

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

(21) **PI0609251-9 A2**



* B R P I O 6 0 9 2 5 1 A 2 *

(22) Data de Depósito: 21/02/2006
(43) Data da Publicação: 09/03/2010
(RPI 2044)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 401/14 (2010.01)
C07D 401/06 (2010.01)
A61K 31/496 (2010.01)
A61P 31/18 (2010.01)

(54) Título: **DERIVADOS DE PIPERIDINIL PIPERAZINA ÚTEIS COMO INIBIDORES DE RECEPTORES DE QUIMIOCINAS**

(30) Prioridade Unionista: 23/02/2005 US 60/655,572

(73) Titular(es): SCHERING CORPORATION

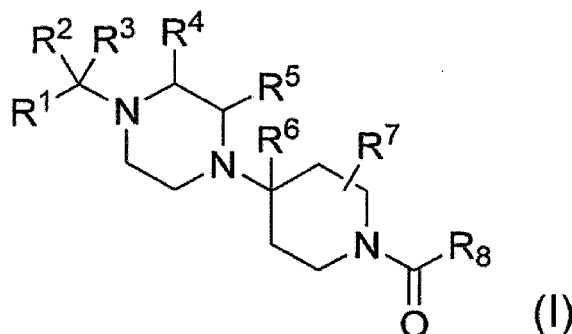
(72) Inventor(es): DANIEL WESTON, KATHLEEN COX, MICHAEL W. MILLER, STUART W. MCCOMBIE, TZE-MING CHAN, WENQING FENG

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006006333 de 21/02/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/091692 de 31/08/2006

(57) Resumo: DERIVADOS DE PIPERIDINIL PIPERAZINA ÚTEIS COMO INIBIDORES DE RECEPTORES DE QUIMIOCINAS. Em suas muitas modalidades, a presente invenção fornece uma nova classe de compostos de fórmula estrutural IA ou IB onde R¹-R⁸ são como descritos neste relatório Fórmula IA ou IB como inibidores dos receptores de CCR5, métodos de preparação destes compostos, composições farmacêuticas contendo um ou mais destes compostos, métodos de preparação de formulações farmacêuticas compreendendo um ou mais destes compostos, e métodos de tratamento, prevenção, inibição, ou melhora de uma ou mais doenças associadas com CCR5 usando tais compostos ou composições. A invenção também refere-se ao uso de uma combinação de um composto desta invenção e um ou mais outros agentes antivirais úteis no tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV). A invenção se refere ainda ao uso de um composto desta invenção, isolado ou em combinação com um outro agente, no tratamento de rejeição a transplante de órgão sólido, doença do enxerto versus hospedeiro, artrite, artrite reumatóide, doença do intestino inflamatório, dermatite atópica, psoríase, asma, alergias ou esclerose múltipla.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE PIPERIDINIL PIPERAZINA ÚTEIS COMO INIBIDORES DE RECEPTORES DE QUIMIOCINAS**".

Campo da Invenção

5 A presente invenção refere-se a compostos de piperidinila piperazina úteis como inibidores seletivos de receptores de quimiocinas, especialmente receptores de CCR5, composições contendo os compostos desta invenção, e métodos de tratamento usando os compostos inventivos. A invenção também refere-se ao uso de uma combinação de um ou mais anti-
10 rais ou outros agentes úteis no tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV). A invenção também refere-se ao uso de um composto desta invenção, isolado ou em combinação com um outro agente, no tratamento de rejeição a transplante de órgão sólido, doença do enxerto versus hospedeiro, artrite, artrite reumatóide, doença do intestino inflamatório, dermatite
15 atópica, psoríase, asma, alergias ou esclerose múltipla.

Antecedentes da Invenção

A crise da saúde mundial causada pelo HIV, o agente causador da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), é questionada. Apesar dos recentes avanços em terapias medicamentosas terem tido sucesso em
20 reduzir a evolução da AIDS, ainda é necessário encontrar uma maneira mais segura, mais eficiente e mais barata de controlar o vírus.

Já foi relatado que o gene CCR5 (receptor de quimiocinas CC 5) tem seu papel na resistência à infecção por HIV. A infecção por HIV começa pela fixação do vírus a uma membrana celular alvo através da interação com
25 o receptor celular CD4 e uma molécula secundária co-receptora de quimiocinas, e continua pela replicação e disseminação das células infectadas pelo sangue e similares tecidos. Existem vários receptores de quimiocinas, mas para o HIV trópico para macrófagos, acredita-se que a cepa patogênica fundamental que replica in vivo nos estágios iniciais da infecção, o principal receptor de quimiocinas necessário para a entrada do HIV na célula seja o
30 CCR5. Por conseguinte, uma interferência na interação entre o receptor viral CCR5 e o HIV pode bloquear a entrada do HIV na célula. A presente inven-

ção refere-se a moléculas pequenas que são antagonistas de CCR5.

Foi reportado que os receptores de CCR5 medeiam a transferência de células em doenças inflamatórias tais como artrite, artrite reumatóide, dermatite atópica, psoríase, asma e alergias. Espera-se que inibidores destes receptores sejam úteis no tratamento de tais doenças, e no tratamento de outras doenças ou condições inflamatórias tais como doença do intestino inflamatório, esclerose múltipla, rejeição a transplante de órgão sólido e doença do enxerto versus hospedeiro.

Derivados de piperidina, que são antagonistas muscarínicos úteis no tratamento de distúrbios cognitivos tal como mal de Alzheimer, estão descritos nas patentes US 5.883.096, 6.037.352, 5.889.006, 5.952.349, e 5.977.138.

Compostos úteis como antagonistas do receptor de CCR5 estão descritos nas patentes US 6.387.930, 6.602.885 e 6.391.865, nas Publicações PCT WO 2000/66558, WO 2000/66559, WO 02/079194, WO 03/69252, WO 03/020716, WO 04/056770, na publicação de patente europeia EP1421075, e nas publicações de patente US 2004/0092745 e US 2004/0092551 e no pedido provisório US Série N° 60/516.954 depositado em 3 de novembro de 2003.

A publicação PCT WO 2002/081449 publicada em 17 de outubro de 2002 (R. Albert *et al.*), apresenta certos derivados bipiperidinílicos úteis como inibidores do receptor de quimiocinas.

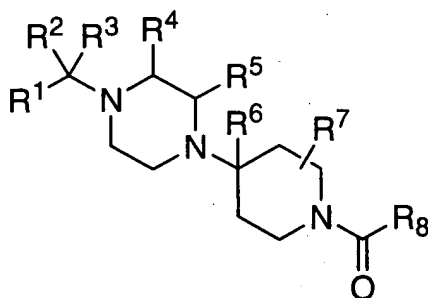
A-M. Vandamme *et al.*, Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 9:187-203 (1998) apresentam tratamentos clínicos atuais de infecções por HIV-1 no homem que incluem combinações de pelo menos três fármacos ou a chamada terapia anti-retroviral altamente ativa ("HAART"). A HAART envolve várias combinações de inibidores da transcriptase reversa nucleosídicos ("NRTI"), inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos ("NNRTI") e inibidores da protease do HIV ("PI"). Em pacientes sem sensibilização com fármacos ("drug-naive") e obedientes, a HAART é eficaz em reduzir a mortalidade e a evolução de HIV-1 para AIDS. No entanto, estas terapias multimedicamentosas não eliminam o HIV-1 e o tratamento prolon-

gado resulta em resistência a múltiplos fármacos. O desenvolvimento de novas terapias medicamentosas para oferecer um melhor tratamento de HIV-1 continua sendo uma prioridade.

Sumário da Invenção

5 A presente invenção fornece uma nova classe de compostos como antagonistas do receptor de CCR5, métodos de preparação destes compostos, composições farmacêuticas contendo um ou mais destes compostos, e métodos de tratamento, prevenção ou melhora de uma ou mais doenças associadas com o receptor de CCR5.

10 Um aspecto da invenção refere-se a um composto representado pela fórmula estrutural IA:

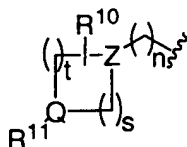


Fórmula IA

ou um sal, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo;

onde:

15 R^1 é selecionado do grupo que consiste em R^9 -fenila, R^9 -piridila, R^9 -tiofenila, R^9 -naftila, e



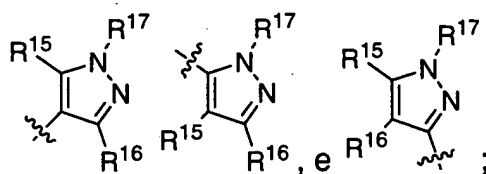
R^2 é selecionado do grupo que consiste em H e alquila;

R^3 é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, alcoxilalquil-, cicloalquila, cicloalquilalquil-, R^9 -arila, R^9 -arilalquil-, R^9 -heteroarila, e R^9 -heteroarilalquil-;

20 ou R^2 e R^3 juntos são =O, =N(OR¹²), ou =N-N(R¹³)(R¹⁴);

R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e alquila;

R^8 é selecionado do grupo que consiste em



R^9 é 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio, alquila, alcóxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, $CH_3C(O)-$, $-CN$, $CH_3S(O_2)-$, $CF_3S(O_2)-$, $-N(R^{18})(R^{19})$;

R^{10} é selecionado do grupo que consiste em H e alquila;

5 R^{11} é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, fluoralquil-, R^9 -arilalquil-, R^9 -heteroaril-, alquila, alquil- $S(O_2)-$, cicloalquil- $S(O_2)-$, fluoralquil- $S(O_2)-$, R^9 -aril- $S(O_2)-$, R^9 -heteroaril- $S(O_2)-$, $N(R^{18})(R^{19})-S(O_2)-$, alquil- $C(O)-$, cicloalquil- $C(O)-$, fluoralquil- $C(O)-$, R^9 -aril- $C(O)-$, alquil-NH- $C(O)-$ e R^9 -aril-NH- $C(O)-$;

10 R^{12} é H, alquila, fluoralquil-, cicloalquilalquil-, hidroxialquil-, alquil-O-alquil-, alquil-O- $C(O)$ -alquil- ou $N(R^{18})(R^{19})-C(O)$ -alquil-;

R^{13} e R^{14} são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, alquila e cicloalquila, ou R^{13} e R^{14} juntos são (C_2-C_6) alquilenos e formam um anel com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados;

15 R^{15} e R^{16} são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila, halogênio, $-NR^{18}R^{19}$, $-OH$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-O$ -acila e $-OCF_3$;

R^{17} é selecionado do grupo que consiste em $R^{20}O-$, H_2N- e $R^{20}R^{21}N-$;

20 R^{18} e R^{19} são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e alquila;

R^{20} é selecionado do grupo que consiste em alquila, haloalquila, cicloalquila, heterociclila, aralquila, alquilarila, arila, e heteroarila;

25 R^{21} é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, fluoralquil-, R^9 -arilalquil-, R^9 -heteroaril-, alquila, alquil- $S(O_2)-$, cicloalquil- $S(O_2)-$, fluoralquil- $S(O_2)-$, R^9 -aril- $S(O_2)-$, R^9 -heteroaril- $S(O_2)-$, $N(R^{18})(R^{19})-S(O_2)-$, alquil- $C(O)-$, cicloalquil- $C(O)-$, fluoralquil- $C(O)-$, R^9 -aril- $C(O)-$, alquil-NH- $C(O)-$ e R^9 -aril-NH- $C(O)-$;

Q e Z são independentemente selecionados do grupo que con-

siste em CH e N;

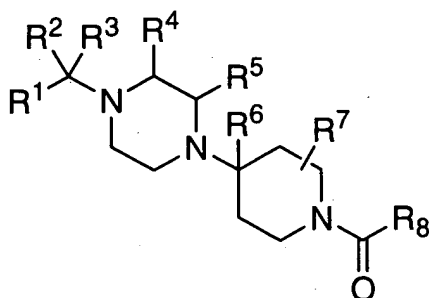
n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

s é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

t é 1, 2, 3 ou 4;

5 com a condição de que quando n é 0, Z é CH.

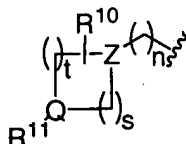
Um outro aspecto da invenção refere-se a um composto em forma isolada e purificada, o referido composto representado pela fórmula estrutural **IB**:



Fórmula IB

ou um sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo; onde:

10 R^1 é selecionado do grupo que consiste em R^9 -fenila, R^9 -piridila, R^9 -tiofenila, R^9 -naftila, e



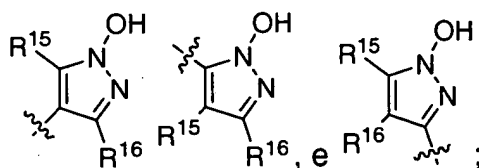
R^2 é selecionado do grupo que consiste em H e alquila;

R^3 é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, alcossil-
15 heteroarilalquil-; cicloalquila, cicloalquilalquil-, R^9 -arila, R^9 -arilalquil-, R^9 -heteroarila, e R^9 -

ou R^2 e R^3 juntos são =O, =NOR¹², ou =N-N(R¹³)(R¹⁴);

R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e alquila;

R^8 é selecionado do grupo que consiste em



20 R^9 é 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do

grupo que consiste em H, halogênio, alquila, alcóxi, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $\text{CH}_3\text{C(O)-}$, $-\text{CN}$, $\text{CH}_3\text{S(O}_2\text{)-}$, $\text{CF}_3\text{S(O}_2\text{)-}$, $-\text{N(R}^{18}\text{)(R}^{19}\text{)}$;

R^{10} é selecionado do grupo que consiste em H e alquila;

R^{11} é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, fluoralquil-, R^9 -arilalquil-, R^9 -heteroaril-, alquila, alquil- $\text{S(O}_2\text{)-}$, cicloalquil- $\text{S(O}_2\text{)-}$, fluoralquil- $\text{S(O}_2\text{)-}$, R^9 -aril- $\text{S(O}_2\text{)-}$, R^9 -heteroaril- $\text{S(O}_2\text{)-}$, $\text{N(R}^{18}\text{)(R}^{19}\text{)-S(O}_2\text{)-}$, alquil- C(O)- , cicloalquil- C(O)- , fluoralquil- C(O)- , R^9 -aril- C(O)- , alquil- NH-C(O)- e R^9 -aril- NH-C(O)- ;

R^{12} é H, alquila, fluoralquil-, cicloalquilalquil-, hidroxialquil-, alquil-
10 O- alquil- , alquil-O- C(O)-alquil- ou $\text{N(R}^{17}\text{)(R}^{18}\text{)-C(O)-alquil-}$;

R^{13} e R^{14} são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, alquila e cicloalquila, ou R^{13} e R^{14} juntos são $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alquila e formam um anel com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados;

R^{15} e R^{16} são independentemente selecionados do grupo que
15 consiste em alquila, halogênio, $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{O-acila}$ e $-\text{OCF}_3$;

R^{17} e R^{18} são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e alquila;

Q e Z são independentemente selecionados do grupo que con-
20 siste em CH e N;

n é 0,1,2,3 ou 4;

s é 0,1,2,3 ou 4; e

t é 1,2,3 ou 4;

com a condição de que quando n é 0, Z é CH.

25 Os compostos de fórmula IA ou fórmula IB podem ser úteis como inibidores de CCR5 e no tratamento e na prevenção de doenças associadas com CCR5 e com o vírus da imunodeficiência humana.

Descrição Detalhada da Invenção

30 Em uma modalidade, a presente invenção apresenta compostos de piperidinila piperazina que são representados pela fórmula estrutural IA ou IB, ou um sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo, onde as várias porções são como descritas acima.

Em uma outra modalidade, para a fórmula estrutural IA,

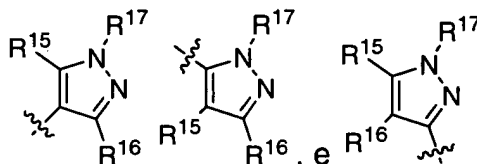
R^2 é selecionado do grupo que consiste em H e (C_1-C_6) alquila;

R^3 é selecionado do grupo que consiste em H, (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil-, (C_3-C_{10}) cicloalquila, (C_3-C_{10}) cicloalquil (C_1-C_6) alquil-, R^9 -arila, R^9 -aril (C_1-C_6) alquil-, R^9 -heteroarila, e R^9 -heteroaril (C_1-C_6) alquil-;

ou R^2 e R^3 juntos são =O, =N(OR¹²), ou =N-N(R¹³)(R¹⁴);

R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e (C_1-C_6) alquila;

R^8 é selecionado do grupo que consiste em



R^9 é 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio, (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alcóxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, $CH_3C(O)-$, $-CN$, $CH_3S(O_2)-$, $CF_3S(O_2)-$, $-N(R^{18})(R^{19})$;

R^{10} é selecionado do grupo que consiste em H e (C_1-C_6) alquila;

R^{11} é selecionado do grupo que consiste em H, (C_1-C_6) alquila, flúor (C_1-C_6) alquil-, R^9 -aril (C_1-C_6) alquil-, R^9 -heteroaril-, (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alquil-S(O₂)-, (C_3-C_6) cicloalquil-S(O₂)-, flúor (C_1-C_6) alquil-S(O₂)-, R^9 -aril-S(O₂)-, R^9 -heteroaril-S(O₂)-, $N(R^{18})(R^{19})$ -S(O₂)-, (C_1-C_6) alquil-C(O)-, (C_3-C_6) cicloalquil-C(O)-, flúor (C_1-C_6) alquil-C(O)-, R^9 -aril-C(O)-, (C_1-C_6) alquil-NH-C(O)- e R^9 -aril-NH-C(O)-;

R^{12} é H, (C_1-C_6) alquila, flúor (C_1-C_6) alquil-, (C_3-C_{10}) cicloalquil (C_1-C_6) alquil-, hidróxi (C_1-C_6) alquil-, (C_1-C_6) alquil-O- (C_2-C_6) alquil-, (C_1-C_6) alquil-O-C(O)- (C_1-C_6) alquil- ou $N(R^{18})(R^{19})$ -C(O)- (C_1-C_6) alquil-;

R^{13} e R^{14} são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, (C_1-C_6) alquila e (C_3-C_{10}) cicloalquila, ou R^{13} e R^{14} juntos são (C_2-C_6) alquila e formam um anel com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados;

R^{15} e R^{16} são independentemente selecionados do grupo que consiste em (C_1-C_6) alquila, halogênio, $-NR^{18}R^{19}$, $-OH$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-O$ -acila

e $-\text{OCF}_3$;

R^{17} é selecionado do grupo que consiste em $\text{R}^{20}\text{O}-$, $\text{H}_2\text{N}-$ e $\text{R}^{20}\text{R}^{21}\text{N}-$;

5 R^{18} e R^{19} são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila;

R^{20} é selecionado do grupo que consiste em $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, halo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ cicloalquila, heterociclila, aril $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilarila, arila, e heteroarila;

10 R^{21} é selecionado do grupo que consiste em H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, fluor- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil-, R^9 -aril $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil-, R^9 -heteroaril-, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil- $\text{S}(\text{O}_2)-$, ciclo $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ alquil- $\text{S}(\text{O}_2)-$, flúor $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil- $\text{S}(\text{O}_2)-$, R^9 -aril- $\text{S}(\text{O}_2)-$, R^9 -heteroaril- $\text{S}(\text{O}_2)-$, $\text{N}(\text{R}^{18})(\text{R}^{19})\text{-S}(\text{O}_2)-$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil- $\text{C}(\text{O})-$, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalquil- $\text{C}(\text{O})-$, flúor $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil- $\text{C}(\text{O})-$, R^9 -aril- $\text{C}(\text{O})-$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil- $\text{NH-C}(\text{O})-$ e R^9 -aril- $\text{NH-C}(\text{O})-$;

15 Q e Z são independentemente selecionados do grupo que consiste em CH e N;

n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

s é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

t é 1, 2, 3 ou 4;

20 com a condição de que quando n é 0, Z é CH.

Em uma outra modalidade, para o composto de fórmula estrutural IB,

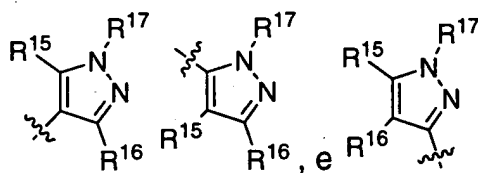
R^2 é selecionado do grupo que consiste em H e $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila;

25 R^3 é selecionado do grupo que consiste em H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcóxi $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil-, $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ cicloalquila, $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ cicloalquil $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil-, R^9 -arila, R^9 -aril $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil-, R^9 -heteroarila, e R^9 -heteroaril $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil-;

ou R^2 e R^3 juntos são $=\text{O}$, $=\text{N}(\text{OR}^{12})$, ou $=\text{N-N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$;

30 R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila;

R^8 é selecionado do grupo que consiste em



R^9 é 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio, (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alcóxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, $CH_3C(O)-$, $-CN$, $CH_3S(O_2)-$, $CF_3S(O_2)-$, $-N(R^{18})(R^{19})$;

R^{10} é selecionado do grupo que consiste em H e (C_1-C_6) alquila;

5 R^{11} é selecionado do grupo que consiste em H, (C_1-C_6) alquila, flúor (C_1-C_6) alquil-, R^9 -aril (C_1-C_6) alquil-, R^9 -heteroaril-, (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alquil- $S(O_2)-$, (C_3-C_6) cicloalquil- $S(O_2)-$, flúor (C_1-C_6) alquil- $S(O_2)-$, R^9 -aril- $S(O_2)-$, R^9 -heteroaril- $S(O_2)-$, $N(R^{17})(R^{18})-S(O_2)-$, (C_1-C_6) alquil- $C(O)-$, (C_3-C_6) cicloalquil- $C(O)-$, flúor (C_1-C_6) alquil- $C(O)-$, R^9 -aril- $C(O)-$, (C_1-C_6) alquil-NH- $C(O)-$ e R^9 -aril-NH- $C(O)-$;

R^{12} é H, (C_1-C_6) alquila, flúor (C_1-C_6) alquil-, (C_3-C_{10}) cicloalquil (C_1-C_6) alquil-, hidróxi (C_1-C_6) alquil-, (C_1-C_6) alquil- $O-(C_2-C_6)$ alquil-, (C_1-C_6) alquil- $O-C(O)-(C_1-C_6)$ alquil- ou $N(R^{17})(R^{18})-C(O)-(C_1-C_6)$ alquil-;

15 R^{13} e R^{14} são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, (C_1-C_6) alquila e (C_3-C_{10}) cicloalquila, ou R^{13} e R^{14} juntos são (C_2-C_6) alquila e formam um anel com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados;

20 R^{15} e R^{16} são independentemente selecionados do grupo que consiste em (C_1-C_6) alquila, halogênio, $-NR^{17}R^{18}$, $-OH$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-O$ -acila e $-OCF_3$;

R^{17} e R^{18} são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e (C_1-C_6) alquila;

Q e Z são independentemente selecionados do grupo que consiste em CH e N;

25 n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

s é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

t é 1, 2, 3 ou 4;

com a condição de que quando n é 0, Z é CH.

Em uma outra modalidade, para os compostos de fórmula estru-

mente substituído com um ou mais substituintes que podem ser iguais ou diferentes, cada substituinte sendo independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, alquila, arila, cicloalquila, ciano, hidróxi, alcóxi, alquiltio, amina, -NH(alquila), -NH(cicloalquila), -N(alquila)₂, carbóxi e -C(O)O-

5 alquila. Exemplos não limitativos de grupos alquila adequados incluem metila, etila, n-propila, isopropila e t-butila. Sempre que aplicável, o termo "alquila" também inclui um alquila divalente, isto é, um grupo "alquilenos", obtido por remoção de um átomo de hidrogênio do grupo alquila. Exemplos de grupos

10 alquilenos incluem metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-C₃H₆-) e similares incluindo onde aplicável estruturas de cadeia reta e de cadeia ramificada.

"Alquenila" significa um grupo hidrocarboneto alifático contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono e que pode ser de cadeia

15 reta ou ramificada e compreendendo cerca de 2 a cerca de 15 átomos de carbono na cadeia. Grupos alquenila preferidos têm cerca de 2 a cerca de 12 átomos de carbono na cadeia; e mais preferivelmente cerca de 2 a cerca de 6 átomos de carbono na cadeia. Ramificado significa que um ou mais grupos alquila inferior tal como metila, etila ou propila, estão presos a uma

cadeia alquenila linear. "Alquenila inferior" significa cerca de 2 a cerca de 6

20 átomos de carbono na cadeia que pode ser reta ou ramificada. O termo "alquenila substituída" significa que o grupo alquenila pode ser substituído com um ou mais substituintes que podem ser iguais ou diferentes, cada substituinte sendo independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, alquila, arila, cicloalquila, ciano, alcóxi e -S(alquila). Exemplos não limitativos

25 de grupos alquenila adequados incluem etenila, propenila, n-butenila, 3-metilbut-2-enila, n-pentenila, octenila e decenila.

"Alquinila" significa um grupo hidrocarboneto alifático contendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono e que pode ser reto ou ramificado e compreendendo cerca de 2 a cerca de 15 átomos de carbono na

30 cadeia. Grupos alquinila preferidos têm cerca de 2 a cerca de 12 átomos de carbono na cadeia; e mais preferivelmente cerca de 2 a cerca de 4 átomos de carbono na cadeia. Ramificado significa que um ou mais grupos alquila

inferior tal como metila, etila ou propila, estão presos a uma cadeia alquinila linear. "Alquinila inferior" significa cerca de 2 a cerca de 6 átomos de carbono na cadeia que pode ser reta ou ramificada. Exemplos não limitativos de grupos alquinila adequados incluem etinila, propinila, 2-butinila e 3-metilbutinila. O grupo alquinila pode ser não-substituído ou opcionalmente substituído com um ou mais substituintes que podem ser iguais ou diferentes, cada substituinte sendo independentemente selecionado do grupo que consiste em alquila, arila e cicloalquila.

"Arila" significa um sistema de anel aromático monocíclico ou multicíclico compreendendo cerca de 6 a cerca de 14 átomos de carbono, de preferência cerca de 6 a cerca de 10 átomos de carbono. O grupo arila pode ser opcionalmente substituído com um ou mais "substituintes de sistema de anel" que podem ser iguais ou diferentes, e são como definidos nesta invenção. Exemplos não limitativos de grupos arila adequados incluem fenila e naftila.

"Heteroarila" significa um sistema de anel aromático monocíclico ou multicíclico compreendendo cerca de 5 a cerca de 14 átomos no anel, de preferência cerca de 5 a cerca de 10 átomos no anel, onde um ou mais dos átomos do anel é um elemento diferente de carbono, por exemplo nitrogênio, oxigênio ou enxofre, isolado ou em combinação. Heteroarilas preferidas contêm cerca de 5 a cerca de 6 átomos no anel. A "heteroarila" pode ser opcionalmente substituída com um ou mais "substituintes de sistema de anel" que podem ser iguais ou diferentes, e são como definidos nesta invenção. O prefixo aza, oxa ou tia antes do nome raiz heteroarila significa que pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, respectivamente, está presente como átomo do anel. Um átomo de nitrogênio de um heteroarila pode ser opcionalmente oxidado para dar o N-óxido correspondente. Exemplos não limitativos de heteroarilas adequadas incluem piridila, pirazinila, furanila, tienila, pirimidinila, piridona (inclusive piridonas N-substituídas), isoxazolila, isotiazolila, oxazolila, tiazolila, pirazolila, furazanila, pirrolila, pirazolila, triazolila, 1,2,4-tiadiazolila, pirazinila, piridazinila, quinoxalinila, ftalazinila, oxindolila, imidazo[1,2-a]piridinila, imidazo[2,1-b]tiazolila, benzofurazani-

la, indolila, azaindolila, benzimidazolila, benzotienila, quinolinila, imidazolila, tienopiridila, quinazolinila, tienopirimidila, pirrolopiridila, imidazopiridila, isoquinolinila, benzoazaindolila, 1,2,4-triazinila, benzotiazolila e similares. O termo "heteroarila" também refere-se a porções heteroarila parcialmente saturado tal como, por exemplo, tetrahidroisoquinolila, tetrahydroquinolila e similares.

"Aralquila" ou "arilalquila" significa um grupo aril-alquil- no qual o arila e alquila são como anteriormente descritos. Aralquilas preferidas compreendem um grupo alquila inferior. Exemplos não limitativos de grupos aralquila adequados incluem benzila, 2-fenetila e naftalenilmetila. A ligação à porção principal é através do alquila.

"Alquilarila" significa um grupo alquil-aril- no qual o alquila e arila são como anteriormente descritos. Alquilarilas preferidas compreendem um grupo alquila inferior. Um exemplo não-limitativo de um grupo alquilarila adequado é tolila. A ligação à porção principal é através do arila.

"Cicloalquila" significa um sistema de anel não aromático monocíclico ou multicíclico compreendendo cerca de 3 a cerca de 10 átomos de carbono, de preferência cerca de 5 a cerca de 10 átomos de carbono. Anéis cicloalquila preferidos contêm cerca de 5 a cerca de 7 átomos no anel. O cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou mais "substituintes de sistema de anel" que podem ser iguais ou diferentes, e são como definidos acima. Exemplos não limitativos de cicloalquilas monocíclicas adequadas incluem ciclopropila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila e similares. Exemplos não limitativos de cicloalquilas multicíclicas adequadas incluem 1-decalinila, norbornila, adamantila e similares, assim como espécies parcialmente saturadas tal como, por exemplo, indanila, tetrahidronaftila e similares.

"Halogênio" significa flúor, cloro, bromo ou iodo. Preferidos são flúor, cloro e bromo.

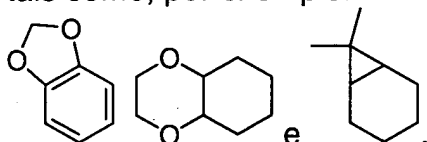
"Substituinte de sistema de anel" significa um substituinte preso a sistema de anel aromático ou não aromático que, por exemplo, substitui um hidrogênio disponível no sistema de anel. Os substituintes de sistema de

anel podem ser iguais ou diferentes, cada um sendo independentemente selecionado do grupo que consiste em alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, aralquila, alquilarila, heteroaralquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, alquilheteroarila, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi, arilóxi, aralcóxi, acila, aroila, halo, nitro, ciano, carbóxi, alcoxicarbonila, ariloxicarbonila, aralco-

5 xicarbonila, alquilsulfonila, arilsulfonila, heteroarilsulfonila, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquila, heterociclila, $-C(=N-CN)-NH_2$, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NH(\text{alquila})$, Y_1Y_2N- , $Y_1Y_2N\text{-alquil-}$, $Y_1Y_2NC(O)-$, $Y_1Y_2NSO_2-$ e $-SO_2NY_1Y_2$, onde Y_1 e Y_2 podem ser iguais ou

10 diferentes e são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, arila, cicloalquila, e aralquila. "Substituinte de sistema de anel" também pode significar uma única porção que substitui simultaneamente dois hidrogênios disponíveis em dois átomos de carbono adjacentes (um H em cada carbono) em um sistema de anel. Exemplos de tal porção

15 são metilenodióxi, etilenodióxi, $-C(CH_3)_2-$ e similares que formam porções tais como, por exemplo:



"Heterociclila" significa um sistema de anel não aromático saturado monocíclico ou multicíclico compreendendo cerca de 3 a cerca de 10 átomos no

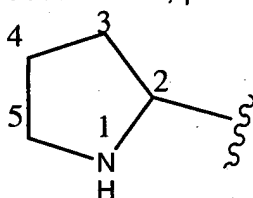
20 anel, de preferência cerca de 5 a cerca de 10 átomos no anel, no qual um ou mais dos átomos no sistema de anel é um elemento diferente de carbono, por exemplo nitrogênio, oxigênio ou enxofre, isolado ou em combinação. Não há átomos de oxigênio e/ou enxofre adjacentes presentes no sistema de anel. Heterociclilas preferidas contêm cerca de 5 a cerca de 6 átomo no

25 anel. O prefixo aza, oxa ou tia antes do nome raiz heterociclila significa que pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, respectivamente, está presente como um anel do anel. Qualquer $-NH$ em um anel heterociclila pode existir na forma protegida tal como, por exemplo, como um grupo $-N(\text{Boc})$, $-N(\text{CBz})$, $-N(\text{Tos})$ e similares; tais proteções também são considera-

30 das parte desta invenção. A heterociclila pode ser opcionalmente substituída com um ou mais "substituintes de sistema de anel" que podem ser iguais ou

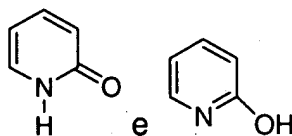
diferentes, e são como definidos nesta invenção. O átomo de nitrogênio ou enxofre da heterociclila pode ser opcionalmente oxidado para dar o N-óxido, S-óxido ou S,S-dióxido correspondente. Exemplos não limitativos de anéis heterociclila monocíclicos adequados incluem piperidila, pirrolidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, tiazolidinila, 1,4-dioxanila, tetrahydrofuranila, tetrahidrotiofenila, lactama, lactona, e similares.

Deve-se observar que nos sistemas de anel contendo heteroátomos desta invenção, não há grupos hidroxila em átomos de carbono adjacentes a um N, O ou S, assim como não grupos N ou S no carbono adjacente a um outro heteroátomo. Dessa forma, por exemplo, no anel:



não há -OH preso diretamente a carbonos marcados 2 e 5.

Deve-se observar também que formas tautoméricas tais como, por exemplo, as porções:



são consideradas equivalentes em certas modalidades desta invenção.

"Alquinilalquila" significa um grupo alquinil-alquil- na qual a alquinila e alquila são como anteriormente descritos. Alquinilalquilas preferidas contêm um grupo alquinila inferior e um grupo alquila inferior. A ligação à porção principal é através do alquila. Exemplos não limitativos de grupos alquinilalquila adequados incluem propargilmetila.

"Heteroaralquila" significa um grupo heteroaril-alquil- no qual o heteroarila e alquila são como anteriormente descritos. Heteroaralquilas preferidas contêm um grupo alquila inferior. Exemplos não limitativos de grupos aralquila adequados incluem piridilmetila, e quinolin-3-ilmetila. A ligação à porção principal é através do alquila.

"Hidroxiálquila" significa um grupo HO-alquil- no qual alquila é como anteriormente definido. Hidroxiálquilas preferidas contêm alquila infe-

rior. Exemplos não limitativos de grupos hidroxialquila adequados incluem hidroximetila e 2-hidroxietil.

5 "Acila" significa um grupo H-C(O)-, alquil-C(O)- ou cicloalquil-C(O)- no qual vários grupos são como anteriormente descritos. A ligação à porção principal é através do carbonila. Acilas preferidas contêm um alquila inferior. Exemplos não limitativos de grupo acila adequados incluem formila, acetila e propanoil.

10 "Aroila" significa um grupo aril-C(O)- no qual o grupo arila é como anteriormente descrito. A ligação à porção principal é através do carbonila. Exemplos não limitativos de grupos adequados incluem benzoila e 1-naftoila.

15 "Alcóxi" significa um grupo alquil-O- no qual o grupo alquila é como anteriormente descrito. Exemplos não limitativos de grupos alcóxi adequados incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi e n-butóxi. A ligação à porção principal é através do oxigênio de éter.

"Arilóxi" significa um grupo aril-O- no qual o grupo arila é como anteriormente descrito. Exemplos não limitativos de grupos arilóxi adequados incluem fenóxi e naftóxi. A ligação à porção principal é através do oxigênio de éter.

20 "Aralquilóxi" significa um grupo aralquil-O- no qual o grupo aralquila é como anteriormente descrito. Exemplos não limitativos de grupos aralquilóxi adequados incluem benzilóxi e 1- ou 2-naftalenometóxi. A ligação à porção principal é através do oxigênio de éter.

25 "Alquiltio" significa um grupo alquil-S- no qual o grupo alquila é como anteriormente descrito. Exemplos não limitativos de grupos alquiltio adequados incluem metiltio e etiltio. A ligação à porção principal é através do enxofre.

30 "Ariltio" significa um grupo aril-S- no qual o grupo arila é como anteriormente descrito. Exemplos não limitativos de grupos ariltio adequados incluem feniltio e naftiltio. A ligação à porção principal é através do enxofre.

"Aralquiltio" significa um grupo aralquil-S- no qual o grupo aralquila é como anteriormente descrito. Um exemplo não limitativo de um grupo

aralquiltio adequado é benziltio. A ligação à porção principal é através do enxofre.

"Alcoxicarbonila" significa um grupo alquil-O-CO-. Exemplos não limitativos de grupos alcoxicarbonila adequados incluem metoxicarbonila e etoxicarbonila. A ligação à porção principal é através do carbonila.

"Arioxicarbonila" significa um grupo aril-O-C(O)-. Exemplos não limitativos de grupos arioxicarbonila adequados incluem fenoxicarbonila e naftoxicarbonila. A ligação à porção principal é através do carbonila.

"Aralcoxicarbonila" significa um grupo aralquil-O-C(O)-. Um exemplo não limitativo de um grupo aralcoxicarbonila adequado é benziloxicarbonila. A ligação à porção principal é através do carbonila.

"Alquilsulfonila" significa um grupo alquil-S(O₂)-. Grupos preferidos são aqueles nos quais o grupo alquila é alquila inferior. A ligação à porção principal é através do sulfonila.

"Ariilsulfonila" significa um grupo aril-S(O₂)-. A ligação à porção principal é através do sulfonila.

O termo "substituído" significa que um ou mais hidrogênios do átomo designado é substituído com uma seleção do grupo indicado, contanto que a valência normal do átomo designado nas circunstâncias existentes não seja ultrapassada, e que a substituição resulte em um composto estável. Combinações de substituintes e/ou variáveis só são permissíveis se tais combinações resultarem em compostos estáveis. Por "composto estável" ou "estrutura estável" entende-se um composto que é suficientemente robusto para sobreviver ao isolamento até um grau de pureza útil de uma mistura reacional, e ser formulado em um agente terapêutico eficaz.

O termo "opcionalmente substituído" significa substituição opcional com os grupos, radicais ou porções especificados.

O termo "isolado" ou "em forma isolada" para um composto refere-se ao estado físico do referido composto depois de ser isolado de um processo de síntese ou de uma fonte natural ou uma combinação dos mesmos. O termo "purificado" ou "em forma purificada" ou "em forma isolada e purificada" para um composto refere-se ao estado físico do referido compos-

to depois de ser obtido de um processo ou processos de purificação descritos neste relatório ou bastante conhecidos pelo versado na técnica, em pureza suficiente para ser caracterizado por técnicas analíticas padrões descritas neste relatório ou bastante conhecidas pelo versado na técnica.

5 Deve-se observar também que se presume que qualquer carbono assim como heteroátomo com valências não satisfeitas no texto, esquemas, exemplos e tabelas neste relatório tenha o número suficiente de átomos de hidrogênio para satisfazer as valências.

10 Quando se diz que um grupo funcional em um composto é "protegido", isto quer dizer que o grupo está em uma forma modificada para impedir reações secundárias indesejadas no local protegido quando o composto for submetido a uma reação. Grupos protetores adequados serão reconhecidos pelos especialistas na técnica bem como por referência a livros didáticos tradicionais tal como, por exemplo, T. W. Greene *et al.*, *Protective*
15 *Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York.

Quando qualquer variável (por exemplo, arila, heterociclo, R^2 , etc.) ocorre mais de uma vez em qualquer constituinte ou na fórmula I, sua definição em cada ocorrência é independente de sua definição em qualquer outra ocorrência.

20 Conforme usado nesta invenção, o termo "composição" abrange um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, assim como qualquer produto que resulta, direta ou indiretamente, da combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

25 Pró-fármacos e solvatos dos compostos da invenção também são considerados nesta invenção. O termo "pró-fármaco", conforme usado neste relatório, indica um composto que é um precursor do fármaco que, com sua administração a um indivíduo, sofre conversão química por processos metabólicos ou químicos para produzir um composto de fórmula I ou um
30 sal e/ou solvato do mesmo. Uma discussão sobre pró-fármacos pode ser encontrada em T. Higuchi e V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 da A.C.S. Symposium Series, e em *Bioreversible Carriers in Drug*

Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, ambos aqui incorporados a título de referência.

"Solvato" significa uma associação física de um composto desta invenção com uma ou mais moléculas de solvente. Esta associação física envolve graus variáveis de ligação iônica e covalente, inclusive ligação hidrogênio. Em certos casos o solvato vai poder ser isolado, por exemplo quando uma ou mais moléculas de solvente são incorporadas na rede de cristal do sólido cristalino. "Solvato" abrange solvatos em fase de solução e solvatos isoláveis. Exemplos não limitativos de solvatos adequados incluem etanolatos, metanolatos, e similares. "Hidrato" é um solvato em que a molécula de solvente é H₂O.

Ésteres farmacologicamente aceitáveis dos presentes compostos incluem os seguintes grupos: (1) ésteres de ácido carboxílico obtidos por esterificação dos grupos hidróxi, nos quais a porção não carbonila da porção ácido carboxílico do grupo éster é selecionado de alquila de cadeia reta ou ramificada (por exemplo, acetila, n-propila, t-butila, ou n-butila), alcoxialquila (por exemplo, metoximetila), aralquila (por exemplo, benzila), ariloxialquila (por exemplo, fenoximetila), arila (por exemplo, fenila opcionalmente substituída com, por exemplo, halogênio, C₁₋₄alquila, ou C₁₋₄alcóxi ou amina); (2) ésteres de sulfonato, tal como alquil- ou aralquilsulfonila (por exemplo, metanossulfonila); (3) ésteres de aminoácido (por exemplo, L-valila ou L-isoleucila); (4) ésteres de fosfonato e (5) ésteres de mono-, di- ou trifosfato. Os ésteres de fosfato podem ser ainda esterificados, por exemplo, por um C₁₋₂₀ álcool ou derivado reativo do mesmo, ou por um 2,3-di (C₆₋₂₄)acila glicérol.

"Quantidade eficaz" ou "quantidade terapeuticamente eficaz" descreve uma quantidade de um composto ou de uma composição da presente invenção eficaz para inibir as doenças mencionadas acima e dessa forma produzir o efeito terapêutico, melhorador, inibitório ou preventivo desejado.

Os compostos de fórmula IA ou IB podem formar sais que também estão dentro do escopo da invenção. Fica entendido que uma referên-

cia a um composto de fórmula I inclui referência a sais dos mesmos, a menos que de outra forma indicado. O termo "sal (sais)", conforme usado nesta invenção, indica sais ácidos formados com ácidos inorgânicos e/ou orgânicos, bem como sais básicos formados com bases inorgânicas e/ou orgânicas. Além disso, quando um composto de fórmula I contém uma porção básica, tal como, porém sem limitação, uma piridina ou imidazol, e uma porção ácida, tal como, porém sem limitação, um ácido carboxílico, zwitteríons ("sais internos") podem ser formados e estes estão incluídos no termo "sal (sais)" conforme usado nesta invenção. Sais farmacologicamente aceitáveis (isto é, atóxicos, fisiologicamente aceitáveis) são preferidos, embora outros sais também sejam úteis. Sais dos compostos da fórmula I podem ser formados, por exemplo, por reação de um composto de fórmula I com uma quantidade de ácido ou base, tal como uma quantidade equivalente, em um meio tal como um meio no qual o qual precipita ou em um meio aquoso seguido de liofilização.

Sais de adição de ácido exemplificativos incluem acetatos, ascorbatos, benzoatos, benzenossulfonatos, bissulfatos, boratos, butiratos, citratos, camforatos, camforassulfonatos, fumaratos, cloridratos, bromidratos, hidriodatos, lactatos, maleatos, metanossulfonatos, naftalenossulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluenossulfonatos (também conhecidos como tosilatos), e similares. Além disso, ácidos que geralmente são considerados adequados para a formação de sais farmacologicamente aceitáveis a partir de compostos farmacêuticos básicos estão discutidos, por exemplo, por P. Stahl *et al.*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al.*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; e em *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. em seu website). Estes textos estão aqui incorporados a título de referência.

Sais básicos exemplificativos incluem sais de amônio, sais de

metal alcalino tais como sais de sódio, lítio e potássio, sais de metais alcali-
nos terrosos tais como sais de cálcio e magnésio, sais com bases orgânicas
(por exemplo, aminas orgânicas) tais como diciclohexilaminas, t-butila ami-
nas, e sais com aminoácidos tais como arginina, lisina e similares. Grupos
5 contendo nitrogênio básicos podem ser quaternizados com agentes tais co-
mo alquila halogenetos inferiores (por exemplo metila, etila, e butila cloretos,
brometos e iodetos), sulfatos de dialquila (por exemplo dimetila, dietila, e
sulfatos de dibutila), halogenetos de cadeia longa (por exemplo decila, lauri-
la, e estearila cloretos, brometos e iodetos), aralquila halogenetos (por e-
10 xemplo benzila e fenetil brometos), e similares.

Todos estes sais de ácido e sais de base devem ser sais farma-
ceuticamente aceitáveis dentro do escopo da invenção e todos os sais de
ácido e de base são considerados equivalentes às formas livres dos com-
postos correspondentes para os propósitos da invenção.

15 Um ou mais compostos da invenção também podem existir co-
mo solvato, ou ser opcionalmente convertido em um solvato. A preparação
de solvatos geralmente é conhecida. Assim, por exemplo, M. Caira *et al.*, *J.*
Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004) descrevem a preparação dos
solvatos do antifúngico fluconazol em acetato de etila bem como de água.
20 Preparações similares de solvatos, hemissolvatos, hidratos e similares estão
descritas por E. C. van Tonder *et al.*, *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), article 12
(2004); e A. L. Bingham *et al.*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Um pro-
cesso típico não limitativo envolve dissolver o composto inventivo em quan-
tidades desejadas do solvente desejado (orgânico ou água ou misturas dos
25 mesmos) a uma temperatura maior que temperatura ambiente, e resfriar a
solução a uma taxa suficiente para formar cristais que são então isolados
por métodos tradicionais. Técnicas analíticas tal como por exemplo espec-
troscopia IV mostram a presença do solvente (ou água) nos cristais como
um solvato (ou hidrato).

30 Os compostos de fórmula IA, fórmula IB, e sais, solvatos, éste-
res e pró-fármacos dos mesmos, podem existir em sua forma tautomérica
(por exemplo, como uma amida ou um imino éter). Todas estas formas tau-

toméricas são contempladas como parte da presente invenção.

Todos os isômeros (por exemplo, isômeros geométricos, isômeros óticos e similares) dos presentes compostos (inclusive aqueles dos sais, solvatos, ésteres e pró-fármacos dos compostos assim como dos sais, solvatos e ésteres das pró-fármacos), tais como aqueles que podem existir devido a carbonos assimétricos em vários substituintes, inclusive formas enantioméricas (que podem existir mesmo na ausência de carbonos assimétricos), formas de rotâmero, atropisômeros, e formas diastereoméricas, são considerados dentro do escopo desta invenção, assim como os isômeros posicionais (tais como, por exemplo, 4-piridila e 3-piridila). Os estereoisômeros individuais dos compostos da invenção podem, por exemplo, ser substancialmente livres de similares isômeros, ou podem ser misturados, por exemplo, como racematos ou com todos os outros estereoisômeros ou com outros estereoisômeros selecionados. Os centros quirais da presente invenção podem ter a configuração S ou R segundo definição da *IUPAC* 1974 Recommendations. O uso dos termos "sal", "solvato", "éster", "pró-fármaco" e similares, aplica-se igualmente ao sal, solvato, éster, e pró-fármaco de enantiômeros, estereoisômeros, rotâmeros, tautômeros, isômeros posicionais, racematos ou pró-fármacos dos compostos inventivos.

Formas polimórficas dos compostos de fórmula IA e IB, e dos sais, solvatos, ésteres e pró-fármacos dos compostos de fórmula I estão incluídas na presente invenção.

Os compostos de fórmula IA e IB podem ser úteis como inibidores de CCR5 e no tratamento e prevenção de doenças associadas com CCR5 e com o vírus da imunodeficiência humana. Eles podem ser úteis para o tratamento, prevenção e/ou melhora de doenças tais como, por exemplo, síndrome da imunodeficiência adquirida ("AIDS"), rejeição a transplante de órgão sólido, doença do enxerto versus hospedeiro, artrite, artrite reumatóide, doença do intestino inflamatório, dermatite atópica, psoríase, asma, alergias ou esclerose múltipla. Portanto, um aspecto da invenção refere-se a uma composição farmacêutica para o tratamento de HIV compreendendo um ou mais compostos de fórmula IA ou de fórmula IB.

Ainda um outro aspecto da invenção refere-se a um método de tratamento do vírus da imunodeficiência humana que compreende administrar a um paciente com necessidade de tal tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais compostos de fórmula IA ou IB. Um outro aspecto da invenção refere-se a um método para tratar rejeição a transplante de órgão sólido, doença do enxerto versus hospedeiro, artrite, artrite reumatóide, doença do intestino inflamatório, dermatite atópica, psoríase, asma, alergias ou esclerose múltipla que compreende administrar a um paciente com necessidade de tal tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais compostos de fórmula IA ou IB.

Ainda um outro aspecto desta invenção refere-se a um método para tratar o vírus da imunodeficiência humana que compreende administrar a um paciente com necessidade de tal tratamento o um ou mais compostos de fórmula IA ou IB em combinação com um ou mais agentes antivirais ou outros agentes úteis no tratamento. Um outro aspecto desta invenção refere-se a um método para tratar rejeição a transplante de órgão sólido, doença do enxerto versus hospedeiro, artrite, artrite reumatóide, doença do intestino inflamatório, dermatite atópica, psoríase, asma ou alergias que compreende administrar a um paciente com necessidade de tal tratamento um ou mais compostos de fórmula IA ou IB em combinação com um ou mais agentes antivirais ou outros agentes úteis no tratamento. O CCR5 e os agentes antivirais ou outros agentes que são componentes da combinação podem ser administrados em uma dosagem única ou podem ser administrados separadamente. Um kit compreendendo formas de dosagem separadas dos ativos também é contemplado.

Exemplos não limitativos de tais agentes de combinação incluem inibidores de transcriptase reversa a nucleosídeos e nucleotídeos ("NRTI"s), inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos ("NNRTI"s), inibidores de protease ("PI"s), outros agentes antivirais, agentes terapêuticos anti-HIV e similares.

O termo "inibidores de transcriptase reversa a nucleosídeos e nucleotídeos" conforme usado nesta invenção significa nucleosídeos e nu-

cleotídeos e análogos dos mesmos que inibem a atividade da transcriptase reversa do HIV-1, a enzima que catalisa a conversão de HIV-1 RNA viral genômico em HIV-1 DNA proviral.

NRTIs adequados típicos incluem zidovudina (AZT) disponível
5 sob o nome comercial RETROVIR da Glaxo-Wellcome Inc., Research Triangle, NC 27709; didanosina (ddI) disponível sob o nome comercial VIDEX da Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543; zalcitabina (ddC) disponível sob o nome comercial HIVID da Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110; estavudina (d4T) disponível sob a marca registrada ZERIT da Bristol-Myers
10 Squibb Co., Princeton, NJ 08543; lamivudina (3TC) disponível sob o nome comercial EPIVIR da Glaxo-Wellcome Research Triangle, NC 27709; abacavir (1592U89) descrito no documento WO96/30025 e disponível sob a marca registrada ZIAGEN da Glaxo-Wellcome Research Triangle, NC 27709; adefovir dipivoxila [bis(POM)-PMEA] disponível sob o nome comercial PREVON
15 da Gilead Sciences, Foster City, CA 94404; lobucavir (BMS-180194), um inibidor da transcriptase reversa a nucleosídeo descrito no documento EP-0358154 e EP-0736533 e em desenvolvimento pela Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543; BCH-10652, um inibidor da transcriptase reversa (na forma de uma mistura racêmica de BCH-10618 e BCH-10619) em desenvolvimento
20 pela Biochem Pharma, Laval, Quebec H7V, 4A7, Canadá; emitricitabina [(-)-FTC] licenciada pela Emory University segundo a Patente US N° 5.814.639 da Emory Univ. e em desenvolvimento pela Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707; beta-L-FD4 (também conhecido como beta-L-D4C e denominado beta-L-2', 3'-dicleóxi-5-flúor-citidena) licenciado pela Yale University para Vion Pharmaceuticals, New Haven CT 06511; DAPD, o
25 purina nucleosídeo, (-)-beta-D-2,6,-diamino-purina dioxolano descrito no documento EP 0656778 e licenciado pela Emory University e pela University of Georgia para Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707; e lodenosina (FddA), 9-(2,3-didesóxi-2-flúor-b-D-treo-pentofuranosila)adenina, um inibidor
30 estável da transcriptase reversa à base de purina descoberto pelo NIH e em desenvolvimento pela U.S. Bioscience Inc., West Conshohocken, PA 19428.

O termo "inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos"

conforme usado nesta invenção significa não-nucleosídeos que inibem a atividade da transcriptase reversa do HIV-1.

NNRTIs adequados típicos incluem nevirapina (BI-RG-587) disponível sob o nome comercial VIRAMUNE da Boehringer Ingelheim, o fabricante da Roxane Laboratories, Columbus, OH 43216; delaviradina (BHAP, U-90152) disponível sob o nome comercial RESCRIPTOR da Pharmacia & Upjohn Co., Bridgewater NJ 08807; efavirenz (DMP-266) uma benzoxazin-2-ona descrita no documento WO94/03440 e disponível sob o nome comercial SUSTIVA da DuPont Pharmaceutical Co., Wilmington, DE 19880-0723; PNU-142721, uma fuopiridina-tio-pirimida em desenvolvimento pela Pharmacia e Upjohn, Bridgewater NJ 08807; AG-1549 (antigo Shionogi # S-1153); 5-(3,5-diclorofenila)-tio-4-isopropil-1-(4-piridila)metil-1H-imidazol-2-ilmetila carbonato descrito no documento WO 96 /10019 e em desenvolvimento clínico pela Agouron Pharmaceuticals, Inc., LaJolla CA 92037-1020; MKC-442 (1-(etóxi-metila)-5-(1-metiletila)-6-(fenilmetila)-(2,4(1H,3H)-pirimidinadiona) descoberta pela Mitsubishi Chemical Co. e em desenvolvimento pela Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707; e (+)-calanolida A (NSC-675451) e B, derivados de cumarina descritos da Patente US N° 5.489.697 do NIH, licenciados para Med Chem Research, que está co-desenvolvendo a (+) calanolida A com a Vita-Invest como um produto para ser administrado por via oral.

O termo "inibidor de protease" conforme usado nesta invenção significa inibidores da protease do HIV-1, uma enzima necessária para a clivagem proteolítica de precursores de poliproteína viral (por exemplo, poliproteínas virais GAG e GAG Pol), nas proteínas funcionais individuais encontrados no HIV-1 infeccioso. Inibidores da protease do HIV incluem compostos tendo uma estrutura peptidomimética, peso molecular alto (7600 dalttons) e caráter peptídico substancial, por exemplo CRIXIVAN (disponível na Merck) assim como inibidores não-peptídicos da protease por exemplo, VIRACEPT (disponível na Agouron).

PIs adequados típicos incluem saquinavir (Ro 31-8959) disponível como cápsulas em géis dura sob o nome comercial INVIRASE e como cápsulas em géis mole sob o nome comercial FORTOVASE da Roche

Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110-1199; ritonavir (ABT-538) disponível sob o nome comercial NORVIR da Abbott Laboratories, Abbott Park, ILA 60064; indinavir (MK-639) disponível sob o nome comercial CRIXIVAN da Merck & Co., Inc., West Point, PA 19486-0004; nelfnavir (AG-1343) disponível sob o nome comercial VIRACEPT da Agouron Pharmaceuticals, Inc., LaJolla CA 92037-1020; amprenavir (141W94), nome comercial AGENERASE, um inibidor de protease não-peptídico em desenvolvimento pela Vertex Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 02139-4211 e disponível na Glaxo-Wellcome, Research Triangle, NC através de um programa de acesso expandido; lasinavir (BMS-234475) disponível na Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543 (originalmente descoberto pela Novartis, Basel, Suíça (CGP-61755); DMP-450, uma uréia cíclica descoberta pela Dupont e em desenvolvimento pela Triangle Pharmaceuticals; BMS-2322623, um azapeptídeo em desenvolvimento pela Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543, como um PI de HIV-1 de segunda geração; ABT-378 em desenvolvimento pela Abbott, Abbott Park, ILA 60064; e AG-1549 um imidazol carbamato oralmente ativo descoberto pela Shionogi (Shionogi #S-1153) e em desenvolvimento pela Agouron Pharmaceuticals, Inc., LaJolla CA 92037-1020.

Outros agentes antivirais incluem hidroxiuréia, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida e Yissum Project Nº 11607. Hidroxiuréia (Droxia), um inibidor da ribonucleosídeo trifosfato redutase, a enzima envolvida na ativação de células T, foi descoberta no NCI e está em desenvolvimento pela Bristol-Myers Squibb; em estudos pré-clínicos, ela mostrou ter um efeito sinérgico sobre a atividade da didanosina e foi estudada com estavudina. IL-2 está descrita em Ajinomoto EP-0142268, Takeda EP-0176299, e Chiron Patentes US Nºs RE 33653, 4530787, 4569790, 4604377, 4748234, 4752585, e 4949314, e está disponível sob o nome comercial PROLEUKIN (aldesleukin) da Chiron Corp., Emeryville, CA 94608-2997 como um pó liofilizado para infusão IV ou administração sc com reconstituição e diluição com água; uma dose de cerca de 1 a cerca de 20 milhões IU/dia, sc é preferida; uma dose de cerca de 15 milhões IU/dia, sc é mais preferida. A IL-12 está descrita no documento WO96/25171 e está disponível na Roche Pharmaceuticals, Nu-

tley, NJ 07110-1199 e American Home Products, Madison, NJ 07940; uma dose de cerca de 0,5 micrograma/kg/dia a cerca de 10 micrograma/kg/dia, sc é preferida. Pentafusida (DP-178, T-20) um peptídeo sintético de 36 aminoácidos, descrito na Patente US Nº 5.464.933 licenciada pela Duke University para Trimeris que está desenvolvendo a pentafusida em colaboração com a Duke University; a pentafusida age inibindo a fusão do HIV-1 a membranas alvo. A pentafusida (3-100 mg /dia) é dada como uma infusão ou injeção sc contínua junto com efavirenz e 2 PIs para pacientes positivos para HIV-1 refratários a uma terapia combinada tripla; é preferido o uso de 100 mg/dia. Yissum Project Nº 11607, uma proteína sintética à base da proteína Vif do HIV-1, está em desenvolvimento pré-clínico pela Yissum Research Development Co., Jerusalém 91042, Israel. Ribavirina, 1-β-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, está disponível na ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, CA; sua produção e formulação estão descritas na Patente US Nº 4.211.771.

O termo "terapia anti-HIV-1" conforme usado nesta invenção significa qualquer droga anti-HIV-1 que tenha se mostrado útil para tratar infecções por HIV-1 no homem seja isolada ou como parte de terapias combinadas de múltiplos fármacos, especialmente as terapias combinadas triplas e quádruplas. Terapias anti-HIV-1 conhecidas adequadas típicas incluem, porém sem limitação, terapias combinadas de múltiplos fármacos tais como (i) pelo menos três fármacos anti-HIV-1 selecionadas de dois NRTIs, um PI, um segundo PI, e um NNRTI; e (ii) pelo menos dois fármacos anti-HIV-1 selecionados de NNRTIs e PIs. Terapias combinadas de múltiplos fármacos HAART - adequadas típicas incluem:

(a) terapias combinadas triplas tal como dois NRTIs e um PI; ou (b) dois NRTIs e um NNRTI; e (c) terapias combinadas quádruplas tais como dois NRTIs, um PI e um segundo PI ou um NNRTI. No tratamento de pacientes sem sensibilização, é preferível começar o tratamento anti-HIV-1 com a terapia combinada tripla; o uso de dois NRTIs e um PI é preferido a não ser que haja intolerância a PIs. Complacência o farmaco é essencial. Os níveis plasmáticos de CD4⁺ e HIV-1-RNA devem ser monitorados a cada

3 - 6 meses. Caso a carga viral atinja um patamar, um quarto fármaco, por exemplo, um PI ou um NNRTI deve ser adicionado. Vide a tabela abaixo onde estão descritas outras terapias combinadas:

TERAPIAS COMBINADAS COM MÚLTIPLOS FÁRMACOS ANTI-HIV-1

5 A. Terapias combinadas triplas

1. Dois NRTIs¹ + um PI²
2. Dois NRTIs¹ + um NNRTI³

B. Terapias combinadas quádruplas⁴

Dois NRTIs + um PI + um segundo PI ou um NNRTI

10 C. ALTERNATIVAS:⁵

Dois NRTI¹

Um NRTI⁵ + um PI²

Dois PIs⁶ + um NRTI⁷ ou NNRTI³

Um PI² + um NRTI⁷ + um NNRTI³

15 Notas para a tabela

1. Um dos seguintes: zidovudina + lamivudina; zidovudina + didanosina; estavudina + lamivudina; estavudina + didanosina; zidovudina + alcitabina

20

2. Indinavir, nelfinavir, ritonavir ou saquinavir cápsulas em géis mole.

3. Nevirapina ou delavirdina.

4. Vide A-M. Vandamme et al. Antiviral Chemistry & Chemotherapy 9:187 págs. 193-197 e Figuras 1 + 2.

25

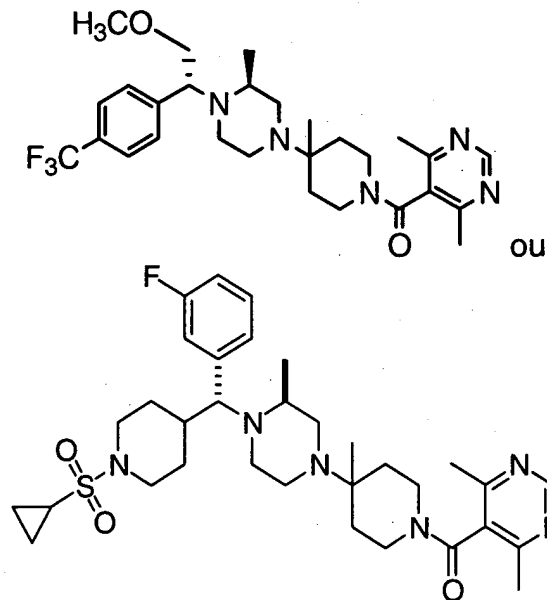
5. Regimes alternativos são para pacientes que não podem seguir um regime recomendado por causa de problemas de complacência ou toxicidade, e para aqueles que sem êxito ou que sofrem reincidência com um regime recomendado. Combinações de dois nucleosídeos podem levar à resistência do HIV e fracasso clínico em muitos pacientes.

30

6. Maior parte dos dados obtidos com saquinavir e ritonavir (cada 400 mg bid).

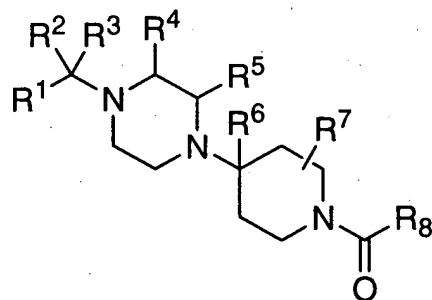
7. Zidovudina, estavudina ou didanosina.

Uma outra modalidade da invenção fornece um método para determinar se um paciente recebeu o composto da fórmula



- o método compreendendo a etapa de determinar se uma amostra de plasma, urina, bile ou fezes obtida do paciente mostra a presença de um composto de fórmula estrutural IB.
- 5

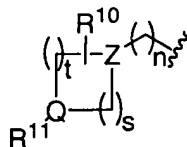
Uma outra modalidade da invenção fornece um processo para preparar um composto representado pela fórmula estrutural IC:



Fórmula IC

ou um sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo; onde:

- 10 R^1 é selecionado do grupo que consiste em R^9 -fenila, R^9 -piridila, R^9 -tiofenila, R^9 -naftila, e



R^2 é selecionado do grupo que consiste em H e alquila;

R^3 é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, alcoxial-

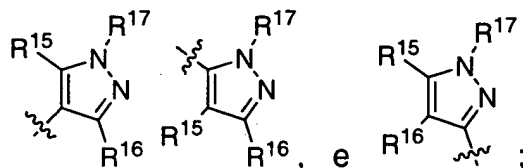
quil-, cicloalquila, cicloalquilalquil-, R⁹-arila, R⁹-arilalquil-, R⁹-heteroarila, e R⁹-heteroarilalquil-;

ou R² e R³ juntos são =O, =N(OR¹²), ou =N-N(R¹³)(R¹⁴);

R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são independentemente selecionados do grupo

5 que consiste em H e alquila;

R⁸ é selecionado do grupo que consiste em



R⁹ é 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio, alquila, alcóxi, -CF₃, -OCF₃, CH₃C(O)-, -CN, CH₃S(O₂)-, CF₃S(O₂)-, -N(R¹⁸)(R¹⁹);

10 R¹⁰ é selecionado do grupo que consiste em H e alquila;

R¹¹ é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, fluoralquil-, R⁹-arilalquil-, R⁹-heteroaril-, alquila, alquil-S(O₂)-, cicloalquil-S(O₂)-, fluoralquil-S(O₂)-, R⁹-aril-S(O₂)-, R⁹-heteroaril-S(O₂)-, N(R¹⁸)(R¹⁹)-S(O₂)-, alquil-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, fluoralquil-C(O)-, R⁹-aril-C(O)-, alquil-NH-C(O)- e R⁹-aril-NH-C(O)-;

15 R¹² é H, alquila, fluoralquil-, cicloalquilalquil-, hidroxialquil-, alquil-O-alkil-, alquil-O-C(O)-alquil- ou N(R¹⁸)(R¹⁹)-C(O)-alquil-;

R¹³ e R¹⁴ são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, alquila e cicloalquila, ou R¹³ e R¹⁴ juntos são (C₂-C₆)alquilenos e formam um anel com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados;

20 R¹⁵ e R¹⁶ são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila, halogênio, -NR¹⁸R¹⁹, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-acila e -OCF₃;

R¹⁷ é selecionado do grupo que consiste em R²⁰O-, e R²⁰R²¹N-;

25 R¹⁸ e R¹⁹ são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e alquila;

R²⁰ é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, haloalquila, cicloalquila, heterociclila, aralquila, alquilarila, arila, e heteroarila;

R²¹ é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, fluor-

alquil-, R⁹-arilalquil-, R⁹-heteroaril-, alquila, alquil-S(O₂)-, cicloalquil-S(O₂)-, fluoralquil-S(O₂)-, R⁹-aril-S(O₂)-, R⁹-heteroaril-S(O₂)-, N(R¹⁸)(R¹⁹)-S(O₂)-, alquil-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, fluoralquil-C(O)-, R⁹-aril-C(O)-, alquil-NH-C(O)- e R⁹-aril-NH-C(O)-;

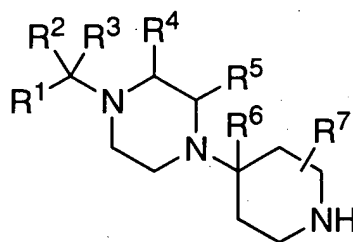
5 Q e Z são independentemente selecionados do grupo que consiste em CH e N;

n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

s é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

t é 1, 2, 3 ou 4;

10 com a condição de que quando n é 0, Z é CH;
que compreende reagir uma amina da fórmula



com um ácido carboxílico de fórmula R⁸COOH ou com um cloreto de ácido de fórmula R⁸C(O)Cl; onde R¹-R⁸ são como definidos para a fórmula I.

Em uma modalidade do processo acima mencionado,

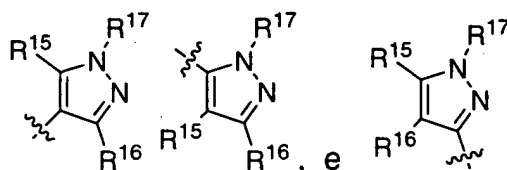
15 R² é selecionado do grupo que consiste em H e (C₁-C₆)alquila;

R³ é selecionado do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alquil-, (C₃-C₁₀)cicloalquila, (C₃-C₁₀)cicloalquil(C₁-C₆)alquil-, R⁹-arila, R⁹-aril(C₁-C₆)alquil-, R⁹-heteroarila, e R⁹-heteroaril(C₁-C₆)alquil-;

20 ou R² e R³ juntos são =O, =N(OR¹²), ou =N-N(R¹³)(R¹⁴);

R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e (C₁-C₆)alquila;

R⁸ é selecionado do grupo que consiste em



R⁹ é 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados

do grupo que consiste em H, halogênio, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, -CF₃, -OCF₃, CH₃C(O)-, -CN, CH₃S(O₂)-, CF₃S(O₂)-, -N(R¹⁸)(R¹⁹);

R¹⁰ é selecionado do grupo que consiste em H e (C₁-C₆)alquila;

R¹¹ é selecionado do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquila, flúor(C₁-C₆)alquil-, R⁹-aril(C₁-C₆)alquil-, R⁹-heteroaril-, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alquil-S(O₂)-, (C₃-C₆)cicloalquil-S(O₂)-, flúor(C₁-C₆)alquil-S(O₂)-, R⁹-aril-S(O₂)-, R⁹-heteroaril-S(O₂)-, N(R¹⁸)(R¹⁹)-S(O₂)-, (C₁-C₆)alquil-C(O)-, (C₃-C₆)cicloalquil-C(O)-, flúor(C₁-C₆)alquil-C(O)-, R⁹-aril-C(O)-, (C₁-C₆)alquil-NH-C(O)- e R⁹-aril-NH-C(O)-;

R¹² é H, (C₁-C₆)alquila, flúor(C₁-C₆)alquil-, (C₃-C₁₀)cicloalquil(C₁-C₆)alquil-, hidróxi(C₁-C₆)alquil-, (C₁-C₆)alquil-O-(C₂-C₆)alquil-, (C₁-C₆)alquil-O-C(O)-(C₁-C₆)alquil- ou N(R¹⁸)(R¹⁹)-C(O)-(C₁-C₆)alquil-;

R¹³ e R¹⁴ são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquila e (C₃-C₁₀)cicloalquila, ou R¹³ e R¹⁴ juntos são (C₂-C₆)alquila e formam um anel com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados;

R¹⁵ e R¹⁶ são independentemente selecionados do grupo que consiste em (C₁-C₆)alquila, halogênio, -NR¹⁸R¹⁹, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-acila e -OCF₃;

R¹⁷ é selecionado do grupo que consiste em R²⁰O e R²⁰R²¹N-;

R¹⁸ e R¹⁹ são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e (C₁-C₆)alquila;

R²⁰ é selecionado do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₁₀)cicloalquila, heterociclila, aril(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alquilarila, arila, e heteroarila;

R²¹ é selecionado do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquila, fluor-(C₁-C₆)alquil-, R⁹-aril(C₁-C₆)alquil-, R⁹-heteroaril-, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alquil-S(O₂)-, ciclo(C₃-C₆)alquil-S(O₂)-, flúor(C₁-C₆)alquil-S(O₂)-, R⁹-aril-S(O₂)-, R⁹-heteroaril-S(O₂)-, N(R¹⁸)(R¹⁹)-S(O₂)-, (C₁-C₆)alquil-C(O)-, (C₃-C₆)cicloalquil-C(O)-, flúor(C₁-C₆)alquil-C(O)-, R⁹-aril-C(O)-, (C₁-C₆)alquil-NH-C(O)- e R⁹-aril-NH-C(O)-;

Q e Z são independentemente selecionados do grupo que con-

siste em CH e N;

n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

s é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

t é 1, 2, 3 ou 4;

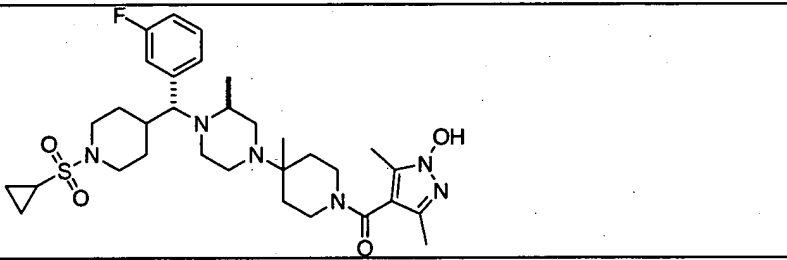
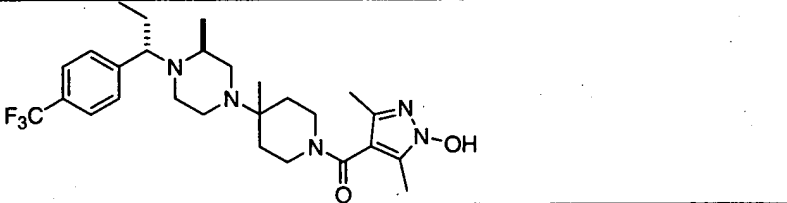
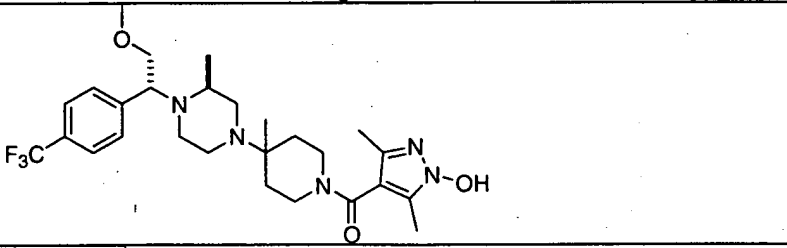
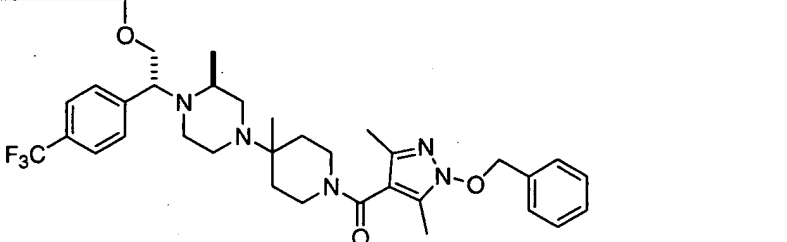
- 5 com a condição de que quando n é 0, Z é CH.

Em uma outra modalidade do processo acima mencionado, a reação da amina com o ácido carboxílico ou cloreto de ácido é conduzida na presença de um ou mais agentes de acoplamento por amidação, tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropila)-3-etila carbodiimida (DEC).

10

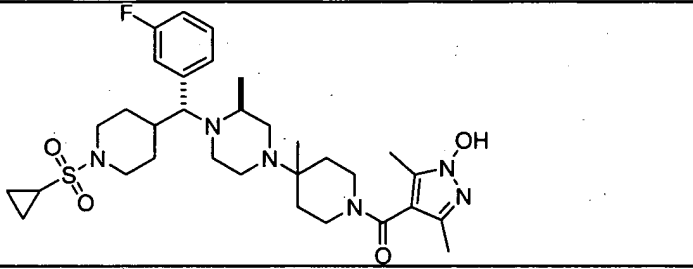
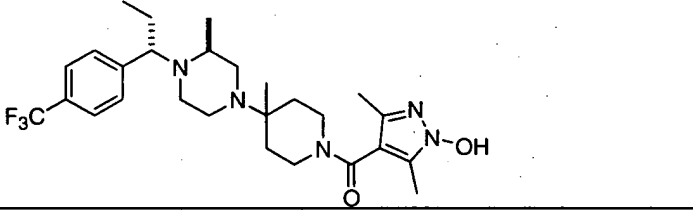
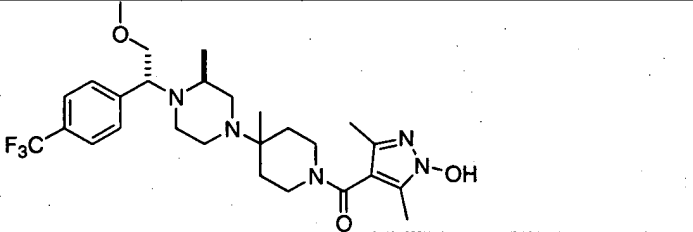
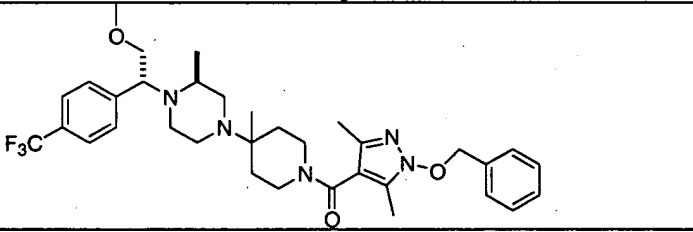
Uma outra modalidade da invenção fornece os compostos a seguir na Tabela 1. A Tabela 1 também fornece os dados espectrais de massa (HRMS) para os compostos.

TABELA 1

Estrutura	HRMS
	631,3433
	522,3068
	538,3000
	624,3464

A Tabela 2 abaixo fornece adicionalmente os dados de atividade (IC_{50} em nanomolar, nM) para os compostos listados na Tabela 1, determinados pelo ensaio de replicação de luciferase detalhado em uma seção posterior deste relatório.

5 **Tabela 2**

Estrutura	Replicação de HIV IC_{50} luciferase (nM, Yu-2)
	43
	>100
	8
	0,4

Os compostos da presente invenção, também chamados de compostos inventivos, são particularmente úteis como antagonista de CCR5.

Os compostos da invenção podem ser feitos por procedimentos conhecidos na literatura, ou pelos métodos descritos nos exemplos abaixo.

- 10 Os esquemas de preparação e os exemplos não devem ser interpretados como limitativos do escopo da invenção. Caminhos mecanísticos alternativos e estruturas análogas dentro do escopo da invenção deverão ser evidentes para os especialistas na técnica.

Os solventes e reagentes a seguir podem ser mencionados pelas abreviações indicadas: tetrahidrofurano (THF); etanol (EtOH); metanol (MeOH); ácido acético (HOAc ou AcOH); etila acetato (EtOAc); N,N-dimetilformamida (DMF); ácido trifluoracético (TFA); anidrido trifluoracético (TFAA);

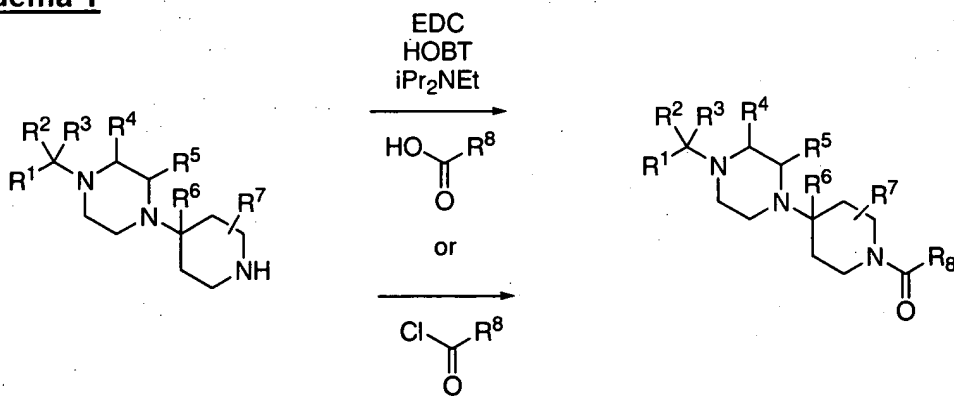
5 1-hidróxi-benzotriazol (HOBT); ácido m-cloroperbenzóico (MCPBA); trietilamina (Et₃N); éter dietílico (Et₂O); terc-butóxi-carbonila (BOC); 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); dimetila sulfóxido (DMSO); ácido p-toluenossulfônico (p-TSA); bis(trimetilsilila)-amida de potássio (KHMDA); 4-dimetilaminopiridina (DMAP); N,N,N-diospropiletilamina (DIPEA); Alloc: alilóxi-carbamato;

10 MeCN: acetonitrila; e cloridrato de 1-(3-dimetil-aminopropila)-3-étila carbodiimida (EDCI, DEC ou EDC). RT é temperatura ambiente.

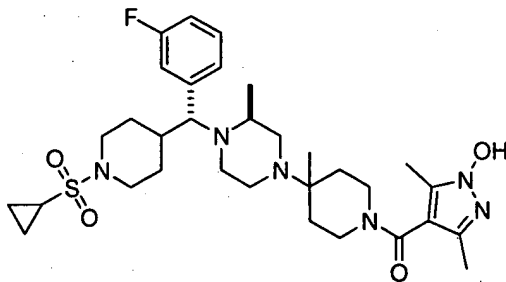
Os compostos representados pela seguinte invenção podem ser preparados por condições tradicionais de acoplamento de uma amina e um ácido carboxílico (R⁸CO₂H) (ou cloreto de ácido, R⁸C(O)Cl) (**esquema 1**).

15 Exemplos representativos estão mostrados abaixo.

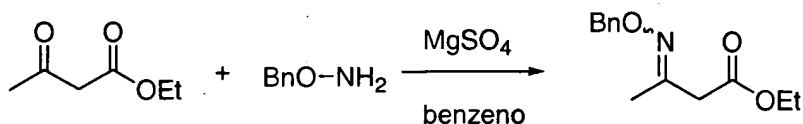
Esquema 1



Exemplo 1

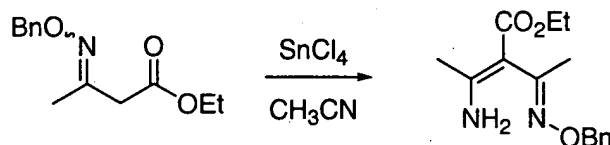


Etapa 1



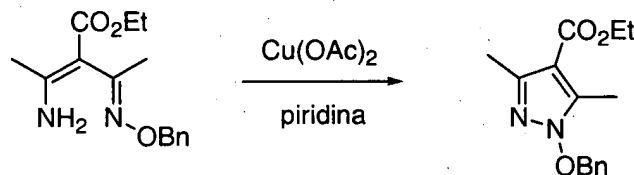
Etila acetoacetato (7,5 g, 58 mmols) e O-benzila hidroxila amina (7,1 g, 58 mmols), e MgSO_4 (5 g) foram recuperados em benzeno e agitados a 25°C por 24 horas. Filtração e concentração deram a oxima.

Etapa 2



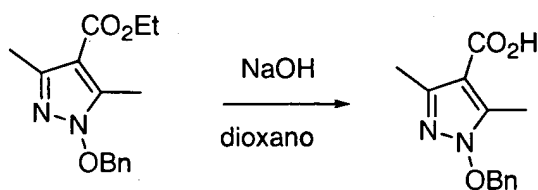
- 5 A oxima (1,0 g, 4,25 mmols) foi recuperada em CH_3CN (8 ml) e resfriada para 0°C . SnCl_4 (4,3 ml, 1,0 M em CH_2Cl_2) foi adicionado em gotas à solução a 0°C . A solução foi agitada a 0°C por uma hora. A solução foi resfriada bruscamente com Na_2CO_3 saturado (aq.). A mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas (MgSO_4). Filtração e concentração deram um óleo incolor.
- 10 Purificação por cromatografia instantânea (3/1 hexanos/EtOAc, SiO_2) deu 415 mg (35 %) da enamida como um óleo incolor.

Etapa 3



- 15 A enamida (415 mg, 1,5 mmol) e $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (400 mg) foram recuperados em piridina. A mistura foi aquecida a 100°C por 4 horas. A solução foi resfriada e concentrada. O resíduo foi distribuído entre EtOAc e 10% NH_4OH (aq.). A camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas (MgSO_4). Filtração e concentração deram um óleo castanho. Purificação por cromatografia instantânea (9/1 hexanos/EtOAc, SiO_2) deram 330 mg (80%) do pirazol como um óleo incolor.
- 20

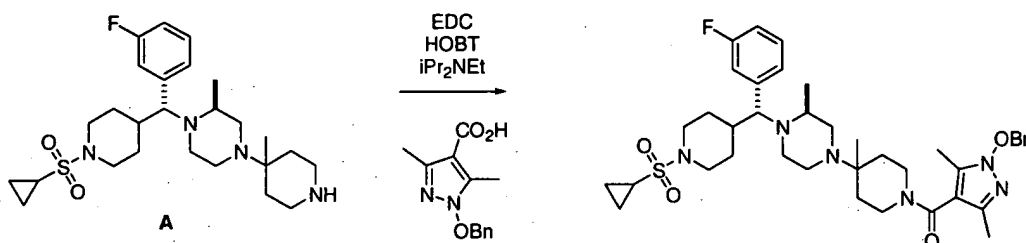
Etapa 4



O éster (545 mg, 1,99 mmol) e 1 N NaOH (aq.) foram recuperados em dioxano/EtOH. A solução foi aquecida a 75°C por 24 horas. A solução foi

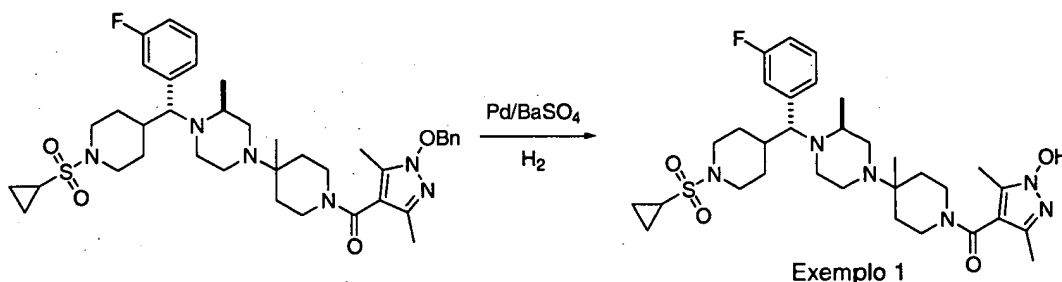
concentrada. A solução foi acidificada com 1 M HCl_(aq.) (pH = 2-3). O precipitado branco formado foi recolhido e secado a alto vácuo. O ácido foi obtido como um pó branco (314 mg, 64%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,07 (s, 3H), 2,46 (s, 3 H), 5,26 (s, 2 H), 7,25 - 7,37 (m, 5 H). HRMS calculada para C₁₃H₁₅O₃N (MH⁺) 247,1083; Encontrada: 247,1089.

Etapa 5



A piperidina A (vide abaixo para síntese de A; 122 mg, 0,24 mmol), EDC (56 mg, 0,29 mmol), HOBT (40 mg, 0,29 mmol), iPr₂Net (93 mg, 0,73 mmol), e o ácido (61 mg, 0,24 mmol) foram recuperados em CH₃CN. A solução foi agitada a 25°C por 18 horas. A solução foi concentrada. O resíduo foi distribuído entre EtOAc e 1 N NaOH (aq.). A camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas de EtOAc combinadas foram lavadas com salmoura e secadas (MgSO₄). Filtração e concentração deram um óleo amarelo. Purificação por cromatografia em camada fina preparatória 15/1 CH₂Cl₂/metanol, SiO₂ deu a amida como um óleo incolor (166 mg, 95%). MS baixa res (MH⁺) 721.

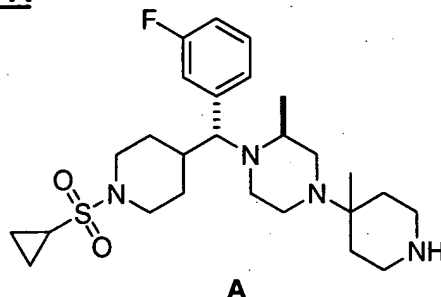
Etapa 6



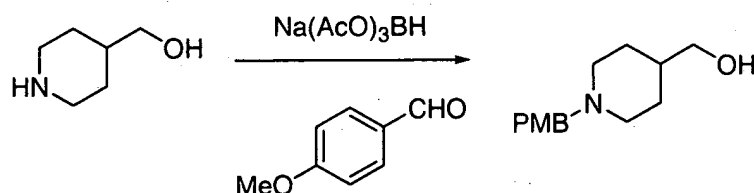
O éter O-benzílico (135 mg, 0,19 mmol) e Pd/BaSO₄ (40 mg) foram recuperados em MeOH. A mistura foi colocada em um aparelho Parr e carregado com 0,0703 kg/cm² (10 psi) H₂. A mistura foi agitada a 25°C por 30 minutos. Filtração deu um óleo amarelo. Purificação por cromatografia em camada fina preparatória (15/1 CH₂Cl₂/metanol, SiO₂) deu 79 mg (67%)

do **Exemplo 1** (primeiro composto na Tabela 1) como um óleo incolor. P.f. (2 HCl): 214-215 °C, HRMS calculada para $C_{32}H_{48}O_4N_6FS$ (MH^+): 631,3442; Encontrada: 631,3433.

Síntese da piperidina A

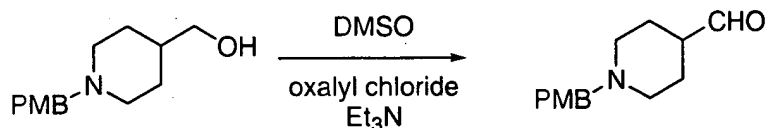


5 Etapa 1



4-Piperidina-metanol (10 g), p-anisaldeído (13 ml), e $Na(AcO)_3BH$ (22 g) foram recuperados em CH_2Cl_2 (250 ml) e agitados a 25°C (19 horas). A solução foi diluída com CH_2Cl_2 e lavada com NaOH (aq.) 1 N. A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas, o que deu um óleo amarelo. O resíduo foi recuperado em Et_2O e lavado com HCl (aq.) 1 M. A camada ácida aquosa foi extraída com Et_2O . A camada ácida foi resfriada para 0°C e basificada pela adição de péletes de NaOH (pH = 10-12). A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas o que deu o álcool (18,4 g, 90%) como um óleo grosso.

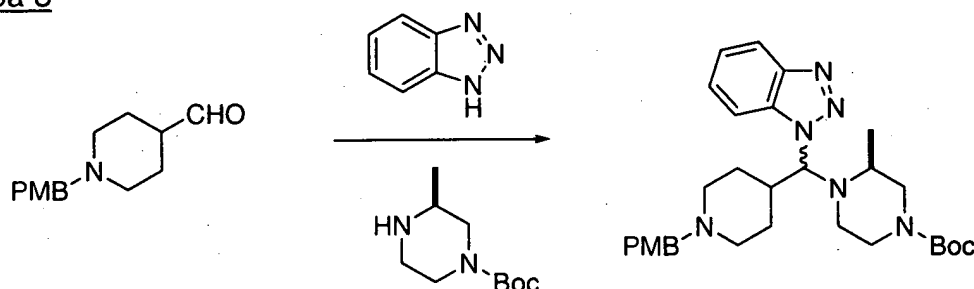
Etapa 2



DMSO (7,2 ml) foi recuperado em CH_2Cl_2 (200 ml), e a solução resultante foi resfriada para -40°C (CO_2/CH_3CN). Cloreto de oxalila (8,9 ml) em CH_2Cl_2 (15 ml) foi adicionado em gotas à solução a -40°C (agitador mecânico). Depois da adição, a solução foi agitada a -40°C por 30 minutos. O álcool (18,4 g) em CH_2Cl_2 (40 ml) foi adicionado à solução a -40°C. Depois

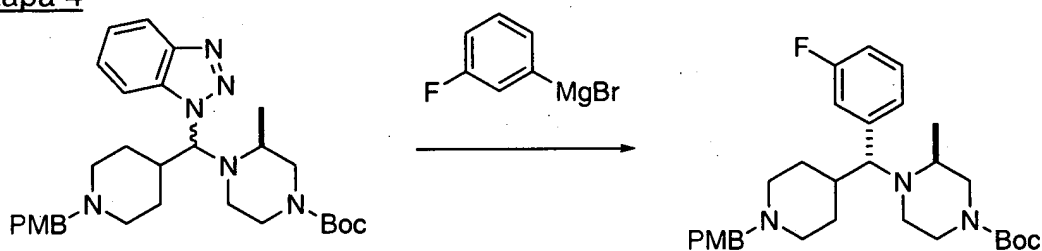
da adição, a solução resultante foi agitada a -40°C por 30 minutos. Trietilamina (33 ml) foi adicionada à solução a -40°C quando então formou-se um precipitado. A mistura foi agitada a -40°C por 15 minutos e em seguida a 25°C por 45 minutos. A solução foi diluída com CH_2Cl_2 e lavada com NaOH (aq.) 1 N. A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas, e concentradas o que deu o aldeído como um óleo amarelo (17,7 g, 97 %).

Etapa 3



O aldeído (11,3 g), (S)-N-Boc-metila piperazina (9,7 g), e benzotriazol (5,7 g) foram recuperados em benzeno (350 ml) e aquecidos com remoção azeotrópica de H_2O (sifão Dean-Stark) por 4,75 horas. A solução foi resfriada e concentrada. O aduto benzotriazol foi usado como tal na etapa seguinte.

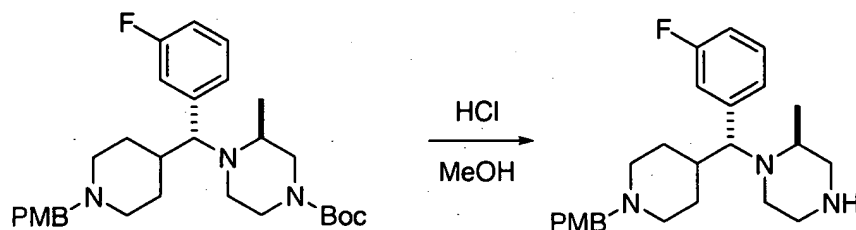
Etapa 4



o aduto benzotriazol bruto da etapa anterior (48 mmols) foi recuperado em THF seco (200 ml). A solução foi resfriada para 0°C . Brometo de 3-fluorfenila magnésio (290 ml de uma solução 0,5 M em THF) foi adicionado à solução a 0°C . A solução heterogênea castanha resultante foi aquecida até 25°C e agitada a essa temperatura por 5 horas. A solução foi lentamente resfriada bruscamente com citrato de sódio 25% em peso, e a mistura foi concentrada no rotovaporizador. O resíduo foi distribuído entre EtOAc e citrato de sódio 25%. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas (Na_2SO_4).

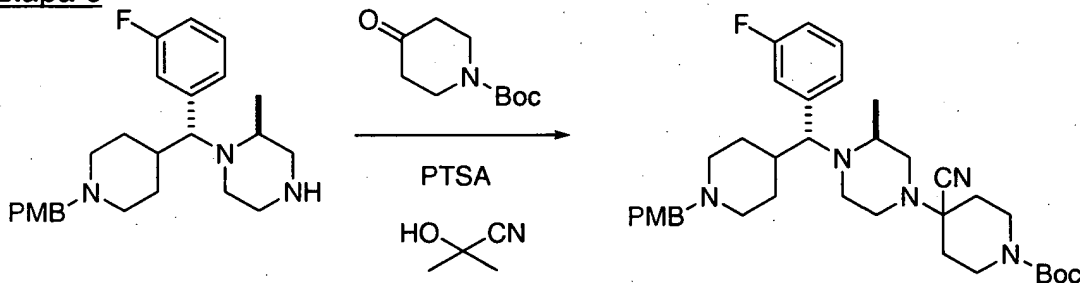
Filtração e concentração deram um óleo amarelo. Purificação por cromatografia instantânea duas vezes (1ª vez: 2/1 hexanos/acetona, 2ª vez: 4/1 hexanos/acetona) deu 17,8 gramas (72 %) da piperazina desejada como um óleo incolor.

5 Etapa 5

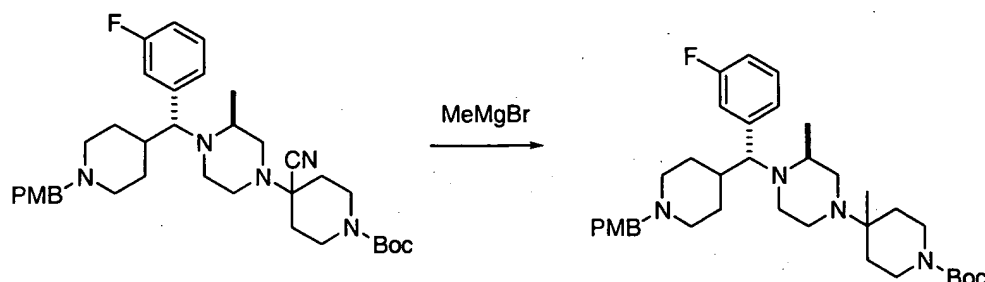


A Boc-piperazina (750 mg) e 3 ml de HCl 4,0 M em dioxano foram recuperados em MeOH e agitados a 25°C (16 horas). A solução foi concentrada. O resíduo foi distribuído entre CH₂Cl₂ e NaOH (aq.) 1 N. A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄). Filtração e concentração deram 582 mg (97 %) da piperazina como uma espuma amarela.

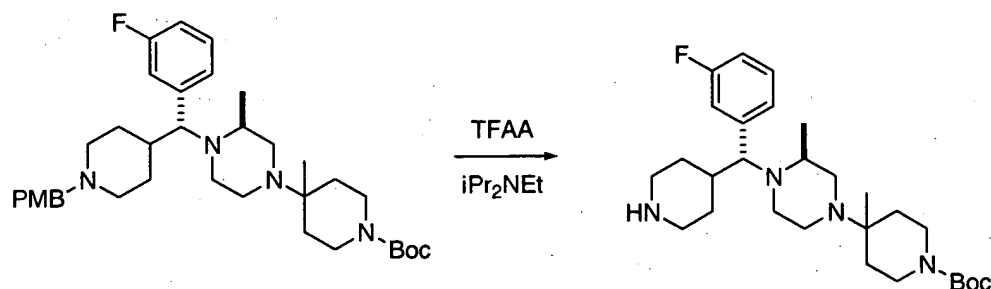
10 Etapa 6



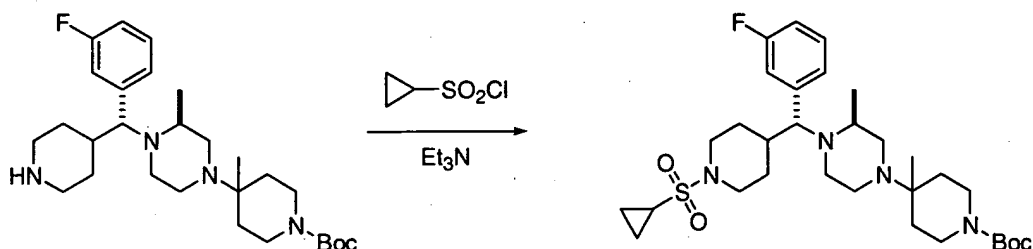
A piperazina (582 mg), N-Boc-4-piperidona (281 mg) e ácido p-toluenossulfônico (3 mg) foram recuperados em tolueno e aquecidos ao refluxo com remoção azeotrópica da H₂O (Dean Stark, temperatura do banho de óleo = 150°C) por 2,5 horas. A solução foi resfriada e acetona cianoidrina (0,2 ml) foi adicionada. A solução foi aquecida ao refluxo por mais 3 horas. A solução foi resfriada. A ciano-amina em tolueno foi usado como tal na etapa seguinte.

Etapa 7

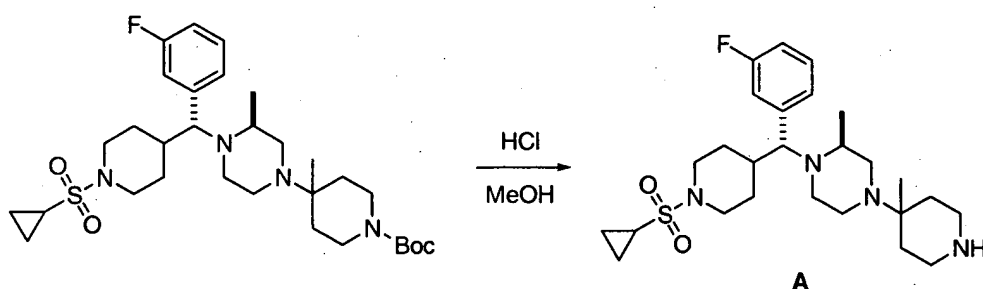
- A solução da ciano-amina acima (1,4 mmol) em tolueno foi diluída com THF, e MeMgBr (2,4 ml de uma solução 3,0 M em Et₂O) foi adicionada à solução. A solução resultante foi agitada a 25°C por 18 horas. A mistura foi resfriada bruscamente com citrato de sódio 25%. A mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas (MgSO₄). Filtração e concentração deram 887 mg da piperidina metilada (100% com base na piperazina de partida na Etapa 6).

Etapa 8

- A piperidina protegida com PMB (887 mg) e iPr₂NEt (0,5 ml) foram recuperados em CH₂Cl₂. Anidrido trifluoracético (0,3 ml) foi adicionado, e a solução foi agitada a 25°C por 1 hora. A solução foi concentrada, e o resíduo foi recuperado em MeOH/NaOH_(aq.) 1 N. A solução foi aquecida a 75°C por 3 horas. A solução foi resfriada e concentrada. O resíduo foi distribuído entre CH₂Cl₂ e NaOH_(aq.) 1 N. A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄), filtradas, e concentradas o que deu a piperidina como um óleo amarelo. Este material foi usado diretamente na etapa seguinte.

Etapa 9

A piperidina da Etapa 8 (1,46 mmol) e Et_3N (0,45 ml) foram recuperados em CH_2Cl_2 e resfriados para 0°C . Cloreto de ciclopropilsulfonila (230 mg) foi adicionado, e a solução resultante foi agitada a 25°C (2,5 horas). A solução foi diluída com CH_2Cl_2 e lavada com NaOH (aq.) 1 N. A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO_4), filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (3/1 hexanos/acetona, SiO_2) o que deu 693 mg (80 % da ciano-amina da Etapa 6) como um óleo amarelo.

10 Etapa 10

A Boc piperidina (693 mg) foi recuperada em MeOH. HCl 4,0 M em dioxano foi adicionado (2,5 ml), e a solução resultante foi agitada a 25°C (18 horas). A solução foi concentrada. O resíduo foi distribuído entre $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 1 M e Et_2O . A camada aquosa foi extraída com Et_2O . A camada aquosa foi resfriada e basificada com péletes de NaOH ($\text{pH} = 10-12$). A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . As camadas de CH_2Cl_2 combinadas foram secadas (MgSO_4), filtradas, e concentradas o que deu 419 mg (62%) da piperidina A como uma espuma amarela.

Os outros compostos da Tabela 1 foram preparados usando um procedimento similar e reagentes apropriados.

Para preparar composições a partir dos compostos descritos por esta invenção, veículos inertes farmacologicamente aceitáveis podem ser

sólidos ou líquidos. Preparações em forma sólida incluem pós, comprimidos, grânulos dispersíveis, cápsulas, cápsulas em géis ("cachets") e supositórios. Os pós e comprimidos podem ser compreendidos de cerca de 5 a cerca de 95 por cento de ingrediente ativo. Veículos sólidos adequados são conhecidos na literatura, por exemplo carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar ou lactose. Comprimidos, pós, cápsulas em géis e cápsulas podem ser usados como formas de dosagem sólidas adequadas para administração oral. Exemplos de veículos farmacologicamente aceitáveis e métodos de produção para várias composições podem ser encontrados em A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Preparações em forma líquida incluem soluções, suspensões e emulsões. Um exemplo disto inclui, porém sem limitação, soluções em água ou em água-propileno glicol para injeção parenteral ou adição de adoçantes e opacificadores para soluções, suspensões e emulsões orais. Preparações em forma líquida também podem incluir soluções para administração intranasal.

Preparações aerossóis adequadas para inalação podem incluir soluções e sólidos em forma de pó, que podem estar em combinação com um veículo farmacologicamente aceitável, tal como um gás comprimido inerte, por exemplo nitrogênio.

Também estão incluídas preparações em forma sólida que devem ser convertidas, imediatamente antes do uso, em preparações em forma líquida para administração oral ou parenteral. Tais formas líquidas incluem soluções, suspensões e emulsões.

O composto da invenção também pode ser distribuído por via transdérmica. As composições transdérmicas podem adquirir a forma de cremes, loções, aerossóis e/ou emulsões e podem ser incluídas em um emplastro transdérmico do tipo matriz ou reservatório que são convencionais na técnica para esta finalidade.

Os compostos da invenção também podem ser administrados por via oral, intravenosa, intranasal ou subcutânea.

De preferência o composto é administrado por via oral.

De preferência, a preparação farmacêutica está em uma forma de dosagem unitária. Em tal forma, a preparação é subdividida em doses unitárias de tamanho adequado contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de fórmula IA ou IB.

A quantidade de composto ativo em uma dose unitária de preparação pode ser variada ou ajustada de cerca de 10 mg a cerca de 500 mg, de preferência de cerca de 25 mg a cerca de 300 mg, mais preferivelmente de cerca de 50 mg a cerca de 250 mg, e ainda mais preferivelmente de cerca de 55 mg a cerca de 200 mg, de acordo com a aplicação particular.

A dosagem precisa do composto inventivo empregado pode ser variada dependendo das necessidades do paciente e da gravidade da condição sendo tratada. A determinação do regime de dosagem apropriado para uma situação particular é de conhecimento do versado na técnica. A título de conveniência, a dosagem diária total pode ser fracionada e administrada em porções durante o dia conforme necessário.

A quantidade e a frequência de administração dos compostos da invenção e/ou dos sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos serão reguladas a critério do clínico assistente levando em consideração fatores tais como idade, condição e tamanho do paciente assim como a gravidade dos sintomas sendo tratados. Um regime de dosagem diário recomendado típico para administração oral pode variar de cerca de 100 mg/dia a cerca de 300 mg/dia, de preferência 150 mg/dia a 250 mg/dia, mais preferivelmente cerca de 200 mg/dia, em duas a quatro doses fracionadas.

As doses e regimes de dosagem dos NRTIs, NNRTIs, PIs e similares agentes usados em combinação com os compostos desta invenção serão determinados pelo clínico assistente tendo em vista as doses e regimes de dosagem aprovados nas bulas da embalagem ou como descrito nos protocolos, levando em consideração a idade, o sexo e a condição do paciente e a gravidade da condição tratada.

Em uma modalidade preferida, o composto da presente invenção pode ser usado para tratar o vírus da imunodeficiência humana pela

administração a um paciente com necessidade de tal tratamento de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos de fórmula IA ou IB, de preferência em combinação com um ou mais veículos farmacologicamente aceitáveis. Um ou mais, de preferência um a quatro, agentes antivirais úteis na terapia anti-HIV-1 podem ser usados em combinação com o composto da presente invenção. O agente ou agentes antivirais podem ser combinados com ou mais compostos da presente invenção em uma única forma de dosagem. O um ou mais compostos da presente invenção e o agente ou agentes antivirais podem ser administrados em qualquer ordem tal como, por exemplo, em sequência, concorrentemente, simultaneamente e outras ordens. As quantidades dos vários ativos nesta terapia combinada podem ser quantidades (quantidades de dosagem) diferentes ou podem ser quantidades (quantidades de dosagem) iguais. Os vários ativos também podem estar presentes em quantidades fixas na mesma forma de dosagem, por exemplo, 10 mg de um composto de acordo com a reivindicação 1 e 10 mg de um agente antiviral presentes em um único comprimido. Ilustrativo de tal "único comprimido" seria, por exemplo, o medicamento anticolesterol VYTORIN[®] (disponível na Merck Schering-Plough Pharmaceuticals, Kenilworth, New Jersey).

Os agentes antivirais contemplados para uso em combinação com o composto da presente invenção compreendem inibidores da transcriptase reversa nucleosídicos e nucleotídicos, inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos, inibidores de protease e similares fármacos antivirais listadas abaixo que não se enquadram nessas classificações. Exemplos específicos de agentes antivirais incluem, porém sem limitação, zidovudina, lamivudina, zalcitabina, didanosina, estavudina, abacavir, adefovir dipivoxila, lobucavir, BCH-10652, emitricitabina, beta-L-FD4, DAPD, lodenosina, nevirapina, delaviridina, efavirenz, PNU-142721, AG-1549, MKC-442, (+)-calanolida A e B, saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, lasinavir, DMP-450, BMS-2322623, ABT-378, amprenavir, hidroxiuréia, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida, Yissum N^o 11607 e AG-1549. Em particular, as combinações conhecidas como HAART são contempladas para uso em combinação

com o composto desta invenção.

Para tratamento combinado com mais de um agente ativo, onde os agentes ativos estão em formulações de dosagem separadas, os agentes ativos podem ser administrados separadamente ou juntos. Além disso, a administração de um elemento pode ser anterior, concorrente, ou subsequente à administração do outro agente ativo.

Um outro aspecto da invenção fornece um método para tratar rejeição a transplante de órgão sólido, doença do enxerto versus hospedeiro, artrite, artrite reumatóide, doença do intestino inflamatório, dermatite atópica, psoríase, asma, alergias ou esclerose múltipla que compreende administrar a um paciente com necessidade de tal tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais compostos de fórmula IA ou IB, de preferência em combinação com um ou mais veículos farmacologicamente aceitáveis. Em uma outra modalidade, o método para tratar rejeição a transplante de órgão sólido, doença do enxerto versus hospedeiro, artrite reumatóide, doença do intestino inflamatório ou esclerose múltipla compreende ainda administrar um ou mais outros agentes úteis no tratamento das referidas doenças em combinação com um ou mais compostos de fórmula IA ou IB.

Agentes conhecidos no tratamento de artrite reumatóide, transplante e doença do enxerto versus hospedeiro, doença do intestino inflamatório e esclerose múltipla que podem ser administrados em combinação com o composto da presente invenção são os seguintes:

Rejeição a transplante de órgão sólido e doença do enxerto versus hospedeiro: imunossuppressores tais como ciclosporina e interleucina-10 (IL-10), tacrolimus, globulina antilinfócito, anticorpo OKT-3, e esteróides;

Doença do intestino inflamatório: IL-10 (vide US 5.368.854), esteróides e azulfidina;

Artrite reumatóide: metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, esteróides e micofenolato mofetil;

Esclerose múltipla: interferon-beta, interferon-alfa, e esteróides.

Um outro aspecto da invenção refere-se a um kit compreenden-

do em recipientes separados em uma única embalagem uma composição farmacêutica para uso em combinação para tratar o vírus da imunodeficiência humana. Em um recipiente, uma composição farmacêutica compreende um ou mais compostos de fórmula **IA** ou **IB** em um ou mais veículos farmacologicamente aceitáveis, e em recipientes separados, uma ou mais composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade eficaz de um ou mais agentes antivirais ou outros agentes úteis no tratamento do vírus da imunodeficiência humana em um ou mais veículos farmacologicamente aceitáveis.

O objetivo da terapia para HIV-1 da presente invenção é reduzir a carga viral de HIV-1-RNA abaixo do limite detectável. O "limite detectável de HIV-1-RNA" no contexto da presente invenção significa que existem menos de cerca de 200 a menos de cerca de 50 cópias de HIV-1-RNA por ml de plasma do paciente medido pela metodologia de PCR quantitativa multicíclica de transcriptase reversa. HIV-1-RNA é de preferência medido na presente invenção pela metodologia de Amplicor -1 Monitor 1.5 (disponível na Roche Diagnostics) ou de Nuclisens HIV-1 QT -1.

Ensaio útil para determinar a atividade antagonística de CCR5 bem como a atividade inibitória da replicação de HIV estão descritos detalhadamente no pedido de patente Série N° IN01481K. foram usados os seguintes ensaios para determinar a atividade antagonística de CCR5 e a atividade inibitória da replicação de HIV dos compostos da invenção.

Ensaio de quimiotaxia: O ensaio de quimiotaxia é um ensaio funcional que caracteriza as propriedades agonistas vs. antagonistas dos compostos de teste. O ensaio mede a capacidade de linhagem celular murina não aderente expressando CCR5 humano (BaF-550) para migrar através de uma membrana em resposta a compostos de teste ou a ligandos naturais (isto é, RANTES, MIP-1 β). As células migram pela membrana permeável em direção aos compostos com atividade agonista. Os compostos que são antagonistas não só deixam de induzir a quimiotaxia, como também são capazes de inibir a migração celular em respostas a ligandos de CCR5 conhecidos. A atividade dos compostos inventivos também foi medida pelo ensaio de quimiotaxia.

Procedimento para o ensaio de quimiotaxia: Células Ba/F3-hCCR5 clone 550 (também conhecidas como B550) foram cultivadas em RPMI-1640 suplementado com 10 % soro bovino fetal (FBS), 1 X Pen-Strep, 1 X Glutamax, 1 X HEPES, 1 X 2-mercaptoetanol, e mL-3 a 1 µg/l. Todos os reagentes para a cultura de tecido foram adquiridos na Invitrogen (Carlsbad, Califórnia), a menos que de outra forma especificado. O FBS foi adquirido na Gemini Bio-Products, Woodland, Califórnia. IL-3 de camundongo foi adquirida na R & D Systems, Minneapolis, Minnesota.

MIP-1β(hMIP-1β) humano foi adquirido na R & D Systems e foi usado a uma concentração final de 1 nM no ensaio. Os compostos foram reconstituídos em DMSO e diluídos no meio do ensaio de quimiotaxia, de 0,1 nM a 1000 nM (concentrações finais).

Para o ensaio, as células foram lavadas duas vezes no meio RPMI 1640 puro, e então ressuspendidas na concentração apropriada no meio de ensaio. O meio de ensaio consistia em meio de 10% Ba/F3 em RPMI 1640. A densidade final de células para o ensaio foi de aproximadamente células a $2,5 \times 10^6$ per ml. A quimiotaxia foi efetuada usando o sistema ChemoTx® de 96 compartimentos com tamanho de poro do filtro de 5 microns (NeuroProbe, Inc., Gaithersburg, Mariland, Cat. #: 101-5).

Os compostos foram usados em um cenário de quimiotaxia antagonista de acordo com as instruções do fabricante. Em resumo, cada composto foi misturado com hMIP-1β e aproximadamente 29 µl da mistura foram colocados no compartimento inferior do sistema ChemoTx de 96 compartimentos. A tela de filtro foi colocada em cima e 25 µl de células misturados com a concentração apropriada de composto foram colocados no filtro. As placas reunidas foram incubadas por 2 horas a 37°C em uma câmara umidificada. Depois da incubação as células foram removidas por raspagem e o sistema de placas foi centrifugado por 5 minutos a 1000 rpm em uma centrífuga IEC Centra-8R. A tela de filtro foi removida e a placa ChemoTx foi invertida sobre uma placa de 96 compartimentos com uma funila de placa. O sistema de placas foi centrifugado por 5 minutos a 1000 rpm. O volume nos compartimentos foi completado até 100 µl com meio e as placas

ficaram em repouso por aproximadamente 20 minutos. O número de células migratórias foi medido usando o ensaio luminescente com Glo para titulação de células ("Cell Titer Glo Luminescent Assay") da Promega (Madison, Wisconsin), e o luminômetro de microplacas TROPIX TR717 (PE Applied Biosystems, Boston, Massachusetts)) de acordo com as instruções do fabricante.

Ensaio de replicação de luciferase:

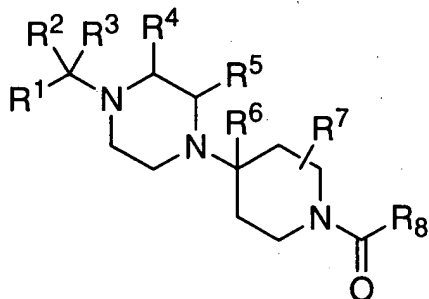
Plasmídios codificando o genoma de comprimento integral de HIV-1 pNL-4-Luc com a alça gp 120 V-3 substituída pelo fragmento Bgl II de HIV-1 ADA, YU-2 ou HxB (ADA-Luc-FL, YU-2-Luc-FL e HxB-Luc-FL) foram adquiridos com a Dra. Susan Pontow (Washington University, St. Louis MO). Estoques do vírus repórter de luciferase de replicação competente foram gerados por transfecção de plasmídios em células 293T usando os reagentes de transfecção Superfect (Qiagen) ou Mirus. Os estoques virais foram recolhidos 48 horas depois da transfecção e titulados para produção de luciferase em células U-87-CCR5 ou CXCR4. Células U87-CD4-CCR5 (104/compartimento) foram plaqueadas em placas de cultura de células de 96 compartimentos e incubadas por uma noite. O meio foi removido e substituído por 50 µl de meio de cultura fresco (DMEM, 10% FCS) e 50 µl de composto foram diluídos no meio. As células foram incubadas com o composto a 37°C por 1 hora. O sobrenadante resultante foi removido e substituído por 20 µl de meio contendo composto e infectado com igual volume de estoque de vírus diluído ou não diluído a 37°C por 3 - 4 horas. As células foram lavadas uma vez com DMEM, e 200 µl de meio contendo composto foram adicionados. As culturas foram incubadas por 3 dias, as células foram lisadas em tampão de lise de luciferase (Promega, Madison, WI) e transferidas para placas Immulon (Dynex Technologies, Chantilly VA). Um volume igual de substrato de luciferase (Promega, Madison WI) foi adicionado aos lisados e as placas foram lidas imediatamente em um luminômetro Wallac. Foram determinadas concentrações inibitórias de cinquenta e noventa e cinco por cento usando o software GraphPad PRISM.

Embora a presente invenção tenha sido descrito em conjunto

com as modalidades específicas apresentadas acima, muitas alternativas, modificações e variações serão evidentes para os especialistas na técnica. Todas essas alternativas, modificações e variações se enquadram no espírito e escopo da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto representado pela fórmula estrutural **IA**:

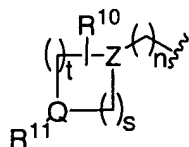


Fórmula IA

ou um sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo; onde:

R^1 é selecionado do grupo que consiste em R^9 -fenila, R^9 -piridila, R^9 -tiofenila, R^9 -naftila, e

5



R^2 é selecionado do grupo que consiste em H e alquila;

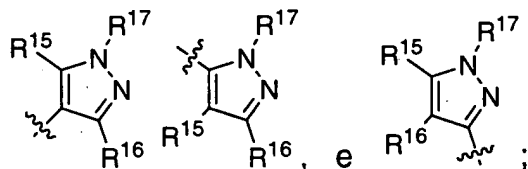
R^3 é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, alcóxil-, cicloalquila, cicloalquilalquil-, R^9 -arila, R^9 -arilalquil-, R^9 -heteroarila, e R^9 -heteroarilalquil-;

10

ou R^2 e R^3 juntos são =O, =N(OR¹²), ou =N-N(R¹³)(R¹⁴);

R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e alquila;

R^8 é selecionado do grupo que consiste em



R^9 é 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio, alquila, alcóxi, -CF₃, -OCF₃, CH₃C(O)-, -CN, CH₃S(O₂)-, CF₃S(O₂)-, -N(R¹⁸)(R¹⁹);

15

R^{10} é selecionado do grupo que consiste em H e alquila;

R^{11} é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, fluoralquil-, R^9 -arilalquil-, R^9 -heteroaril-, alquila, alquil-S(O₂)-, cicloalquil-S(O₂)-, fluoralquil-S(O₂)-, R^9 -aril-S(O₂)-, R^9 -heteroaril-S(O₂)-, N(R¹⁸)(R¹⁹)-S(O₂)-, alquil-

20

C(O)-, cicloalquil-C(O)-, fluoralquil-C(O)-, R⁹-aril-C(O)-, alquil-NH-C(O)- e R⁹-aril-NH-C(O)-;

R¹² é H, alquila, fluoralquil-, cicloalquilalquil-, hidroxialquil-, alquil-O-alquil-, alquil-O-C(O)-alquil- ou N(R¹⁸)(R¹⁹)-C(O)-alquil-;

5 R¹³ e R¹⁴ são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, alquila e cicloalquila, ou R¹³ e R¹⁴ juntos são (C₂-C₆)alquileno e formam um anel com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados;

R¹⁵ e R¹⁶ são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila, halogênio, -NR¹⁸R¹⁹, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-acila e

10 -OCF₃;

R¹⁷ é selecionado do grupo que consiste em R²⁰O-, H₂N- e R²⁰R²¹N-;

R¹⁸ e R¹⁹ são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e alquila;

15 R²⁰ é selecionado do grupo que consiste em alquila, haloalquila, cicloalquila, heterociclila, aralquila, alquilarila, arila, e heteroarila;

R²¹ é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, fluoralquil-, R⁹-arilalquil-, R⁹-heteroaril-, alquila, alquil-S(O₂)-, cicloalquil-S(O₂)-, fluoralquil-S(O₂)-, R⁹-aril-S(O₂)-, R⁹-heteroaril-S(O₂)-, N(R¹⁸)(R¹⁹)-S(O₂)-, alquil-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, fluoralquil-C(O)-, R⁹-aril-C(O)-, alquil-NH-C(O)- e R⁹-aril-NH-C(O)-;

20

Q e Z são independentemente selecionados do grupo que consiste em CH e N;

n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

25

s é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

t é 1, 2, 3 ou 4;

com a condição de que quando n é 0, Z é CH.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde:

R² é selecionado do grupo que consiste em H e (C₁-C₆)alquila;

30

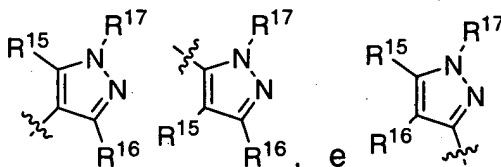
R³ é selecionado do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alquil-, (C₃-C₁₀)cicloalquila, (C₃-C₁₀)cicloalquil(C₁-C₆)alquil-, R⁹-arila, R⁹-aril(C₁-C₆)alquil-, R⁹-heteroarila, e R⁹-heteroaril(C₁-C₆)al-

quil-;

ou R^2 e R^3 juntos são =O, =N(OR¹²), ou =N-N(R¹³)(R¹⁴);

R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e (C₁-C₆)alquila;

5 R^8 é selecionado do grupo que consiste em



R^9 é 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, -CF₃, -OCF₃, CH₃C(O)-, -CN, CH₃S(O₂)-, CF₃S(O₂)-, -N(R¹⁸)(R¹⁹);

R^{10} é selecionado do grupo que consiste em H e (C₁-C₆)alquila;

10 R^{11} é selecionado do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquila, flúor(C₁-C₆)alquil-, R⁹-aril(C₁-C₆)alquil-, R⁹-heteroaril-, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alquil-S(O₂)-, (C₃-C₆)cicloalquil-S(O₂)-, flúor(C₁-C₆)alquil-S(O₂)-, R⁹-aril-S(O₂)-, R⁹-heteroaril-S(O₂)-, N(R¹⁸)(R¹⁹)-S(O₂)-, (C₁-C₆)alquil-C(O)-, (C₃-C₆) cicloalquil-C(O)-, flúor(C₁-C₆)alquil-C(O)-, R⁹-aril-C(O)-, (C₁-C₆)alquil-NH-C(O)- e
15 R⁹-aril-NH-C(O)-;

R^{12} é H, (C₁-C₆)alquila, flúor(C₁-C₆)alquil-, (C₃-C₁₀)cicloalquil(C₁-C₆)alquil-, hidróxi(C₁-C₆)alquil-, (C₁-C₆)alquil-O-(C₂-C₆)alquil-, (C₁-C₆)alquil-O-C(O)- (C₁-C₆)alquil- ou N(R¹⁸)(R¹⁹)-C(O)- (C₁-C₆)alquil-;

20 R^{13} e R^{14} são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquila e (C₃-C₁₀)cicloalquila, ou R^{13} e R^{14} juntos são (C₂-C₆)alquila e formam um anel com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados;

25 R^{15} e R^{16} são independentemente selecionados do grupo que consiste em (C₁-C₆)alquila, halogênio, -NR¹⁸R¹⁹, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-acila e -OCF₃;

R^{17} é selecionado do grupo que consiste em R²⁰O-, H₂N- e R²⁰R²¹N-;

R^{18} e R^{19} são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e (C₁-C₆)alquila;

R^{20} é selecionado do grupo que consiste em (C₁-C₆)alquila, halo(C₁-C₆)alquila, (C₃-C₁₀)cicloalquila, heterociclila, aril(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alquilarila, arila, e heteroarila;

R^{21} é selecionado do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquila, fluor-(C₁-C₆)alquil-, R^9 -aril(C₁-C₆)alquil-, R^9 -heteroaril-, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alquil-S(O₂)-, ciclo(C₃-C₆)alquil-S(O₂)-, flúor(C₁-C₆)alquil-S(O₂)-, R^9 -aril-S(O₂)-, R^9 -heteroaril-S(O₂)-, N(R¹⁸)(R¹⁹)-S(O₂)-, (C₁-C₆)alquil-C(O)-, (C₃-C₆) cicloalquil-C(O)-, flúor(C₁-C₆)alquil-C(O)-, R^9 -aril-C(O)-, (C₁-C₆)alquil-NH-C(O)- e R^9 -aril-NH-C(O)-;

10 Q e Z são independentemente selecionados do grupo que consiste em CH e N;

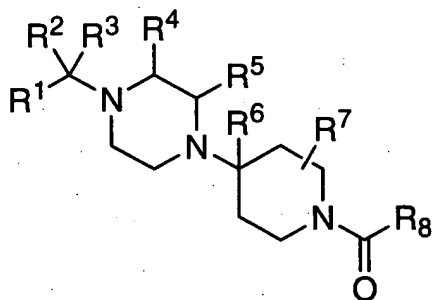
n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

s é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

t é 1, 2, 3 ou 4;

15 com a condição de que quando n é 0, Z é CH.

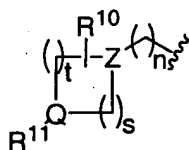
3. Composto em forma isolada e purificada, o referido composto representado pela fórmula estrutural **IB**:



Fórmula IB

ou um sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo; onde:

20 R^1 é selecionado do grupo que consiste em R^9 -fenila, R^9 -piridila, R^9 -tiofenila, R^9 -naftila, e



R^2 é selecionado do grupo que consiste em H e alquila;

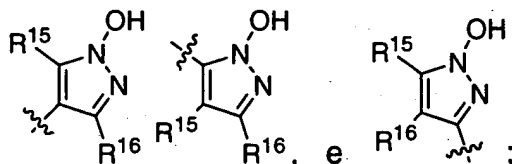
R^3 é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, alcoialquil-, cicloalquila, cicloalquilalquil-, R^9 -arila, R^9 -arilalquil-, R^9 -heteroarila, e R^9 -

heteroarilalquil-;

ou R² e R³ juntos são =O, =NOR¹², ou =N-N(R¹³)(R¹⁴);

R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e alquila;

5 R⁸ é selecionado do grupo que consiste em



R⁹ é 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio, alquila, alcóxi, -CF₃, -OCF₃, CH₃C(O)-, -CN, CH₃S(O₂)-, CF₃S(O₂)-, -N(R¹⁸)(R¹⁹);

R¹⁰ é selecionado do grupo que consiste em H e alquila;

10 R¹¹ é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, fluoralquil-, R⁹-arilalquil-, R⁹-heteroaril-, alquila, alquil-S(O₂)-, cicloalquil-S(O₂)-, fluoralquil-S(O₂)-, R⁹-aril-S(O₂)-, R⁹-heteroaril-S(O₂)-, N(R¹⁸)(R¹⁹)-S(O₂)-, alquil-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, fluoralquil-C(O)-, R⁹-aril-C(O)-, alquil-NH-C(O)- e R⁹-aril-NH-C(O)-;

15 R¹² é H, alquila, fluoralquil-, cicloalquilalquil-, hidroxialquil-, alquil-O-alquil-, alquil-O-C(O)-alquil- ou N(R¹⁷)(R¹⁸)-C(O)-alquil-;

R¹³ e R¹⁴ são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, alquila e cicloalquila, ou R¹³ e R¹⁴ juntos são (C₂-C₆)alquila e formam um anel com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados;

20 R¹⁵ e R¹⁶ são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila, halogênio, -NR¹⁷R¹⁸, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-acila e -OCF₃;

R¹⁷ e R¹⁸ são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e alquila;

25 Q e Z são independentemente selecionados do grupo que consiste em CH e N;

n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

s é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

t é 1, 2, 3 ou 4;

com a condição de que quando n é 0, Z é CH.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, onde:

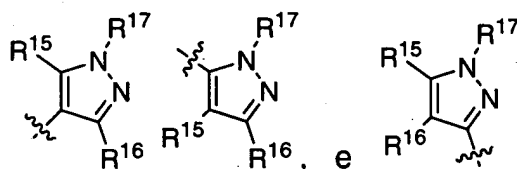
R^2 é selecionado do grupo que consiste em H e (C₁-C₆)alquila;

5 R^3 é selecionado do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alquil-, (C₃-C₁₀)cicloalquila, (C₃-C₁₀)cicloalquil(C₁-C₆) alquil-, R⁹-arila, R⁹-aril(C₁-C₆)alquil-, R⁹-heteroarila, e R⁹-heteroaril(C₁-C₆) alquil-;

ou R^2 e R^3 juntos são =O, =N(OR¹²), ou =N-N(R¹³)(R¹⁴);

10 R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e (C₁-C₆)alquila;

R^8 é selecionado do grupo que consiste em



R^9 é 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, -CF₃, -OCF₃, CH₃C(O)-, -CN, CH₃S(O₂)-, CF₃S(O₂)-, -N(R¹⁸)(R¹⁹);

15 R^{10} é selecionado do grupo que consiste em H e (C₁-C₆)alquila;

R^{11} é selecionado do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquila, flúor(C₁-C₆)alquil-, R⁹-aril(C₁-C₆)alquil-, R⁹-heteroaril-, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆) alquil-S(O₂)-, (C₃-C₆)cicloalquil-S(O₂)-, flúor(C₁-C₆)alquil-S(O₂)-, R⁹-aril-S(O₂)-, R⁹-heteroaril-S(O₂)-, N(R¹⁷)(R¹⁸)-S(O₂)-, (C₁-C₆)alquil-C(O)-, (C₃-C₆) cicloalquil-C(O)-, flúor(C₁-C₆)alquil-C(O)-, R⁹-aril-C(O)-, (C₁-C₆)alquil-NH-C(O)- e R⁹-aril-NH-C(O)-;

20 R^{12} é H, (C₁-C₆)alquila, flúor(C₁-C₆)alquil-, (C₃-C₁₀)cicloalquil(C₁-C₆)alquil-, hidróxi(C₁-C₆)alquil-, (C₁-C₆)alquil-O-(C₂-C₆)alquil-, (C₁-C₆)alquil-O-C(O)- (C₁-C₆)alquil- ou N(R¹⁷)(R¹⁸)-C(O)- (C₁-C₆)alquil-;

25 R^{13} e R^{14} são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquila e (C₃-C₁₀)cicloalquila, ou R^{13} e R^{14} juntos são (C₂-C₆)alquila e formam um anel com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados;

R^{15} e R^{16} são independentemente selecionados do grupo que

consiste em (C₁-C₆)alquila, halogênio, -NR¹⁷R¹⁸, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-acila e -OCF₃;

R¹⁷ e R¹⁸ são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e (C₁-C₆)alquila;

5 Q e Z são independentemente selecionados do grupo que consiste em CH e N;

n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

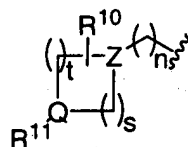
s é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

t é 1, 2, 3 ou 4;

10 com a condição de que quando n é 0, Z é CH.

5. Composto de acordo com as reivindicações 1-4, onde R¹ é R⁹-fenila.

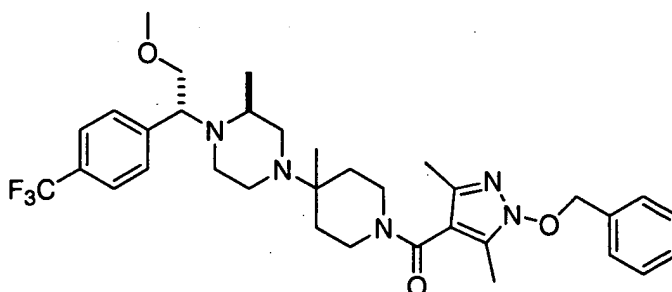
6. Composto de acordo com as reivindicações 1-4, onde R¹ é



15 7. Composto de acordo com a reivindicação 6, onde em Z é CH, e Q é N.

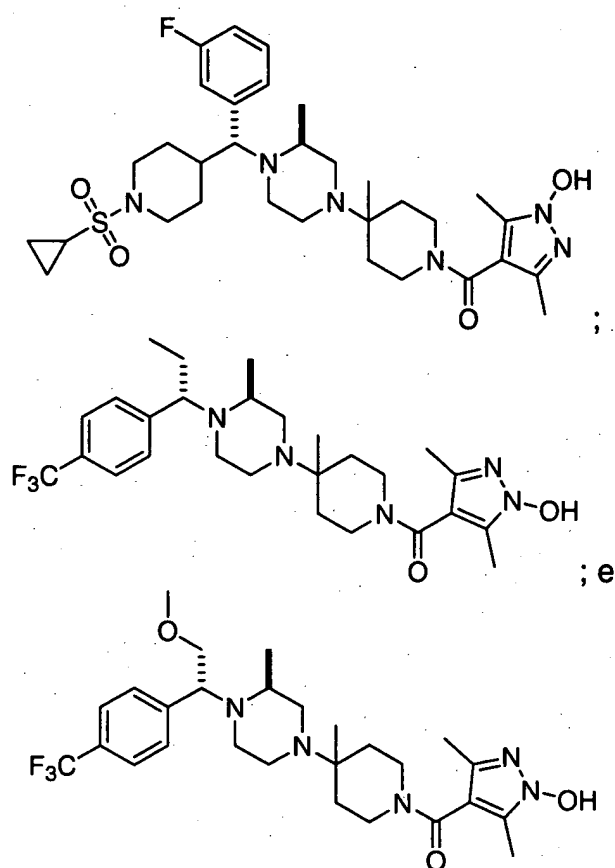
8. Composto de acordo com as reivindicações 1-7, onde R² é hidrogênio e R³ é selecionado do grupo que consiste em (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alquil-, e R⁹-arila.

20 9. Composto de acordo com as reivindicações 1-2, onde o referido composto é



ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo.

10. Composto de acordo com as reivindicações 3-4, selecionado do grupo que consiste em



ou um sal, éster ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo.

11. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de acordo com as reivindicações 1-10 em combinação com pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável.

12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, adicionalmente compreendendo um ou mais agentes antivirais no tratamento do vírus da imunodeficiência humana.

13. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, onde o referido agente antiviral é selecionado do grupo que consiste em inibidores da transcriptase reversa nucleosídicos, inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos e inibidores de protease.

14. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 13 onde o referido agente antiviral é selecionado do grupo que consiste em zidovudina, lamivudina, zalcitabina, didanosina, estavudina, abacavir, adefovir dipivoxila, lobucavir, BCH-10652, emitricitabina, beta-L-FD4, DAPD, lodenosina, nevirapina, delaviridina, efavirenz, PNU-142721, AG-1549, MKC-442,

(+)-calanolida A e B, saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, lasinavir, DMP-450, BMS-2322623, ABT-378, amprenavir, hidroxiuréia, ribavirin, IL-2, IL-12, pentafusida, Yissum N° 11607 e AG-1549.

5 15. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, onde o referido pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1 e o referido um ou mais agentes antivirais estão presentes em diferentes quantidades de dosagem ou quantidades de dosagem fixas.

10 16. Método de inibição da replicação do vírus da imunodeficiência humana, o referido método compreendendo administrar a um paciente com necessidade de tal tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais compostos como definidos nas reivindicações 1-10.

17. Método de acordo com a reivindicação 16, onde a referida administração é oral, intravenosa ou subcutânea.

15 18. Método de acordo com a reivindicação 16, compreendendo ainda administrar um ou mais agentes antivirais úteis no tratamento do vírus da imunodeficiência humana.

20 19. Método de acordo com a reivindicação 18, onde o referido agente antiviral é selecionado do grupo que consiste em inibidores da transcriptase reversa nucleosídicos, inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos e inibidores de protease.

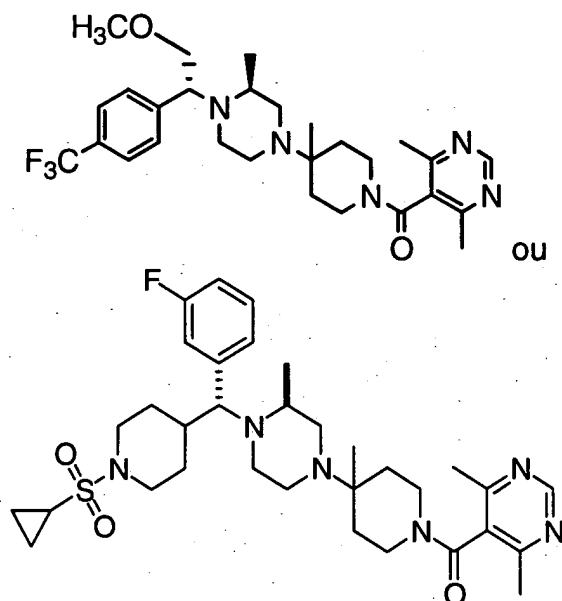
20. Método de inibição da replicação do vírus da imunodeficiência humana, o referido método compreendendo administrar a um paciente com necessidade de tal tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição farmacêutica como definido na reivindicação 12.

25 21. Kit compreendendo em recipientes separados em uma única embalagem composições farmacêuticas para serem usadas em combinação para tratar o vírus da imunodeficiência humana que compreende em um recipiente uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um composto como definido nas reivindicações 1-10, em um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis, e em um recipiente separado, uma ou mais composições farmacêuticas compreendendo um ou mais agentes antivirais úteis no tratamento do vírus da imunodeficiência humana em um ou mais

30

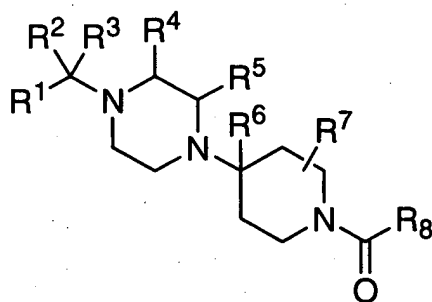
veículos farmacologicamente aceitáveis.

22. Método para determinar se um paciente recebeu o composto da fórmula



o método compreendendo a etapa de determinar se uma amostra de plasma, urina, bile ou fezes obtida do paciente mostra a presença de um composto como definido na reivindicação 3 ou 4.

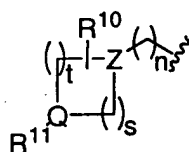
23. Processo para preparar um composto representado pela fórmula estrutural IC:



Fórmula IC

ou um sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo; onde:

10 R^1 é selecionado do grupo que consiste em R^9 -fenila, R^9 -piridila, R^9 -tiofenila, R^9 -naftila, e



R^2 é selecionado do grupo que consiste em H e alquila;

R^3 é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, alcoxial-

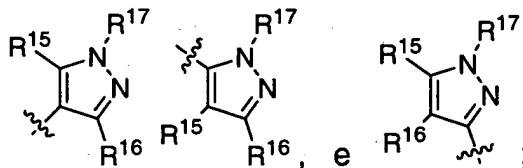
quil-, cicloalquila, cicloalquilalquil-, R⁹-arila, R⁹-arilalquil-, R⁹-heteroarila, e R⁹-heteroarilalquil-;

ou R² e R³ juntos são =O, =N(OR¹²), ou =N-N(R¹³)(R¹⁴);

R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são independentemente selecionados do grupo

5 que consiste em H e alquila;

R⁸ é selecionado do grupo que consiste em



R⁹ é 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em H, halogênio, alquila, alcóxi, -CF₃, -OCF₃, CH₃C(O)-, -CN, CH₃S(O₂)-, CF₃S(O₂)-, -N(R¹⁸)(R¹⁹);

10 R¹⁰ é selecionado do grupo que consiste em H e alquila;

R¹¹ é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, fluoralquil-, R⁹-arilalquil-, R⁹-heteroaril-, alquila, alquil-S(O₂)-, cicloalquil-S(O₂)-, fluoralquil-S(O₂)-, R⁹-aril-S(O₂)-, R⁹-heteroaril-S(O₂)-, N(R¹⁸)(R¹⁹)-S(O₂)-, alquil-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, fluoralquil-C(O)-, R⁹-aril-C(O)-, alquil-NH-C(O)- e R⁹-aril-NH-C(O)-;

15 R¹² é H, alquila, fluoralquil-, cicloalquilalquil-, hidroxialquil-, alquil-O-alquil-, alquil-O-C(O)-alquil- ou N(R¹⁸)(R¹⁹)-C(O)-alquil-;

R¹³ e R¹⁴ são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, alquila e cicloalquila, ou R¹³ e R¹⁴ juntos são (C₂-C₆)alquilenos e formam um anel com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados;

20 R¹⁵ e R¹⁶ são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila, halogênio, -NR¹⁸R¹⁹, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-acila e -OCF₃;

R¹⁷ é selecionado do grupo que consiste em R²⁰O- e R²⁰R²¹N-;

25 R¹⁸ e R¹⁹ são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e alquila;

R²⁰ é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, haloalquila, cicloalquila, heterocíclica, aralquila, alquilarila, arila, e heteroarila;

R²¹ é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, fluor-

alquil-, R⁹-arilalquil-, R⁹-heteroaril-, alquila, alquil-S(O₂)-, cicloalquil-S(O₂)-,
 fluoralquil-S(O₂)-, R⁹-aril-S(O₂)-, R⁹-heteroaril-S(O₂)-, N(R¹⁸)(R¹⁹)-S(O₂)-, al-
 quil-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, fluoralquil-C(O)-, R⁹-aril-C(O)-, alquil-NH-C(O)- e
 R⁹-aril-NH-C(O)-;

5 Q e Z são independentemente selecionados do grupo que con-
 siste em CH e N;

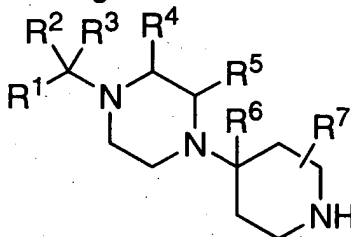
n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

s é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

t é 1, 2, 3 ou 4;

10 com a condição de que quando n é 0, Z é CH;

compreendendo reagir uma amina da fórmula



com um ácido carboxílico de fórmula R⁸COOH ou um cloreto de ácido de
 fórmula R⁸C(O)Cl; onde R¹-R⁸ são como descritos para a fórmula I.

24. Processo de acordo com a reivindicação 23, onde:

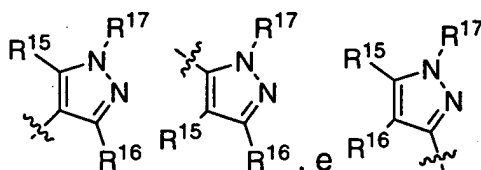
15 R² é selecionado do grupo que consiste em H e (C₁-C₆)alquila;

R³ é selecionado do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquila,
 (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alquil-, (C₃-C₁₀)cicloalquila, (C₃-C₁₀)cicloalquil(C₁-C₆) al-
 quil-, R⁹-arila, R⁹-aril(C₁-C₆)alquil-, R⁹-heteroarila, e R⁹-heteroaril(C₁-C₆) al-
 quil-;

20 ou R² e R³ juntos são =O, =N(OR¹²), ou =N-N(R¹³)(R¹⁴);

R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são independentemente selecionados do grupo
 que consiste em H e (C₁-C₆)alquila;

R⁸ é selecionado do grupo que consiste em



25 R⁹ é 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do
 grupo que consiste em H, halogênio, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, -CF₃, -OCF₃,

$\text{CH}_3\text{C(O)-}$, $-\text{CN}$, $\text{CH}_3\text{S(O}_2\text{)-}$, $\text{CF}_3\text{S(O}_2\text{)-}$, $-\text{N(R}^{18}\text{)(R}^{19}\text{)}$;

R^{10} é selecionado do grupo que consiste em H e $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila;

R^{11} é selecionado do grupo que consiste em H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, flúor $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil-, R^9 -aril $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil-, R^9 -heteroaril-, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil- $\text{S(O}_2\text{)-}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalquil- $\text{S(O}_2\text{)-}$, flúor $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil- $\text{S(O}_2\text{)-}$, R^9 -aril- $\text{S(O}_2\text{)-}$, R^9 -heteroaril- $\text{S(O}_2\text{)-}$, $\text{N(R}^{18}\text{)(R}^{19}\text{)-S(O}_2\text{)-}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil- C(O)- , $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalquil- C(O)- , flúor $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil- C(O)- , R^9 -aril- C(O)- , $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil- NH-C(O)- e R^9 -aril- NH-C(O)- ;

R^{12} é H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, flúor $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil-, $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ cicloalquil $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil-, hidróxi $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil-, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil- $\text{O-(C}_2\text{-C}_6)$ alquil-, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil- O-C(O)- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil- ou $\text{N(R}^{18}\text{)(R}^{19}\text{)-C(O)-}$ $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil-;

R^{13} e R^{14} são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila e $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ cicloalquila, ou R^{13} e R^{14} juntos são $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alquila e formam um anel com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados;

R^{15} e R^{16} são independentemente selecionados do grupo que consiste em $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, halogênio, $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{O-acila}$ e $-\text{OCF}_3$;

R^{17} é selecionado do grupo que consiste em $\text{R}^{20}\text{O-}$ e $\text{R}^{20}\text{R}^{21}\text{N-}$;

R^{18} e R^{19} são independentemente selecionados do grupo que consiste em H e $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila;

R^{20} é selecionado do grupo que consiste em H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, halo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ cicloalquila, heterociclila, aril $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilarila, arila, e heteroarila;

R^{21} é selecionado do grupo que consiste em H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, fluor- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil-, R^9 -aril $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil-, R^9 -heteroaril-, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil- $\text{S(O}_2\text{)-}$, ciclo $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ alquil- $\text{S(O}_2\text{)-}$, flúor $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil- $\text{S(O}_2\text{)-}$, R^9 -aril- $\text{S(O}_2\text{)-}$, R^9 -heteroaril- $\text{S(O}_2\text{)-}$, $\text{N(R}^{18}\text{)(R}^{19}\text{)-S(O}_2\text{)-}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil- C(O)- , $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalquil- C(O)- , flúor $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil- C(O)- , R^9 -aril- C(O)- , $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquil- NH-C(O)- e R^9 -aril- NH-C(O)- ;

Q e Z são independentemente selecionados do grupo que consiste em CH e N;

n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

s é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

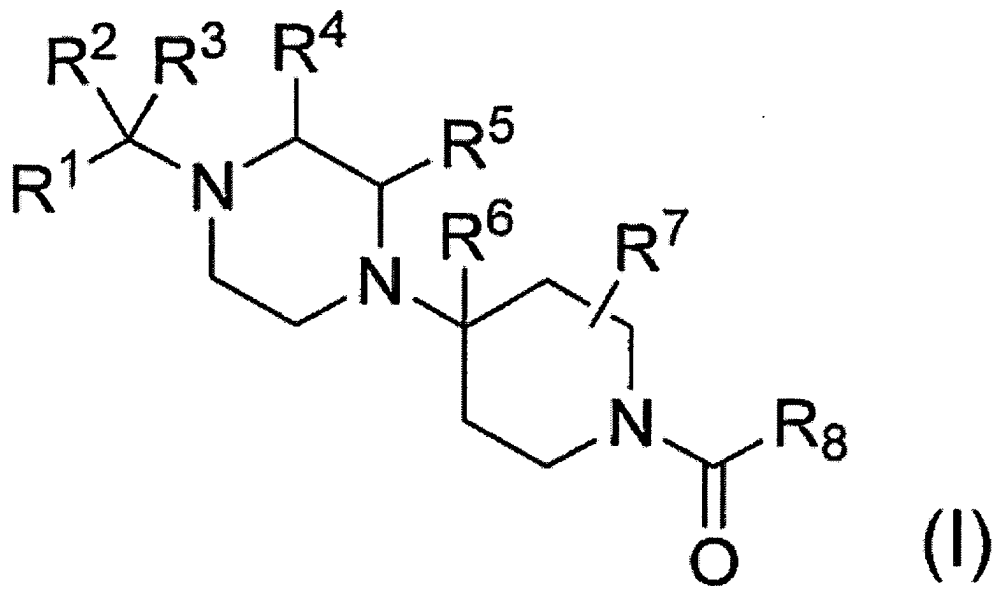
t é 1, 2, 3 ou 4;

com a condição de que quando n é 0, Z é CH.

5 25. Processo como definido nas reivindicações 22-23, onde a reação da amina com o ácido carboxílico ou o cloreto de ácido é conduzida na presença de um ou mais agentes de acoplamento por amidação.

10 26. Processo de acordo com a reivindicação 24, onde os referidos agentes de acoplamento por amidação compreendem 1-hidroxibenzo-triazol (HOBT) e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropila)-3-etila carbodiimida (DEC).

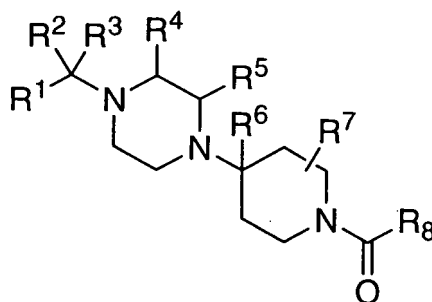
PI0609251-9



RESUMO

Patente de Invenção: "**DERIVADOS DE PIPERIDINIL PIPERAZINA ÚTEIS COMO INIBIDORES DE RECEPTORES DE QUIMIOCINAS**".

Em suas muitas modalidades, a presente invenção fornece uma nova classe de compostos de fórmula estrutural IA ou IB onde R¹-R⁸ são como descritos neste relatório



Fórmula IA ou IB

como inibidores dos receptores de CCR5, métodos de preparação destes compostos, composições farmacêuticas contendo um ou mais destes compostos, métodos de preparação de formulações farmacêuticas compreendendo um ou mais destes compostos, e métodos de tratamento, prevenção, inibição, ou melhora de uma ou mais doenças associadas com CCR5 usando tais compostos ou composições. A invenção também refere-se ao uso de uma combinação de um composto desta invenção e um ou mais outros agentes antivirais úteis no tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV). A invenção se refere ainda ao uso de um composto desta invenção, isolado ou em combinação com um outro agente, no tratamento de rejeição a transplante de órgão sólido, doença do enxerto versus hospedeiro, artrite, artrite reumatóide, doença do intestino inflamatório, dermatite atópica, psoríase, asma, alergias ou esclerose múltipla.