil)propanamida (1 equiv.) em acetonitrila (5 mL), foi adicionado perclorato de lítio. A mistura reacional foi submetida ao refluxo por 18 horas.

15 Depois, a mistura reacional foi derramada em uma coluna MEGA BE-SCX (Bond Elut®, 5 g, 20 mL). A coluna foi primeiro lavada com metanol (3 x 10 mL) e subseqüentemente com uma mistura de amônia/metanol (1/20, 3 x 10 mL). As camadas básicas foram agrupadas e o solvente foi removido a vácuo,

20 proporcionando o composto de  $N$ -{5-cloro-2-[( $2S$ )-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidroxipropil)óxi]-4-metoxifenil}propanamida na forma de um óleo marrom claro (100 mg, 86%), o qual foi novamente dissolvido em diclorometano (4 mL). A solução foi resfriada para a

25 temperatura de  $0^\circ\text{C}$  e foi adicionado, em gotas,  $\text{BBr}_3$  1M em diclorometano (1 mL). A reação foi agitada por 18 horas, após o que foi rapidamente resfriada metanol. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC

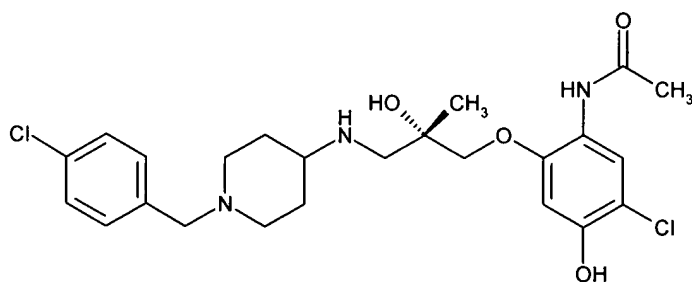
preparatória de fase reversa, usando acetonitrila e água contendo TFA a 0,1% em gradiente, como fase móvel. As frações agrupadas foram secas por congelamento, proporcionando o produto do título na forma de um sólido  
5 branco amorfo (38 mg, 39%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  8,66 (amplo), 8,09 (3, 1H), 7,60 (d,  $J=8,4$ , 4H), 7,47 (d,  $J=8,4$ , 4H), 6,78 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,10-3,93 (m, 2H), 3,70-3,65 (m, 4H), 3,44-2,39 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,52-2,37 (m, 6H), 1,38 (s, 3H), 1,10 (t,  $J=7,5$ , 3H);  
10

APCI-MS:  $m/z$  510 [ $\text{MH}^+$ ].

### Exemplo 3

Di-trifluoroacetato de *N*-(5-Cloro-2-(((2*S*)-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidróxi-2-metilpropil)-óxi]-4-hidroxifenil)acetamida  
15



20 A síntese é análoga à descrita para o Exemplo 2, porém, o composto de 2-hidróxi-4-metoxianilina.HCl é reagido com anidrido acético (1,1 equiv.).

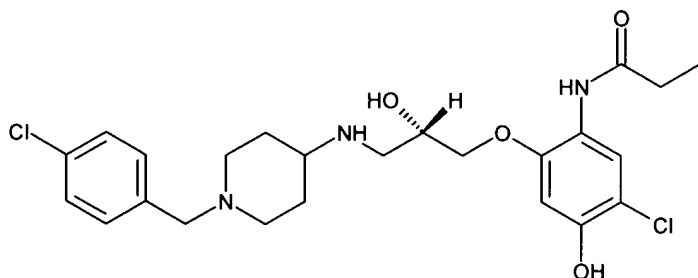
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  8,77 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,61 (d,  $J=8,2$  Hz, 2H), 7,47 (d,  $J=8,6$  Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,08 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H), 3,94 (d,  
25



**Exemplo 5**

**Di-trifluoroacetato de N-{5-cloro-2-[(*(2S)*-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidroxi]propil)óxi]-4-hidroxifenil}propanamida**

5



A síntese é análoga à descrita para o Exemplo 2, porém, o composto de N-(5-cloro-2-hidróxi-4-metoxifenil)-  
10 acetamida é reagido com nosilato de S-(+)-glicidila (1 equiv.).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,05 (amplo), 9,78 (amplo), 9,79 (amplo), 9,00 (amplo), 8,88 (amplo), 7,79 (m, 1H), 7,62-7,50 (m, 4H), 6,63 (s, 1H), 5,98 (amplo), 4,29 (m,  
15 2H), 4,16 (m, 1H), 3,95-3,88 (m, 2H), 3,41-2,97 (m, 7H), 2,35-2,22 (m, 4H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,07 (m, 3H);

APCI-MS: m/z 496 [MH<sup>+</sup>].

**Ensaio de Ligação de CCR1 Humano****Membranas**

20 Células HEK293, de ECACC, que expressam de forma estável o CCR1 recombinante humano (HEK-CCR1), foram usadas para preparar as membranas de célula contendo CCR1. As membranas foram armazenadas à temperatura de -70°C. A

concentração das membranas de cada lote foi ajustada para uma ligação específica de 10%, de [ $^{125}$ I] MIP-1 $\alpha$  33 pM.

### **Ensaio de Ligação**

100  $\mu$ L de membranas de HEK-CCR1 diluídas em um  
 5 tampão de ensaio de pH 7,4 (NaCl 137 mM (Merck, Cat. No. 1.06404), Glicose 5,7 mM (Sigma, Cat. No. G5400), KCl 2,7 mM (Sigma, Cat. No. P-9333), NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.x.H<sub>2</sub>O 0,36 mM (Merck, Cat. No. 1,06346), HEPES 10 mM (Sigma, Cat. No. H3375), Gelatina 0,1% (peso/volume) (Sigma, Cat. No. G2625)) com a  
 10 adição de 17500 unidades/L Bacitracin (Sigma, Cat. No. B1025) foram adicionadas a cada poço da placa de filtro de 96 poços (0,45  $\mu$ m, opaca, Millipore, Cat. No. MHVB N4550). 12  $\mu$ L do composto no tampão de ensaio, contendo DMSO a 10%, foram adicionados para proporcionar concentrações finais do  
 15 composto de  $1 \times 10^{-5,5}$  –  $1 \times 10^{-9,5}$  M. Em seguida, 12  $\mu$ l de MIP-1 $\alpha$  recombinante humano frio (270-LD-050, R&D Systems, Oxford, UK), concentração final de 10 nM no tampão de ensaio, suplementado com DMSO a 10%, foram incluídos em certos poços (sem o composto) como controle de ligação não-  
 20 específico (NSB). Depois, foram adicionados 12  $\mu$ l de tampão de ensaio com DMSO a 10% a certos poços (sem o composto) para detectar a ligação máxima (B0).

12  $\mu$ L de [ $^{125}$ I]MIP-1 $\alpha$ , diluídos no tampão de ensaio numa concentração final nos poços de 33 pM, foram  
 25 adicionados a todos os poços. As placas com tampas foram depois incubadas durante 1 hora e meia, à temperatura ambiente. Após a incubação, os poços foram esvaziados por meio de filtração a vácuo (sistema da MultiScreen Resist

Vacuum Manifold, Millipore) e lavados uma vez com 200 µl do tampão de ensaio. Depois da lavagem, todos os poços receberam uma adição de 50 µL de fluido de cintilação (OptiPhase "Supermix", Wallac Oy, Turko, Finlândia). O

5  $[^{125}\text{I}]\text{MIP-1}\alpha$  ligado foi medido usando um contador Wallac Trilux 1450 MicroBeta. Ajuste das aberturas: Baixa 5; Alta 1020, contagem de 1 minuto/poço.

#### **Cálculo do Percentual de Deslocamento e de $\text{IC}_{50}$**

A seguinte equação foi usada para calcular o

10 percentual de deslocamento:

Percentual de deslocamento =  $1 - ((\text{cpm de teste} - \text{cpm de NSB}) / (\text{cpm de B0} - \text{cpm de NSB}))$ , onde:

- cpm de teste = cpm média em poços em duplicata, com membranas e composto e cpm de  $[^{125}\text{I}]\text{MIP-1}\alpha$ ;
- 15 - NSB = cpm média em poços com membranas e MIP-1 $\alpha$  e cpm de  $[^{125}\text{I}]\text{MIP-1}\alpha$  (ligação não-específica);
- B0 = cpm média em poços com membranas e tampão de ensaio e  $[^{125}\text{I}]\text{MIP-1}\alpha$  (ligação máxima).

A concentração molar do composto produzindo

20 deslocamento de 50% ( $\text{IC}_{50}$ ) foi derivada usando o programa XLfit baseado em Excel (version 2.0.9) para adaptar os dados a uma função logística de 4 parâmetros.

Todos os compostos dos Exemplos 1 a 5 apresentaram valores de  $\text{IC}_{50}$  inferiores a 20 nM.

#### **25 Experimento de Influxo de Células Inflamatórias em Ratos Atacados com LPS**

O efeito de um antagonista do receptor CCR1, o sal de hemi-fumarato de (N-{2-[(2S)-3-{[1-(4-clorobenzil)-

piperidin-4-il]amino}-2-hidróxi-2-metilpropil)óxi]-4-hidroxifenil}acetamida (2:1), aqui referido como Composto A) e budesonida, e sua combinação com relação ao influxo de células inflamatórias foi testado mediante monitoramento do efeito sobre o número total de células no fluido de lavagem broncoalveolar (BAL) de ratos atacados pela via intra-traqueal (i.t.) com lipopolissacarídeo (LPS) [N = 10 ratos por grupo de tratamento].

### **Metodologia**

10 *Instilação de LPS:* Os ratos foram anestesiados com Efrane e colocados deitados de costas, cabeça para cima, sobre um painel inclinado de 30°. LPS (Lipopolissacarídeo B. de E.coli 026:B6) (2,5 µg/mL), dissolvido em uma solução salina (NaCl 0,9%), ou apenas solução salina (controle negativo) em um volume de 200 µl foi administrado pela via intra-traqueal (i.t.), usando uma cânula de metal modificada. Os ratos permaneceram nessa posição até recuperarem a consciência.

*Preparação de soluções:* A budesonida homogeneizada foi dissolvida em etanol e depois misturada com uma solução de NaCl 0,9%, proporcionando uma concentração final de 0,002 mg de budesonida/mL. O Composto A foi dissolvido na solução de NaCl 0,9% para obter uma concentração final de 0,034 mg do Composto A. As formulações misturadas contendo Budesonida/Composto A foram feitas mediante dissolução do Composto A nas suspensões de budesonida, proporcionando uma

concentração final de 0,034 mg do Composto A/mL e 0,002 mg de budesonida/mL.

*Tratamentos:* Os animais foram instilados pela via intratraqueal com soluções (1 mL/kg) de budesonida/Composto A  
5 (0,002/0,034 mg/kg) ou somente de budesonida (0,002 mg/kg) ou somente do Composto A (0,34 mg/kg) ou com solução salina (animais com controle negativo e positivo). Os tratamentos foram realizados sob anestesia fraca (Efrane) para garantir que a solução alcançasse os pulmões. As drogas foram  
10 administradas 30 minutos antes da instilação do LPS.

*Término:* Quatro horas depois do ataque com o LPS, os ratos foram injetados pela via intraperitoneal com a mistura (0,3 mL) de pentobarbital (60 mg/mL, Apoteksbolaget, Suécia) e PBS (1:1) por 1 - 2 minutos.

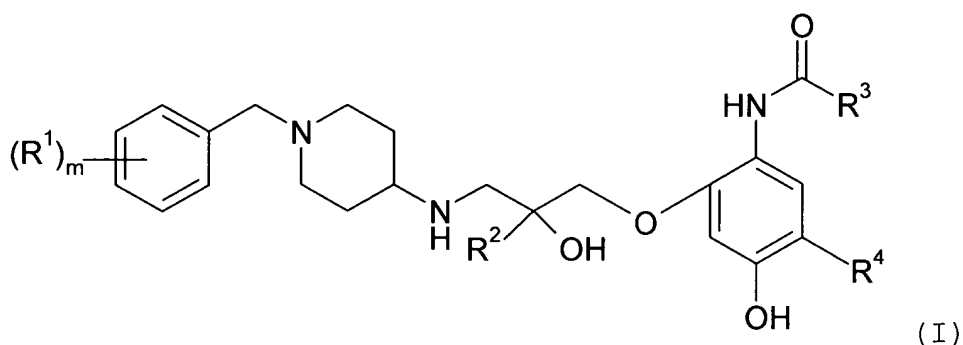
15 *Lavagem Broncoalveolar (BAL):* Após o término, a BAL foi realizada duas vezes com PBS. O fluido da BAL foi centrifugado e o grânulo celular foi novamente suspenso em PBS. O número total de células da BAL foi contado em um contador de células SYSMEX.

20 Os resultados do experimento são mostrados na Figura 1. Na Figura 1, ratos "salina/salina" representam os ratos de controle negativo tratados com solução salina e atacados com solução salina. Animais "salina/LPS" representam os ratos de controle positivo tratados com  
25 solução salina e atacados com LPS. Os três grupos restantes foram todos tratados com as drogas especificadas e atacados com LPS.

## REIVINDICAÇÕES

1. Produto farmacêutico, **caracterizado** pelo fato de compreender em combinação:

- 5 (a) um primeiro ingrediente ativo, o qual é um composto de fórmula geral (I):



em que:

- 10 -  $m$  é 0, 1 ou 2;  
 - cada  $R^1$ , independentemente, representa halogênio ou ciano;  
 -  $R^2$  representa um átomo de hidrogênio ou metila;  
 -  $R^3$  representa o grupo  $C_1-C_4$  alquila; e  
 15 -  $R^4$  representa hidrogênio ou halogênio;  
 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e  
 (b) um segundo ingrediente ativo que é um glicocorticosteróide.

2. Produto, de acordo com a reivindicação 1,  
 20 **caracterizado** pelo fato de que  $R^1$  é halogênio.

3. Produto, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que  $R^4$  é hidrogênio ou cloro.

4. Produto, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que  $R^4$  é hidrogênio.

5. Produto, de acordo com quaisquer reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de que  $R^3$  é metila ou etila.

6. Produto, de acordo com quaisquer reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de que o primeiro ingrediente ativo é selecionado de:

-  $N\{2-[(2S)-3-\{[1-(4\text{-clorobenzil})\text{piperidin-4-il}]\text{amino}\}-2\text{-hidróxi-2-metilpropil})\text{óxi}]-4\text{-hidroxifenil}\}\text{acetamida};$

-  $N\{5\text{-Cloro-2-}[(2S)-3-\{[1-(4\text{-clorobenzil})\text{piperidin-4-il}]\text{amino}\}-2\text{-hidróxi-2-metilpropil})\text{óxi}]-4\text{-hidroxifenil}\}\text{-acetamida};$

-  $N\{5\text{-Cloro-2-}[(2S)-3-\{[1-(4\text{-clorobenzil})\text{piperidin-4-il}]\text{amino}\}-2\text{-hidroxipropil})\text{óxi}]-4\text{-hidroxifenil}\}\text{-acetamida};$

-  $N\{5\text{-Cloro-2-}[(2S)-3-\{[1-(4\text{-clorobenzil})\text{piperidin-4-il}]\text{amino}\}-2\text{-hidroxipropil})\text{óxi}]-4\text{-hidroxifenil}\}\text{-propanamida};$   
ou

-  $N\{5\text{-Cloro-2-}[(2S)-3-\{[1-(4\text{-clorobenzil})\text{piperidin-4-il}]\text{amino}\}-2\text{-hidróxi-2-metilpropil})\text{óxi}]-4\text{-hidroxifenil}\}\text{-propanamida};$

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

7. Produto, de acordo com quaisquer reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de que o primeiro ingrediente ativo é um sal selecionado de benzoato, furoato ou hemi-fumarato de  $N\{2-[(2S)-3-\{[1-(4\text{-clorobenzil})\text{piperidin-4-il}]\text{amino}\}-2\text{-hidróxi-2-metilpropil})\text{-óxi}]-4\text{-hidroxifenil}\}\text{acetamida}.$

8. Produto, de acordo com quaisquer reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de que o glicocorticosteróide é budesonida.

9. Produto, de acordo com quaisquer  
5 reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de compreender ainda um terceiro ingrediente ativo que é um broncodilatador.

10. Produto, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que o terceiro ingrediente ativo  
10 é um agonista  $\beta_2$ .

11. Produto, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que o terceiro ingrediente ativo é selecionado de formoterol ou indacaterol.

12. Produto, de acordo com a reivindicação 11,  
15 **caracterizado** pelo fato de que o terceiro ingrediente ativo é formoterol.

13. Produto, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pelo fato de que o terceiro ingrediente ativo é fumarato de formoterol diidratado.

20 14. Produto, de acordo com quaisquer das reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de se apresentar numa forma adequada para administração por inalação.

15. Produto, de acordo com quaisquer das  
25 reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de que o dito produto se destina ao uso em terapia.

16. Uso de um produto de acordo com quaisquer das reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de que o

dito uso se faz na fabricação de um medicamento para tratamento de uma doença respiratória.

17. Uso, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que a doença respiratória é a  
5 doença pulmonar obstrutiva crônica.

18. Uso, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que a doença respiratória é asma.

19. Método de tratamento de uma doença  
10 respiratória, **caracterizado** pelo fato de que o dito método compreende a administração simultânea, sequencial ou separada de:

(a) uma dose (terapeuticamente efetiva) de um primeiro ingrediente ativo, o qual é um composto de fórmula (I)  
15 conforme definido em quaisquer das reivindicações 1 a 7, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo;

(b) uma dose (terapeuticamente efetiva) de um segundo ingrediente ativo, o qual é um glicocorticosteróide; e

(c) uma dose (terapeuticamente efetiva) de um terceiro  
20 ingrediente ativo, o qual é um broncodilatador;  
a um paciente com necessidade das mesmas.

20. Kit, **caracterizado** pelo fato de compreender uma preparação de um primeiro ingrediente ativo, que é um composto de fórmula (I) conforme definido em quaisquer das  
25 reivindicações 1 a 7, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e uma preparação de um segundo ingrediente ativo que é um glicocorticosteróide e, opcionalmente, instruções

para a administração simultânea, seqüencial ou separada das preparações a um paciente com tal necessidade.

21. Kit, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado** pelo fato de que o primeiro ingrediente ativo  
5 é selecionado de:

- N-{2-[(2S)-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidróxi-2-metilpropil)óxi]-4-hidroxifenil}acetamida;

- N-{5-Cloro-2-[(2S)-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidróxi-2-metilpropil)óxi]-4-hidroxifenil}-

10 acetamida;

- N-{5-Cloro-2-[(2S)-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidroxipropil)óxi]-4-hidroxifenil}-acetamida;

- N-{5-Cloro-2-[(2S)-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidroxipropil)óxi]-4-hidroxifenil}-propanamida;

15 ou

- N-{5-Cloro-2-[(2S)-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidróxi-2-metilpropil)óxi]-4-hidroxifenil}-

propanamida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

20 22. Kit, de acordo com as reivindicações 20 ou 21, **caracterizado** pelo fato de que o glicocorticosteróide é budesonida.

23. Kit, de acordo com quaisquer das reivindicações 20 a 21, **caracterizado** pelo fato de  
25 compreender ainda uma preparação de um terceiro ingrediente ativo que é um broncodilatador.

24. Kit, de acordo com a reivindicação 23, **caracterizado** pelo fato de que o terceiro ingrediente ativo é um agonista  $\beta_2$ .

25. Kit, de acordo com a reivindicação 24, **caracterizado** pelo fato de que o terceiro ingrediente ativo é selecionado de formoterol ou indacaterol.

26. Kit, de acordo com a reivindicação 25, **caracterizado** pelo fato de que o terceiro ingrediente ativo é formoterol.

27. Kit, de acordo com a reivindicação 26, **caracterizado** pelo fato de que o terceiro ingrediente ativo é fumarato de formoterol diidratado.

28. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de compreender a mistura de um primeiro ingrediente ativo, o qual é um composto de fórmula (I) conforme definido em quaisquer das reivindicações 1 a 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um segundo ingrediente ativo, que é um glicocorticosteróide.

29. Composição, de acordo com a reivindicação 28, **caracterizada** pelo fato de que o primeiro ingrediente ativo é selecionado de:

- N-{2-[(2S)-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidróxi-2-metilpropil)óxi]-4-hidroxifenil}acetamida;
- N-{5-Cloro-2-[(2S)-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidróxi-2-metilpropil)óxi]-4-hidroxifenil}-acetamida;
- N-{5-Cloro-2-[(2S)-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidroxipropil)óxi]-4-hidroxifenil}-acetamida;

- *N*-{5-Cloro-2-[(*(2S)*-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidroxi-*propil*)óxi]-4-hidroxi-*fenil*}-*propanamida*;

ou

- *N*-{5-Cloro-2-[(*(2S)*-3-{[1-(4-clorobenzil)piperidin-4-il]amino}-2-hidróxi-2-metil-*propil*)óxi]-4-hidroxi-*fenil*}-*propanamida*;

ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

30. Composição, de acordo com as reivindicações 28 ou 29, **caracterizada** pelo fato de que o glicocorticosteróide é budesonida.

31. Composição, de acordo com quaisquer das reivindicações 29 a 30, **caracterizada** pelo fato de compreender ainda um terceiro ingrediente ativo que é um broncodilatador.

32. Composição, de acordo com a reivindicação 31, **caracterizada** pelo fato de que o terceiro ingrediente ativo é um agonista  $\beta_2$ .

33. Composição, de acordo com a reivindicação 31, **caracterizada** pelo fato de que o terceiro ingrediente ativo é formoterol ou indacaterol.

34. Composição, de acordo com a reivindicação 32, **caracterizada** pelo fato de que o terceiro ingrediente ativo é formoterol.

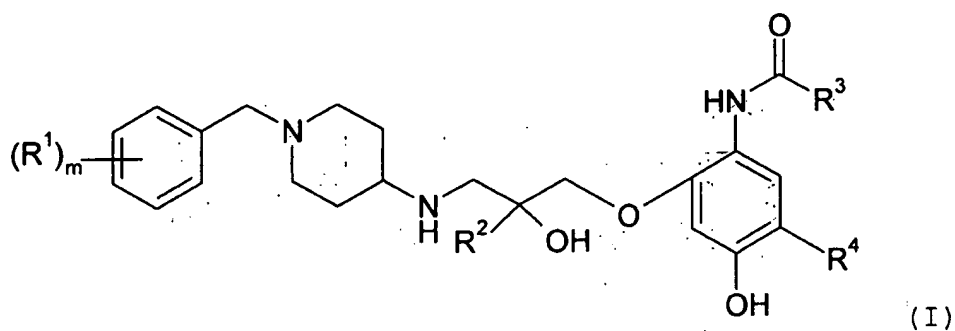
35. Composição, de acordo com a reivindicação 34, **caracterizada** pelo fato de que o terceiro ingrediente ativo é fumarato de formoterol diidratado.

## RESUMO

"COMBINAÇÃO DE COMPOSTOS POSSÍVEL DE SER USADA NO  
TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS, PARTICULARMENTE,  
DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC) E ASMA"

5

A presente invenção se refere a composições farmacêuticas compreendendo um glicocorticosteroide e um composto de fórmula (I):



10

onde m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são como definido no relatório descritivo, e o uso da referida combinação em terapia.