



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

(21) PI 0720291-1 A2



* B R P I 0 7 2 0 2 9 1 A 2 *

(22) Data de Depósito: 10/12/2007

(43) Data da Publicação: 04/02/2014
(RPI 2248)

(51) Int.Cl.:

C07D 401/14
A61K 31/4545
A61P 31/12

(54) Título: DERIVADOS DE PIPERIDINA USADO
PARA TRATAR DOENÇAS MEDIADAS POR
RECEPTOR 5 DA QUIMIOCINA

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 11/12/2006 US 60/869,436

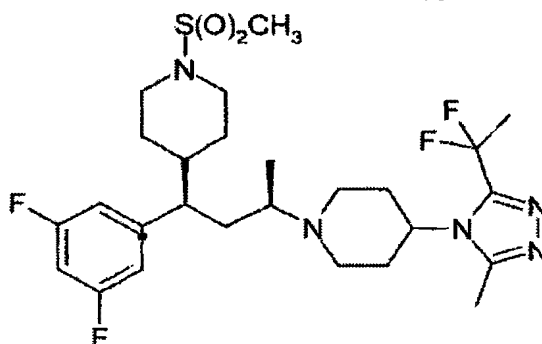
(73) Titular(es): Astrazeneca AB

(72) Inventor(es): Alan Wellington Faull, Steven Swallow

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

(86) Pedido Internacional: PCT GB2007004706 de
10/12/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/071927 de
19/06/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADO DE PIPERIDINA USADO PARA TRATAR DOENÇAS MEDIADAS POR RECEPTOR 5 DA QUIMIOCINA"**.

5 A presente invenção refere-se a um composto de piperidina que possui atividade farmacêutica, a processos para a preparação de tal composto, a composições farmacêuticas que compreendem tal composto e ao uso de tal composto como um agente terapêutico ativo.

10 As quimiocinas são citocinas quimiotáticas que são liberadas por uma ampla variedade de células de modo a atrair macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos e neutrófilos para locais de inflamação e também exercem uma função na maturação de células do sistema imune. As quimiocinas exercem uma função importante em respostas imunes e inflamatórias em várias doenças e distúrbios, inclusive asma e doenças alérgicas, bem como patologias autoimunes, tais como, artrite reumatóide e aterosclerose. Essas

15 pequenas moléculas secretadas são uma superfamília desenvolvida de proteínas de 8-14 kDa caracterizada por um motivo de quatro cisteínas conservadas. A superfamília de quimiocinas pode ser dividida em dois grupos principais que exibem motivos estruturais característicos, as famílias Cys-X-Cys (C-X-C, ou α) e Cys-Cys (C-C, ou β). Essas são distinguidas sobre a base

20 de uma única inserção de aminoácido entre o par NH-proximal de resíduos de cisteína e similaridade de sequência.

As quimiocinas C-X-C incluem diversos quimiotáticos potentes e ativadores de neutrófilos, tais como, interleucina-8 (IL-8) e peptídeo ativador de neutrófilo 2 (NAP-2).

25 As quimiocinas C-C incluem quimiotáticos potentes de monócitos e linfócitos, porém não neutrófilos, tais como, proteínas quimiotáticas de monócitos humanos 1-3 (MCP- 1, MCP-2 e MCP-3), RANTES (Células T Normais Expressas e Secretadas Reguladas à Ativação), eotaxina e as proteínas inflamatórias de macrófago 1α e 1β (MIP- 1α e MIP- 1β).

30 Estudos demonstraram que as ações das quimiocinas são mediadas por subfamílias de receptores acoplados à proteína G, entre esses estão os receptores designados CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4,

CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3 e CXCR4. Esses receptores representam boas metas para o desenvolvimento de fármacos visto que os agentes que modulam esses receptores poderiam ser úteis no tratamento de distúrbios e doenças, tais como aquelas mencionadas acima.

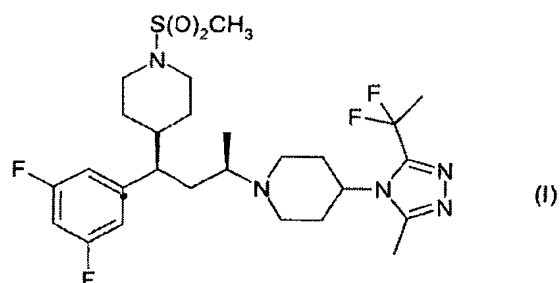
O receptor CCR5 é expresso mediante linfócitos-T, monócitos, macrófagos, células dendríticas, micróglia e outros tipos de células. Esses detectam e respondem a diversas quimiocinas, principalmente "células T normais expressas e secretadas reguladas à ativação" (RANTES), proteínas inflamatórias de macrófago (MIP) MIP-1 α e MIP-1 β 1 α e proteína-2 quimiotática de monócitos (MCP-2).

Isso resulta no recrutamento de células do sistema imune para locais de doença. Em muitas doenças são as células que expressam CCR5 que contribuem, direta ou indiretamente, para o dano tecidual. Consequentemente, inibir o recrutamento desses células é benéfico em uma ampla gama de doenças.

CCR5 também é um correceptor de HIV-1 e outros vírus, que permite que esses vírus entrem nas células. O bloqueio do receptor com um antagonista de CCR5 ou indução da internalização de receptor com um agonista CCR5 protege as células de infecção viral.

Os derivados de piperidina farmaceuticamente ativos são descritos em PCT/SE2005/000574 (WO 2005/101989). Um dos compostos descritos é 4-{{(1*R*,3*S*/*R*)-1-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(3-isopropil-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)]piperidin-1-il}butil}-1-(metilssulfonil)piperidina que é mostrado como dois diastereoisômeros distintos (Composto Comparador A). O composto da presente invenção possui potência e/ou propriedades DMPK particularmente vantajosas (tais como, depuração e biodisponibilidade em espécies, tais como, porém sem caráter limitativo, ratos e cães) sobre o diastereoisômero do Composto Comparador A.

A presente invenção proporciona 4-{{(1*R*,3*R*)-1-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(3-etil-5-isopropil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)]piperidin-1-il}butil}-1-(metilssulfonil)piperidina (I):



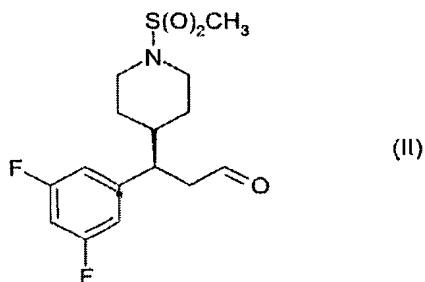
ou um sal farmaceuticamente aceitável dessa.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis adequados incluem sais de adição de ácido (aductos), tais como, hidrocloreto, hidrobrometo, fosfato, acetato, fumarato, succinato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanossul-
 5 fonato, *p*-toluenossulfonato ou formato.

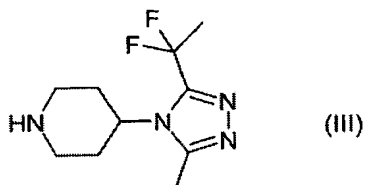
O composto da invenção pode se apresentar como um solvato (tal como, um hidrato) e a presente invenção inclui todos tais solvatos.

O composto da presente invenção pode ser preparado por qual-
 10 quer um dos processos adequados descritos em PCT/SE2005/000574 (WO 2005/101989).

Por exemplo, o composto da presente invenção pode ser prepa-
 rado por reação de um composto da fórmula (II):



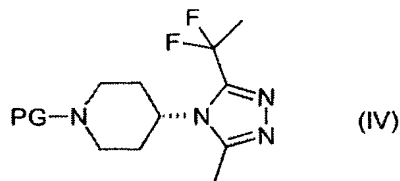
com um composto da fórmula (III) na presença de um triazol apropriado (por exemplo, 1,2,3-triazol ou benzotriazol):



15 seguido pela reação com um reagente organometálico apropriado (por exemplo, brometo de metil magnésio).

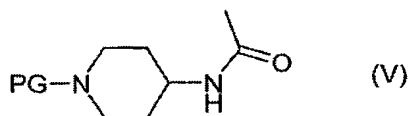
Um composto da fórmula (III) pode ser preparado mediante a

remoção do grupo de proteção (PG) de um composto da fórmula (IV):



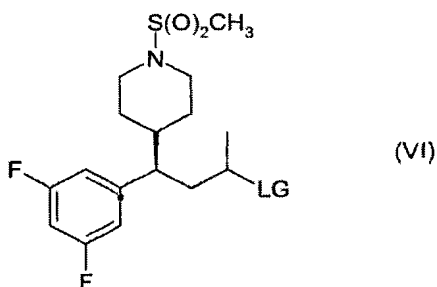
por exemplo, quando PG for benziloxilcarbonil ou benzila, a remoção pode ser realizada por hidrogenação (por exemplo, hidrogênio na presença de paládio sobre o catalisador de carbono); quando PG for terc-butiloxicarbonil, a remoção pode ser realizada por tratamento com ácido (tal como, ácido hidrocloreto ou ácido trifluoroacético).

Um composto da fórmula (IV) pode ser preparado a partir de um composto da fórmula (V):



utilizando um método "one-pot" de duas etapas, primeiro, ao ativar a amida com, por exemplo, pentacloreto de fósforo, e reagir o produto formado desse modo com hidrazida de acila, então por ciclização na presença de um ácido em temperatura elevada (tal como, ácido acético em tolueno aquecido até refluxo).

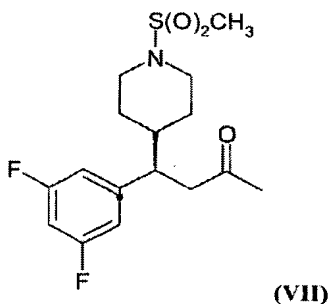
O composto da invenção pode ser preparado por alquilação de um composto da fórmula (VI):



em que LG é um grupo de saída; com um composto da fórmula (III) na presença de uma base adequada (tal como, carbonato de potássio ou trietilamina) em um solvente adequado (tal como, acetonitrila ou THF) em temperatura ambiente (por exemplo, 10 a 30°C).

O composto da invenção pode ser preparado por aminação re-

dutiva de um composto da fórmula (VII):



com um composto da fórmula (III), na presença de um reagente de redução (tal como, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, em que Ac é $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$) e um ácido de Lewis apropriado (tal como, $\text{Ti}(\text{OPr})_4$ em um solvente adequado (EtOH). Os materiais de partida para esses métodos preparativos estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos da literatura, métodos de literatura adaptativos, ou Métodos adaptativos descritos aqui.

O composto da presente invenção possui atividade como um produto farmacêutico, em particular como um modulador (tal como, agonista, agonista parcial, agonista inverso ou antagonista) de atividade de receptor de quimiocina (por exemplo, CCR5), e pode ser usado no tratamento de doenças autoimunes, inflamatórias, proliferativas ou hiperproliferativas, ou doenças imunologicamente mediadas (inclusive rejeição de órgãos ou tecidos transplantados e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)).

O composto da presente invenção também é importante na inibição da entrada de vírus (tal como, vírus da imunodeficiência humana (HIV)) em células alvo e, portanto, são importantes na prevenção de infecção por vírus (tal como, HIV), no tratamento de infecção por vírus (tal como, HIV) e na prevenção e/ou tratamento de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).

De acordo com uma característica adicional da invenção proporciona-se 4-[3-(1,1-difluorofenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-1-[(1R,3R)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propil]piperidina, ou um sal farmaceuticamente aceitável dessa, para uso em um método de tratamento de um animal de sangue quente (tal como, homem) por terapia (inclusive profilaxia).

De acordo com uma característica adicional da invenção proporciona-se um método para modular a atividade de receptor de quimiocina (por exemplo, atividade de receptor CCR5) em um animal de sangue quente, tal como, homem, necessitado de tal tratamento, que compreende administrar
 5 ao dito animal uma quantidade eficaz de 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-1-[(1*R*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propil]piperidina, ou um sal farmaceuticamente aceitável dessa.

A presente invenção também proporciona o uso de 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-1-[(1*R*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propil]piperidina, ou um sal farmaceuticamente aceitável dessa, como um medicamento, por exemplo, um medicamento para o tratamento de rejeição de transplante, doença respiratória, psoríase ou artrite reumatóide (tal como, artrite reumatóide). [Doença respiratória é, por exemplo, COPD, asma {tal como, asma brônquica, alérgica, intrínseca, extrínseca ou da poeira, particularmente asma crônica ou asma inveterada (por exemplo, asma recente ou hiperresponsividade das vias aéreas)} ou rinite {aguda, alérgica, rinite atrófica ou rinite crônica inclusive rinite caseosa, rinite hipertrófica, rinite purulenta, rinite seca ou rinite medicamentosa; rinite membranosa inclusive rinite crupal, fibrinosa ou pseudomembranosa ou escrofulosa; rinite sazonal inclusive rinite nervosa (febre do feno) ou rinite vasomotora}; e é particularmente asma ou rinite].
 10
 15
 20

Em outro aspecto a presente invenção proporciona o uso de 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-1-[(1*R*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propil]piperidina, ou um sal farmaceuticamente aceitável dessa, na fabricação de um medicamento para uso na terapia (por exemplo, modulação da atividade de receptor de quimiocina (tal como, atividade de receptor CCR5 (por exemplo, artrite reumatóide)) em um animal de sangue quente, tal como, homem).
 25

A invenção também proporciona 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-1-[(1*R*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propil]piperidina, ou um sal farmaceuticamente
 30

aceitável dessa, para uso como um medicamento, por exemplo, um medicamento para o tratamento de artrite reumatóide.

Em outro aspecto a presente invenção proporciona o uso de 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-1-((1*R*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propil]piperidina, ou um sal farmaceuticamente aceitável dessa, na fabricação de um medicamento para uso em terapia (por exemplo, modulação da atividade de receptor de quimiocina (tal como, atividade de receptor CCR5 (por exemplo, artrite reumatóide)) em um animal de sangue quente, tal como, homem).

A invenção proporciona ainda o uso de 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-1-((1*R*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propil]piperidina, ou um sal farmaceuticamente aceitável dessa, na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de:

(1) (o trato respiratório) doenças obstrutivas das vias aéreas inclusive: doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) (tal como, COPD irreversível); asma {tal como, asma brônquica, alérgica, intrínseca, extrínseca ou da poeira, particularmente asma crônica ou inveterada (por exemplo, asma recente ou hiperresponsividade das vias aéreas)); bronquite {tal como, bronquite eosinofílica}; rinite aguda, alérgica, rinite atrófica ou rinite crônica inclusive rinite caseosa, rinite hipertrófica, rinite purulenta, rinite seca ou rinite medicamentosa; rinite membranosa inclusive rinite crupal, fibrinosa ou pseudomembranosa ou escrofulosa; rinite sazonal inclusive rinite nervosa (febre do feno) ou rinite vasomotora; sarcoidose; pulmão de fazendeiro e doenças relacionadas; polipose nasal; pulmão fibróide ou pneumonia intersticial idiopática;

(2) (osso e articulações) artrite inclusive reumática, infecciosa, autoimune, espondiloartropatias soronegativas (tais como, espondilite anquilosante, artrite psoriática ou doença de Reiter), doença de Behcet, síndrome de Sjogren ou esclerose sistêmica;

(3) (dor e remodelagem de tecido conjuntivo de distúrbios musculoesqueléticos devido a lesão [por exemplo, lesão esportiva] ou doença)

artrite (por exemplo, artrite reumatóide, osteoartrite, gota ou artropatia por cristais), outras doenças das articulações (tais como, degeneração do disco intervertebral ou degeneração da articulação temporomandibular), doença da remodelagem óssea (tal como, osteoporose, doença de Paget ou osteonecrose), policondrite, escleroderma, distúrbio do tecido conjuntivo misto, espondiloartropatias ou doença periodontal (tal como, periodontite);

(4) (pele e olhos) psoríase, dermatite atópica, dermatite de contato ou outras dermatites eczmatosas, dermatites seborréicas, líquen plano, pênfigo, pênfigo bolhoso, Epidermólise bolhosa, urticária, angiodermas, vasculite eritematosa, eosinofilias cutâneas, uveíte, Alopecia areata ou conjuntivite vernal;

(5) (trato gastrointestinal) doença celíaca, proctite, gastroenterite eosinofílica, mastocitose, doença de Crohn, colite ulcerativa, doença do intestino irritável ou alergias relacionadas a alimentos que possuem efeitos remotos do intestino (por exemplo, enxaqueca, rinite ou eczema);

(6) (Rejeição ao Aloenxerto) aguda ou crônica após, por exemplo, transplante de rim, coração, fígado, pulmão, medula óssea, pele ou córnea; ou doença enxerto crônico contra hospedeiro; e/ou

(7) (outros tecidos ou doenças) doença de Alzheimer, esclerose múltipla, aterosclerose, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), Lúpus (tal como, lúpus eritematoso ou sistêmico), eritematoso, tireoidite de Hashimoto, miastenia grave, diabetes tipo I, síndrome nefrótica, fasciíte eosinofílica, síndrome da hiper IgE, hanseníase (tal como, hanseníase lepromatosa), doença Peridontal, síndrome de Sézary, púrpura trombocitopênica idiopática ou distúrbios do ciclo menstrual; em um animal de sangue quente, tal como homem.

A presente invenção proporcionada ainda um método para tratar um estado de doença mediada por quimiocina (por exemplo, um estado de doença mediada por CCR5) em um animal de sangue quente, tal como, homem, que compreende administrar a um mamífero necessitado de tal tratamento uma quantidade eficaz de 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-1-[(1*R*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-

(metilssulfonil)piperidin-4-il]propil}piperidina, ou um sal farmaceuticamente aceitável dessa.

Para usar 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-1-
 {(1*R*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-

5 il]propil}piperidina, ou um sal farmaceuticamente aceitável dessa, para o tratamento terapêutico de um animal de sangue quente, tal como, homem, em particular, modulação da atividade de receptor de quimiocina (por exemplo receptor CCR5), o dito ingrediente é normalmente formulado de acordo com a prática farmacêutica padrão como uma composição farmacêutica.

10 Portanto, em outro aspecto, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica que compreende 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-1-
 {(1*R*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propil}piperidina, ou um sal farmaceuticamente
 15 aceitável dessa (ingrediente ativo), e um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável. Em um aspecto adicional a presente invenção proporciona um processo para a preparação da dita composição que compreende misturar 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-1-
 {(1*R*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propil}piperidina com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente
 20 aceitável. Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica irá compreender, por exemplo, de 0,05 a 99 %p (porcento por peso), tal como, de 0,05 a 80 %p, por exemplo, de 0,10 a 70 %p (tal como, de 0,10 a 50 %p), de 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-1-
 {(1*R*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propil}piperidina,
 25 sendo que todas as porcentagens por peso estão baseadas na composição total.

A composição farmacêutica dessa invenção pode ser administrada de maneira padrão para a condição de doença que se deseja tratar, por exemplo, por administração tópica (tal como, ao pulmão e/ou vias aéreas
 30 ou à pele), oral, retal ou parenteral. Para esses propósitos, o composto dessa invenção pode ser formulado por meio conhecido na técnica sob a forma de, por exemplo, aerossóis, formulações de pó seco, comprimidos, cápsulas,

xaropes, pós, grânulos, soluções ou suspensões aquosas ou oleosas, emulsões (lipídeo), pós dispersíveis, supositórios, pomadas, cremes, pastilhas e soluções ou suspensões aquosas ou oleosas injetáveis estéreis.

5 Uma composição farmacêutica adequada dessa invenção é uma adequada para administração oral em forma de dosagem unitária, por exemplo, um tablete ou cápsula que contém entre 0,1 mg e 1g de 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-1-{{(1*R*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propil}piperidina.

10 Em outro aspecto uma composição farmacêutica da invenção é uma adequada para injeção intravenosa, intra-articular, subcutânea ou intramuscular.

Cada paciente pode receber, por exemplo, uma dose intravenosa, intra-articular, subcutânea ou intramuscular de 0,01 mgkg⁻¹ a 100 mgkg⁻¹ do composto, por exemplo, na faixa de 0,1mgkg⁻¹ a 20 mgkg⁻¹ dessa invenção, sendo que a composição é administrada 1 a 4 vezes ao dia. A dose intravenosa, intra-articular, subcutânea e intramuscular pode ser administrada por meio de uma injeção em bolus. Alternativamente, a dose intravenosa pode ser administrada por infusão contínua durante um período de tempo. Alternativamente, cada paciente irá receber uma dose oral diária que é aproximadamente equivalente à dose parenteral diária, sendo que a composição é administrada 1 a 4 vezes ao dia.

A seguir são ilustradas formas de dosagem farmacêuticas representativas que contêm 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-1-{{(1*R*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propil}piperidina, ou um sal farmaceuticamente aceitável dessa ou um solvente dessa (mais adiante nesse documento, Composto X), para uso terapêutico ou profilático em humanos:

(a)

Tabela I	mg/tablete
Composto X	100
Lactose Ph.Eur	179
Corscarmelose sódica	12,0

Tabela I	mg/tablete
Polivinilpirrolidona	6
Estearato de magnésio	3,0

(b)

Tabela II	mg/tablete
Composto X	50
Lactose Ph.Eur	229
Corscarmelose sódica	12,0
Polivinilpirrolidona	6
Estearato de magnésio	3,0

(c)

Tabela III	mg/tablete
Composto X	1,0
Lactose Ph.Eur	92
Corscarmelose sódica	4,0
Polivinilpirrolidona	2,0
Estearato de magnésio	1,0

(d)

Cápsula	mg/cápsula
Composto X	10
Lactose Ph.Eur	389
Corscarmelose sódica	100
Estearato de magnésio	1,0

(e)

Injeção*	(50 mg/mL)
Composto X	5,0% em peso
Solução Aquosa Isotônica	a 100

5

Tampões, cossolventes farmacêuticamente aceitáveis, tais como, polietileno glicol, polipropileno glicol, glicerol ou EtOH ou agentes de complexação, tais como, hidroxipropil β -ciclodextrina podem ser usados para auxiliar a formulação.

As formulações acima podem ser obtidas por procedimentos convencionais bem conhecidos na técnica farmacêutica. Os comprimidos (a)-(c) podem ser entéricos revestidos por meios convencionais, por exemplo, para fornecer um revestimento de acetato ftalato de celulose.

5 A invenção refere-se ainda a terapias de combinação ou composições onde 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-1-[(1*R*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propil]piperidina, ou um sal farmaceuticamente aceitável dessa, ou uma composição farmacêutica que compreende 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-1-
10 [(1*R*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propil]piperidina, ou um sal farmaceuticamente aceitável dessa, é administrada simultaneamente (possivelmente na mesma composição) ou sequencialmente com um agente para o tratamento de qualquer um dos estados de doença acima.

15 Em particular, para o tratamento das doenças inflamatórias como artrite reumatóide, psoríase, doença inflamatória do intestino, COPD, asma e rinite alérgica o composto da invenção pode ser combinado com um inibidor de TNF- α (tal como, um anticorpo monoclonal anti-TNF (tal como, Remicade, CDP-870 e D.sub2.E.sub7.), ou uma molécula de imunoglobulina
20 do receptor de TNF (tal como, Enbrel.reg.)), um inibidor não-seletivo de COX-I/COX-2 (tal como, piroxicam ou diclofenac; um ácido propiônico, tal como, naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno ou ibuprofeno; um fenamato, tal como, ácido mefenâmico, indometacina, sulindac ou apazona; uma pirazolona, tal como, fenilbutazona; ou um salicilato, tal como, aspirina),
25 um inibidor de COX-2 (tal como, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib ou etoricoxib) metotrexato em baixa dose, lefunomida; ciclesonida; hidroxiclороquina, d-penicilamina ou auranofina, ou outro parenteral ou oral.

A presente invenção refere-se ainda à combinação de 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-1-[(1*R*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-
30 metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propil]piperidina, ou um sal farmaceuticamente aceitável dessa, juntamente com:

- um inibidor da biossíntese de leucotrienos, um inibidor (5-LO)

da 5-lipoxigenase ou uma antagonista da proteína ativadora de 5-lipoxigenase (FLAP), tal como, zileutona, ABT-761, fenleutona, tepoxalina, Abbott-79175, Abbott-85761, uma tiofeno-2-alquilsulfonamida N-(5-substituída), 2,6-di-terc-butilfenol hidrazonas, um metoxitetraidropirano, tal como, Zeneca ZD-2138, SB-210661, um composto 2-cianonaftaleno piridinil-substituído, tal como, L-739,010; um composto 2-cianoquinolina, tal como, L-746,530; um composto indol ou quinolina, tal como, MK-591, MK-886 ou BAY x 1005;

• um antagonista do receptor de um leucotrieno LTB₄, LTC₄, LTD₄ ou LTE₄, selecionado a partir do grupo que consiste em fenotiazin-3-ona, tal como, L-651,392; um composto amidino, tal como, CGS-25019c; uma benzoxalamina, tal como, ontazolaste; uma benzenocarboximidamida, tal como, BIII 284/260; ou um composto, tal como, zafirlucaste, ablucaste, montelucaste, pranlucaste, verlucaste (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralucaste (CGP 45715A) ou BAY x 7195;

• um inibidor PDE4 que inclui um inibidor da isoforma PDE4D;

• um antagonista do receptor anti-histamínico [E₁], tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina ou clorfeniramina;

• um antagonista do receptor gastroprotetor [E₂];

• um agente simpatomimético vasoconstritor do agonista do adrenoceptor α ₁ e α ₂, tal como, propilexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, hidrocloreto de nafazolina, hidrocloreto de oximetazolina, hidrocloreto de tetraidrozolina, hidrocloreto de xilometazolina ou hidrocloreto de etilnorepinefrina;

• um agente anticolinérgico, tal como, brometo de ipratrópio, brometo de tiotrópio, brometo de oxitrópio, pirenzepina ou telenzepina;

• um agonista adrenoceptor β ₁ a β ₄, tal como, metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol ou pirbuterol, ou uma metilxantanina inclusive teofilina e aminofilina; cromoglicato de sódio; ou um antagonista do receptor muscarínico (M₁, M₂, e M₃);

- um mimético do fator de crescimento tipo I (IGF-I) similar à insulina;

- um glucocorticóide inalado com efeitos colaterais sistêmicos reduzidos, tais como, prednisona, prednisolona, flunisolida, acetonida de triancinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona ou furoato de mometasona;

- um inibidor de uma metaloprotease de matriz (MMP), tal como, estromelisina, uma collagenase, ou uma gelatinase ou agrecanase; tal como, collagenase-1 (MMP-1), collagenase-2 (MMP-8), collagenase-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), e estromelisina-3 (MMP-11) ou MMP-12;

- um modulador de função do receptor de quimiocina, tal como, CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 e CCR1 (para a família C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 e CXCR5 (para a família C-X-C e CX3CR1 para a família C-X3-C;

- um agente de osteoporose, tal como, raloxifeno, droloxifeno, lasofoxifeno ou fosomax;

- um agente imunossupressor, tal como, FK-506, rapamicina, ciclosporina, azatioprina ou metotrexato;

- um composto útil no tratamento de AIDS e/ou infecção por HIV, por exemplo: um agente que previne ou inibe a proteína viral gp120 de se juntar à célula hospedeira CD4 {tal como, CD4 solúvel (recombinante); um anticorpo anti-CD4 (ou anticorpo modificado/recombinante), por exemplo, PRO542; um anticorpo antiggrupo 120 (ou anticorpo modificado/recombinante); ou outro agente que interfere na ligação do grupo 120 a CD4, por exemplo, BMS806}; um agente que previne a ligação a um receptor de quimiocina, em vez de CCR5, usado pelo vírus HIV {tal como, um agonista ou antagonista de CXCR4 ou um anticorpo anti-CXCR4}; um composto que interfere na fusão entre o envelope viral do HIV e uma membrana celular {tal como, um anticorpo antiggrupo 41; enfuvirtida (T-20) ou T-1249}; um inibidor de DC-SIGN (também conhecido como CD209) {tal como, um anticorpo anti-DC-SIGN ou um inibidor de ligação DC-SIGN }; um inibidor da

transcriptase reversa de análogo de nucleosídeo/nucleotídeo {por exemplo, zidovudina (AZT), nevirapina, didanosina (ddl), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), abacavir, adefovir ou tenofovir (por exemplo, como base livre ou como fumarato de disoproxila)); um inibidor da transcriptase reversa de não-nucleosídeo {por exemplo, nevirapina, delavirdina ou efavirenz}; um inibidor da protease {por exemplo, ritonavir, indinavir, saquinavir (por exemplo, como base livre ou como sal de mesilato), nelfinavir (por exemplo, como base livre ou como sal de mesilato), amprenavir, lopinavir ou atazanavir (por exemplo, como base livre ou como sal de sulfato)); um inibidor da ribonucleotídeo redutase {por exemplo, hidroxiuréia}; ou um antirretroviral {por exemplo, entricitabina}; ou,

- um agente terapêutico existente para o tratamento de osteoartrite, por exemplo, um agente antiinflamatório não-esteroidal (mais adiante nesse documento, NSAID1s), tal como, piroxicam ou diclofenac, um ácido propiônico, tal como, naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno ou ibuprofeno, um fenamato, tal como, ácido mefenamico, indometacina, sulindac ou apazona; uma pirazolona, tal como, fenilbutazona; ou um salicilato, tal como, aspirina, um inibidor de COX-2 tal como, celecoxib, valdecoxib, rofecoxib ou etoricoxib, um analgésico ou terapia intra-articular, tal como, um corticosteróide ou um ácido hialurônico, tal como, hyalgan ou synvisc, ou um antagonista do receptor P2X7.

A presente invenção refere-se ainda à combinação de 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-1-[(1*R*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propil]piperidina, ou um sal farmacêuticamente aceitável dessa juntamente com: (i) um inibidor da triptase; (ii) um antagonista do fator de ativação de plaquetas (PAF); (iii) um inibidor de enzima de conversão de interleucina (ICE); (iv) um inibidor de IMPDH; (v) um inibidor de molécula de adesão que inclui um antagonista de VLA-4; (vi) uma catepsina; (vii) um inibidor de quinase MAP; (viii) um inibidor de desidrogenase de fosfato glicose-6; (ix) um antagonista do receptor de quinina-B.sub1. e B.sub2.; (x) um agente antigota, por exemplo, colquicina; (xi) um inibidor de xantina oxidase, por exemplo, alopurinol; (xii) um agente uricosúrico, por

exemplo, probenecida, sulfinpirazona ou benzbromarona; (xiii) um secretogogo do hormônio do crescimento; (xiv) um fator de crescimento de transformação (TGF β); (xv) um fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) um fator de crescimento de fibroblasto, por exemplo, fator de crescimento de fibroblasto básico (bFGF); (xvii) um fator de estimulação de colônia de granulócitos macrófagos (GM-CSF); (xviii) um creme de capsaicina; (xix) um antagonista do receptor de Taquicinina NK.sub1. e NK.sub3. selecionado a partir do grupo que consiste em NKP-608C; SB-233412 (talnetant); e D-4418; (xx) um inibidor de elastase selecionado a partir do grupo que consiste em UT-77 e ZD-0892; (xxi) um inibidor de enzima de conversão de TNF α (TACE); (xxii) um inibidor de óxido nítrico sintase induzida (iNOS); ou (xxiii) uma molécula homóloga de receptor quimiotático expressa sobre células TH2 (um antagonista de CRTH2).

A invenção será ilustrada agora pelos seguintes Exemplos não-limitativos nos quais, exceto onde estabelecido em contrário:

(i) as temperaturas são dadas em graus Celsius (°C); as operações foram realizadas em temperatura ambiente, ou seja, em uma temperatura na faixa de 18 a 25°C;

(ii) as soluções orgânicas foram secas sobre sulfato de magnésio anidro; a evaporação do solvente foi realizada utilizando um evaporador rotativo sob pressão reduzida (600 a 4000 Pascals; 4,5 a 30 mm Hg) com uma temperatura de banho de até 60°C;

(iii) a cromatografia, exceto onde estabelecido em contrário, significa cromatografia flash sobre sílica gel; a cromatografia em camada delgada (TLC) foi realizada em placas de sílica gel; onde uma coluna "Bond Elut" é conhecida, isso significa uma coluna que contém 10g ou 20g de sílica de tamanho de partícula de 40 microns, sendo que a sílica está contida em uma seringa descartável de 60mL e sustentada por um disco poroso, obtido junto à Varian, Harbor City, California, USA sob o nome "Mega Bond Elut SI". Onde uma "coluna SCX IsoluteTM" é conhecida, isso significa uma coluna que contém ácido benzenossulfônico (sem extremidade terminada) obtida junto à International Sorbent Technology Ltd., 1st House, Duffryn Industrial

Estate, Ystrad Mynach, Hengoed, Mid Glamorgan, UK. Onde a "resina sequestrante de PS-*tris*-amina Argonaut[®]" é conhecida, isso significa uma resina de poliestireno *tris*-(2-aminoetil)amina obtida junto à Argonaut Technologies Inc., 887 Industrial Road, Suite G, San Carlos, California, USA.

5 (iv) em geral, o curso de reações foi seguido por TLC e os tempos de reação foram determinados apenas para ilustração;

(v) os rendimentos, quando determinados, servem apenas para ilustração e não são necessariamente aqueles que podem ser obtidos por desenvolvimento de processo diligente; as preparações foram repetidas se
10 for requerido mais material;

(vi) quando determinados, os dados de ¹H RMN são mencionados e estão sob a forma de valores delta para os principais prótons diagnósticos, determinados e, partes por milhão (ppm) relativas a tetrametilsilano (TMS) como um padrão interno, determinado em 400 MHz utilizando perdeutério DMSO (CD₃SOCD₃) como o solvente, exceto onde estabelecido em
15 contrário; as constantes de acoplamento (J) são determinadas em Hz;

(vii) os símbolos químicos possuem seus significados comuns; unidades SI e símbolos são usados;

(viii) as razões de solvente são determinadas em porcentagem
20 por volume;

(ix) os espectros de massa (MS) foram calculados com uma energia de elétrons de 70 elétrons volts no modo de ionização química (APCI) utilizando uma sonda de exposição direta; onde indicado a ionização foi realizada por electrospray (ES); onde os valores de m/z são determinados, geralmente apenas íons que indicam a massa de origem são relatados, e exce-
25 to onde estabelecido em contrário, o íon de massa determinado é o íon de massa positiva - (M+H)⁺;

(x) a caracterização de LCMS foi realizada utilizando um par de bombas Gilson 306 com amostrador Gilson 233 XL e espectrômetro de massas Waters ZMD4000. A LC compreende coluna em simetria de água 4,6x50 C18 com tamanho de partícula de 5 microns. Os eluentes eram: A, água com 0,05% de ácido fórmico e B, acetonitrila com 0,05% de ácido fórmico. O
30

gradiente de eluente era de 95% A a 95% B em 6 minutos. Onde indicado, a ionização foi realizada por electrospray (ES); onde os valores de m/z são determinados, geralmente apenas os íons que indicam a massa de origem são relatados, e exceto onde estabelecido em contrário, o íon de massa determinado é o íon de massa positiva - $(M+H)^+$;

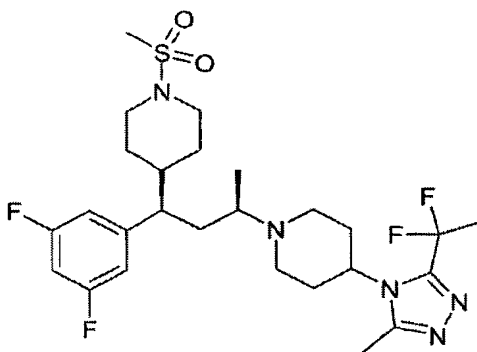
(xi) os compostos dos Exemplos e Métodos foram denominados utilizando o programa chamado IUPAC junto à Advanced Chemistry Development Inc, versão 6.00; e,

(xii) as seguintes abreviações são usadas:

10	THF	Tetraidrofurano;
	DCM	Diclorometano
	DIPE	Di- <i>iso</i> -propil éter
	DIBAL	Hidreto de <i>iso</i> -butilalumínio
	DMSO	Dimetilssulfóxido
15	IPA	<i>iso</i> -propanol
	R-BINAP	(R)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
	TPAP	Perrutenato de tetrapropilamônio
	Mol eq	Equivalentes molares
	Rel vol	Volume relativo
20	MTBE	Metil <i>terc</i> -butiléter

Exemplo 1

4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-1-[(1*R*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propil]piperidina



Método A

25 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-1,2,4-triazol-4-il]piperidina (21,0 g,

1,1 eq), (3R)-3-(3,5- difluorofenil)-3-(1-metilssulfonil-4-piperidil)propanal (27,5g, 1,0 eq) e 1,2,3-Triazol (5,8ml, 1,2eq) foram aquecidos em refluxo (110°C) em tolueno (412 ml, 10vol) sob condições Dean-Stark durante 3,5 horas, (~1,5ml de água coletada). A reação foi resfriada a 0°C e brometo de metil magnésio (3M em dietiléter) (110,5 ml, 4,0eq) foi então adicionado durante 20 minutos, sem permitir que a temperatura interna exceda 20°C (exotérmica 0°C a 8°C). A reação foi deixada agitar a 20°C durante 1 hora. A reação foi resfriada novamente a 0°C, então cuidadosamente extinguida com solução de cloreto de amônio saturada aquosa (250ml, 5vol) (muito exotérmica 0°C a 30°C, após algumas quedas, e muita efervescência de gás). Essa foi deixada resfriar novamente a 20°C, então acetato de etila (500ml, 10 vol) foi adicionado. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa extraída com acetato de etila (1,0 litro, 20vol). Os orgânicos foram combinados, lavados com água (1,0 litro, 20vol), 50% de salmoura/água (1,0 litro, 20vol), secos (sulfato de magnésio), filtrados e o solvente removido *a vácuo* obtiveram 50,2g. Os diastereoisômeros foram separados por cromatografia em coluna sobre o Companion XL (1500g de coluna de sílica) eluindo com 5% a 20% de gradiente de metanol/acetato de etila.

O primeiro diastereômero eluído (isômero A) forneceu 19,5g de sólido branco e o segundo diastereômero eluído (isômero B, composto de título) obteve 21,5g de sólido branco.

Isômero A: 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-1-[(1*S*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propil]piperidina; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 0,78 (d, 3H), 0,97 a 1,37 (m, 3H), 1,38 a 1,68 (m, 2H), 1,70 a 2,31 (m, 12H), 2,31 a 2,75 (m, 7H), 2,75 a 2,91 (m, 4H), 3,39 a 3,52 (m, 1H), 3,52 a 3,67 (m, 1H), 4,14 a 4,32 (m, 1H), 6,87 a 7,12 (m, 3H)

Isômero B: (composto de título), 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-1-[(1*R*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propil]piperidina; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 0,92 (d, 3H), 0,97 a 1,25 (m, 2H), 1,25 a 1,37 (m, 1H), 1,48 a 1,92 (m, 6H), 1,91 a 2,02 (m, 2H), 2,05 a 2,34 (m, 6H), 2,44 a 2,68 (m, 7H), 2,69 a 2,88 (m, 4H), 3,46 (d, 1H), 3,57 (d, 1H), 4,13 a 4,25 (m, 1H), 6,84 a 7,14 (m, 3H)

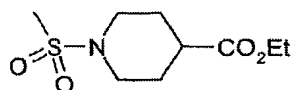
Método B

De maneira similar ao Método A, porém utilizando benzotriazol em vez de 1,2,3-Triazol, o Isômero A (rendimento de 11%) e Isômero B (rendimento de 12%) foram preparados.

- 5 (3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-(1-metilssulfonil-4-piperidil)propanal
usado como material de partida foi preparado como se segue:

Etapa 1:

Preparação de 1-metanossulfonil-4-(etoxicarbonil)-piperidina

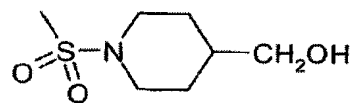


- Isonipecotato de etila (1 mol eq) foi carregado em um recipiente
10 de reação seguido por uma lavagem de linha de DCM (1 rel vol). Trietilamina
(1 mol eq) foi carregada no recipiente seguida por uma lavagem de linha de
DCM (1 rel vol). DCM (5 rel vol) foi carregado no recipiente e a mistura de
reação resfriada entre 0 e 5°C. Uma solução de cloreto de metanossulfonil (1
mol eq) em DCM (2 rel vol) seguida por uma lavagem de linha de DCM (1 rel
15 vol) foi adicionada ao recipiente mantendo a temperatura entre 1 e 10°C. A
mistura de reação foi agitada entre 0 e 10°C até a reação ser completada.
Água purificada (5 rel vol) foi carregada na mistura de reação e agitada du-
rante 15 minutos entre 5 e 10°C. As fases resultantes foram separadas e a
fase orgânica foi concentrada a aproximadamente 4,5 rel vol por destilação
20 atmosférica. O concentrado foi clarificado, e então DIPE (10 rel vol) foi adi-
cionado e a reação concentrada novamente a aproximadamente 4,5 rel vols
por destilação de pressão reduzida. Outra parte de DIPE (10 rel vol) foi adi-
cionada e a suspensão resultante foi agitada em temperatura ambiente du-
rante pelo menos 60 minutos. O sólido foi isolado por filtração, lavado com
25 DIPE (2 rel vols) e então seco em temperatura ambiente para obter o com-
posto do subtítulo e aproximadamente 93% de rendimento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 4,05 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 3,46 (d, J= 12,0 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,76 (t, J= 11,5 Hz, 2H), 2,48 a 2,38 (m, 1H), 1,90 (d, J= 13,3 Hz, 2H), 1,56 (dd, J= 35,4, 3,5 Hz, 2H), 1,16 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

- 30 Etapa 2:

Preparação de (1-metanossulfonilpiperidin-4-il)metanol

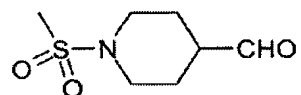


1-Metanossulfonil-4-(etoxicarbonil)-piperidina (1 mol eq) foi carregada em um recipiente de reação seguida por uma lavagem de linha de THF (6 rel vols). A mistura de reação foi resfriada entre 0 e 10°C. Uma solução de hidreto de alumínio e lítio (1M em THF, 0,75mol eq) seguida por uma lavagem de linha de THF (1 rel vol) foi adicionada ao recipiente, mantendo a temperatura entre 0°C e 20°C, e então a mistura de reação foi aquecida em temperatura ambiente e agitada até a reação ser completada. A mistura de reação foi resfriada entre 0 e 2°C. Água purificada (1 rel vol) foi então carregado no recipiente mantendo a temperatura entre 0° a 10°C. O pH da reação foi ajustada para <2 ao carregar 5M de HCl, mantendo a temperatura entre 0 e 10°C. A mistura de reação foi aquecida em temperatura ambiente, agitada durante pelo menos 15 minutos e então as fases foram separadas. DCM (5 rel vol) foi carregado na fase aquosa, agitado durante pelo menos 15 minutos e as fases foram separadas. A primeira fase orgânica (THF) foi concentrada a aproximadamente 3,5 rel vols por destilação a vácuo a 40°C. A segunda fase orgânica (DCM) foi adicionada ao concentrado, as fases separadas e a fase orgânica concentrada a aproximadamente 3,5 rel vol por destilação atmosférica. DIPE (10 rel vol) foi adicionado ao resíduo da destilação a 40 a 45°C. Após a concentração a aproximadamente 5 rel vol por destilação a vácuo, mais DIPE (5 rel vol) foi adicionado e a pasta fluida resultante resfriada em temperatura ambiente e agitada durante aproximadamente 60 minutos. O composto do subtítulo foi isolado por filtração, lavado com DIPE (2 x 1 rel vol) e seco em temperatura ambiente para obter o composto do subtítulo em aproximadamente 87% de rendimento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,84 (dd, J= 9,6, 2,2 Hz, 2H), 3,54 (d, J= 4,9 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,67 (t, J= 12,0 Hz, 2H), 1,70 - 1,56 (m, 2H), 1,54 (s, 1H), 1,36 (qd, J = 12,5, 4,2 Hz, 2H).

Etapa 3:

Preparação de (1-metanossulfonilpiperidin-4-il)metanol



Método A

(1-Metanossulfonilpiperidin-4-il)metanol (1 mol eq) foi dissolvido em DCM (5 rel vol) em um recipiente de reação seguido por uma lavagem de linha de DCM (1,2 rel vol). Clorocromato de piridínio (1 mol eq) como uma
 5 pasta fluida em DCM (10 rel vol) foi adicionado seguido por DCM (5 x 1,2 rel vol) como lavagens de linha. A mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, após isso, água (18,3 rel vol) foi adicionada e as fases separadas e a fase DCM passada através de uma "placa" curta de sílica eluindo com EtOAc. O solvente foi evaporado do filtrado para deixar o
 10 composto de subtítulo como um sólido em aproximadamente 40% de rendimento.

Método B

(1-Metanossulfonilpiperidin-4-il)metanol (1 mol eq) e peneiras moleculares (2,5 eq de peso) e TPAP (0,05 mol eq) foram carregados em
 15 um recipiente de reação com DCM (30 rel vols). N-óxido de N-Metil-morfolina (1,5 mol eq) foi dissolvido em DCM (5 rel vols) em um recipiente separado e adicionado ao primeiro recipiente, mantendo a temperatura abaixo de 24°C. Uma vez que a reação foi completada a mistura de reação foi filtrada através de celite e o solvente evaporado do filtrado *in vacuo* para deixar o composto
 20 de subtítulo como um sólido branco em aproximadamente 40% de rendimento.

Método C

1-Metanossulfonil-4-(etoxicarbonil)-piperidina (1 mol eq) foi pesada em um recipiente de reação com DCM (16 rel vol) e resfriada a -77°C.
 25 DIBAL (1M em THF, 1,5 mol eq) foi adicionado lentamente, mantendo a temperatura da reação abaixo de -75°C. Após 3 horas outra carga de solução de DIBAL (1,5 mol eq) foi adicionada em baixa temperatura. Uma vez que a reação foi completada a mistura de reação foi extinguida com solução de cloreto de amônio (20% w/w, 2 rel vol), mantendo a temperatura abaixo
 30 de -67°C. Após a agitação nessa temperatura durante 30 minutos, HCl (2M,

2 rel vol) foi adicionado, mantendo novamente a temperatura abaixo de -68°C. A mistura resultante foi deixada se aquecer em temperatura ambiente durante a noite para obter uma pasta fluida branca. Água, HCl (5M) e salmoura foram adicionados até precipitado ser dissolvido. As camadas foram separadas e o solvente foi removido da camada orgânica por evaporação *in vacuo* para obter o composto de subtítulo em aproximadamente 65% de rendimento (contaminado com 1-metanossulfonilpiperidin-4-il)metanol).

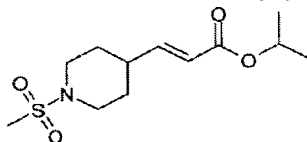
Método D

Uma solução de DCM (5 rel vol) e cloreto de oxalil (3 mol eq) foi resfriada abaixo de -70°C. Em um recipiente separado, DCM (2 rel vol) e DMSO (6 mol eq) foram misturados antes da adição à solução de cloreto de oxalil através de uma seringa, mantendo a temperatura abaixo de -64°C durante a adição. Após agitação durante 10 minutos uma solução de (1-metanossulfonilpiperidin-4-il)metanol (1 mol eq) em DCM (5 rel vol) e DMSO (0,5 rel vol) foi adicionada, mantendo a temperatura abaixo de -60°C durante a adição. A mistura de reação foi mantida a -70°C durante 40 minutos antes da adição de trietilamina (7,5 mol eq) lentamente através de uma seringa. A mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente durante a noite. HCl (2M, 5 rel vol) foi adicionado enquanto resfria a reação em um banho de água gelada. DCM (5 rel vol) foi adicionado antes de separar as camadas e lavar a camada de DCM com: HCl (2M, 5 rel vol); então solução de bicarbonato de sódio (saturada, 5 rel vol); e por fim, salmoura (5 rel vol). O solvente orgânico foi removido da fase orgânica *in vacuo* para deixar o composto de subtítulo em aproximadamente 75% de rendimento.

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,69 (s, 1H), 3,68 a 3,54 (m, 2H), 2,96 (ddd, J= 12,3, 9,7, 2,8 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,43 (dqintet, J= 9,5, 4,7 Hz, 1H), 2,10 a 2,00 (m, 2H), 1,81 (dtd, J= 13,8, 9,8, 3,9 Hz, 2H).

Etapa 4:

Preparação de *iso*-propil 3-(1-metanossulfonilpiperidin-4-il)propenoato



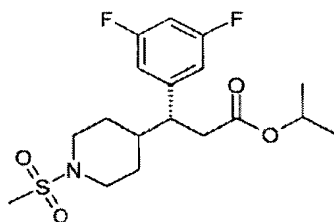
(1-Metanossulfonilpiperidin-4-il)metanal (1 mol eq) foi carregado em um recipiente de reação seguido por uma lavagem de linha de tolueno (11 rel vol). Piperidina (0,1 mol eq) foi carregada no recipiente seguida por uma lavagem de linha de tolueno (0,5 rel vol), e a mistura de reação aquecida entre 85 e 95°C. Uma solução do ácido *iso*-propil malônico (1,25 mol eq) em tolueno (preparada como descrito acima) foi adicionada em 10 partes aproximadamente iguais durante 6 a 8 horas e a mistura de reação foi agitada entre 85 e 95°C até ser completada. A mistura de reação foi então resfriada entre 40 e 50°C e HCl (0,5M, 3 rel vol) foi adicionado à reação mantendo a temperatura entre 40 e 50°C. Após agitação durante pelo menos 15 minutos as fases foram separadas. Bicarbonato de sódio (0,5M, 3 rel vol) foi adicionado à fase orgânica, mantendo ainda a temperatura entre 40 e 50°C. A mistura de 2 fases foi agitada durante pelo menos 15 minutos antes de separar as fases e lavar a fase orgânica com água (3 rel vol). A fase orgânica foi então concentrada a aproximadamente 16 rel vols por destilação a vacuo entre 40 e 50°C. Tolueno (3.5 rel vol) foi carregado, a solução clarificada entre 40 e 50°C e então concentrada a aproximadamente 7 rel vol por destilação a vácuo. A mistura foi então resfriada entre 0 e 10°C e agitada durante pelo menos 60 minutos nessa temperatura antes de isolar o composto de subtítulo por filtração e lavar o resíduo com tolueno (2 rel vol) entre 0 e 10°C. O sólido foi seco para deixar o composto de subtítulo em aproximadamente 59% de rendimento.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,87 (dd, $J = 15,8, 6,5$ Hz, 1H), 5,81 (dd, $J = 15,8, 0,9$ Hz, 1H), 5,07 (quintet, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,82 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,74 s (td, $J = 12,0, 2,4$ Hz, 2H), 2,36 a 2,17 (m, 1H), 1,95 a 1,80 (m, 2H), 1,57 (ddd, $J = 24,9, 11,7, 4,0$ Hz, 2H), 1,27 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

Etapa 5:

Preparação de *iso*-propil (3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propanoato

30 Método A: (utilizando ácido 3,5-difluorofenilborônico)



Uma solução catalisadora foi preparada ao carregar *R*-BINAP (0,045 mol eq) e bis(cloreto de 1,5-ciclooctadieno ródio), (0,02 mol eq) a um recipiente seguida por THF (2,8 rel. s vols). A mistura foi agitada para atingir a dissolução total.

5 A um recipiente de reação maior foi carregado *iso*-propil 3-(1-metanossulfonilpiperidin-4-il)propenoato (1 mol eq), ácido 3,5-difluorofenilborônico (1,35mol eq) e carbonato de potássio (1,35 mol eq). THF (7,8 rel vols) e IPA (1 mol eq) foram então carregados e a mistura foi aquecida a 60°C. A solução catalisadora foi então adicionada a essa mistura, e uma lavagem de
10 linha de THF (1,4 rel vols) foi usada para facilitar essa transferência. A mistura resultante foi então mantida a 60°C durante 2 horas. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente, uma solução de L-cisteína (0,9 rel peso) em água (12 rel vols), foi adicionada. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. As fases foram então separadas e
15 a parte orgânica foi concentrada a uma volume de 3,5 rel vols. IPA (10,5 rel vols) foi então carregado e o lote foi então novamente concentrado a um volume de 3,5 rel vols. Mais IPA (10,5 rel vols) foi carregado, e novamente o lote foi concentrado a um volume de 3,5 rel vols. Por fim, mais 10,5 rel vols de IPA foram carregados, e a mistura resultante foi mantida a 30 a 35°C du-
20 rante 15 a 30 minutos, então aquecida a 70°C. A mistura foi então filtrada em um recipiente de cristalização. Uma lavagem de linha de IPA (1,5 rel vols) foi usada para facilitar a transferência.

Cerca de 1% da solução de cristalização foi removido para proporcionar uma amostra de semente. Essa foi cristalizada mediante sustenta-
25 ção.

A solução de cristalização foi resfriada a 50°C, e então foi resfriada a 12°C/hora a 20°C. A semente foi adicionada quando a solução de cristalização estiver a 40°C. A solução de cristalização foi mantida em tempera-

tura ambiente durante a noite.

O produto cristalizado foi isolado por filtração por sucção. A massa resultante foi lavada com IPA (3,5 rel vols). A massa lavada foi então seca até a massa constante em uma estufa a vacuo a 50°C para proporcionar o composto de subtítulo em 75 % de rendimento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 0,96 (3H, d, J= 6), 1,02 (3H, d, J= 6), 1,10 (1H, qd, J= 12,5 e 4), 1,18 (1H, qd, J= 12,5 e 4), 1,33 (1H, d, J= 12,5), 1,60 (1H, m), 1,88 (1H, d, J=12,5), 2,49-2,66 (3H, m), 2,80 (1H, dd, J= 15 e 5), 2,81 (3H, s), 2,91 (1H, m), 3,46 (1H, d, J= 12), 3,57 (1H, d, J= 12), 4,71 (1H, septet, J= 6), 6,98 (2H, dd, J = 8 e 1,5), 7,05 (1H, tt, J= 9,5 e 1,5).

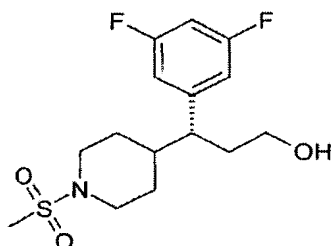
Método B: (utilizando 2-(3,5-difluorofenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano)

Uma solução catalisadora foi preparada ao carregar *R*-BINAP (0,035 mol eq) e bis(cloreto de 1,5-ciclooctadieno ródio), (0,015 mol eq) a um recipiente seguida por THF (2,0 rel. vols). A mistura foi agitada para atingir a dissolução total.

A um recipiente de reação maior foi carregado *iso*-propil 3-(1-metanossulfonilpiperidin-4-il)propenoato (1 mol eq), 2-(3,5-difluorofenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (1,5mol eq) e carbonato de potássio (0,2 mol eq). THF (10 rel vols) e IPA (1,1 mol eq) foram então carregados e a mistura foi aquecida a 60°C. A solução catalisadora foi então adicionada a essa mistura, e a mistura de reação foi mantida a 60 a 66°C durante 2 horas. A mistura de reação crua foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi abundantemente dissolvido em MTBE, e essa solução foi filtrada através de uma placa de sílica. A solução resultante foi concentrada *in vacuo* e foi triturada utilizando *iso*-hexano e MTBE. O sólido resultante foi coletado por filtração, e seco durante a noite em uma estufa à vácuo a 40°C. O composto do título foi obtido em 67% de rendimento.

Etapa 6:

Preparação de (3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propan-1-ol



Hidreto de diisobutilalumínio (1M em tetraidrofurano (DIBAL-H) (5,8 litros, 3,5eq) foi adicionado por gotejamento durante 45 minutos, a uma solução de *iso*-propil (3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propanoato (646g, 1,0 eq) em tetraidrofurano (6,5 litros, 10 vol) a 0°C, mantendo a temperatura abaixo de 5°C. A reação foi agitada a 0°C durante 3 horas. A reação foi resfriada a -15°C. Metanol (646ml, 1vol) foi adicionado por gotejamento à reação durante 15 minutos. A mistura foi agitada durante 30 minutos até ser resfriada novamente a -10°C.

Uma solução saturada aquosa de tartrato de sódio e potássio tetra-hidratado (2900g, 4,5wt) em água (8,1 litros, 12,5vol) foi então adicionada de forma bastante cuidadosa, mantendo a temperatura abaixo de 10°C (exotérmica -10°C - +5°C, quando o precipitado começar a se formar a exoterma aumenta muito).

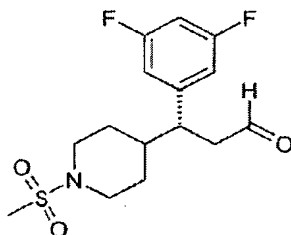
Acetato de etila (6,5 litros, 10 vol) foi então adicionado e a mistura agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Essa foi então filtrada através de uma placa de celite e lavada com acetato de etila (6,5 litros, 10 vol). A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (2 x 10,0 litros). Os orgânicos foram combinados e lavados com 50% de água/salmoura (2 x 16,0 litros), secos (sulfato de magnésio) e filtrados. O volume foi reduzido *in vacuo* para metade e então esse foi passado através de uma placa de sílica (~1000g, ~1wt) lavado com acetato de etila (8,0 litros, 8vol) e, por fim, o solvente foi removido *in vacuo* para obter um sólido branco. A recristalização de acetato de etila/isoexano forneceu o composto de subtítulo como um sólido branco (96%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 0,96 a 1,23 (2H, m), 1,26 a 1,42 (1H, m), 1,51 a 1,78 (2H, m), 1,85 a 2,03 (2H, m), 2,42 a 2,72 (3H, m), 2,86 (3H, s), 2,99 a 3,14 (1H, m), 3,19 (1H, qd), 3,45 (1H, d), 3,57 (1H, d), 4,38 (1H, t), 6,84 a

7,13 (3H, m)

Etapa 7:

Preparação de (3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-(1-metilssulfonil-4-piperidil)propanal

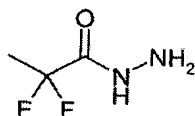


5 A uma mistura de (3R)-3-(3,5-Difluorofenil)-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propan-1-ol (258g, 1,0 eq), acetato de sódio (114g, 1,8eq) e N-óxido de tetra-metilpiperidina (1,2g, 0,01 eq) em diclorometano (5,0 litros, 20vol), resfriado a -5°C, foi adicionado a uma suspensão de ácido tricloroisocianúrico (189g, 1,05eq) em diclorometano (2,5 litros, 10 vol) durante 20 minutos em lotes de ~50g (exoterma observada -5°C - +5°C). A reação foi agitada a 2°C durante 90 minutos. A reação foi filtrada e lavada com diclorometano (2,5 litros, 10 vol). O solvente foi removido *in vacuo* para obter um resíduo avermelhado (308g). O resíduo foi dissolvido em diclorometano (500ml) e um precipitado sólido fino foi filtrado através de uma placa de celite (250g)/sílica (250g) (celite no fundo) e lavado com 30% de acetato de etila/diclorometano (5,0 litro, 20vol). O solvente foi removido *in vacuo* para deixar um óleo amarelo que foi purificado sobre uma coluna de sílica de 1,5 kg Novasep, eluindo inicialmente com 5% de acetato de etila/diclorometano, então um gradiente de até 30% de acetato de etila/diclorometano. As frações de produto forneceram o composto de subtítulo como um sólido branco (174g, 68% de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 0,99 a 1,24 (2H, m), 1,37 (1H, d), 1,60 (1H, m), 1,84 (1H, d), 2,44 a 2,68 (2H, m), 2,73 a 3,02 (5H, m), 3,06 a 3,17 (1H, m), 3,54 (2H, m), 6,94 a 7,13 (3H, m), 9,55 (1H, s).

25 Intermediário 1:

Preparação de 2,2-difluoropropanoidrazida

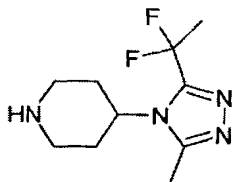


A uma solução de monohidrato de hidrazina (186ml) em etanol (2,5L), resfriada a -10°C , foi adicionado 2,2-difluoropropanato de etila (500g) durante 45 minutos, mantendo a temperatura abaixo de 15°C . A reação foi então elevada para 25°C durante a noite e então aquecida a 35°C durante 2 horas. A reação foi então reduzida *in vitro* e misturada com tolueno duas vezes para obter um sólido. Esse foi filtrado e lavado com dietil éter/iso-hexano para obter o produto de título. Rendimento (384g, 85%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,8 (3H, t), 3,8 (2H, bs), 7,9 (1H, bs)

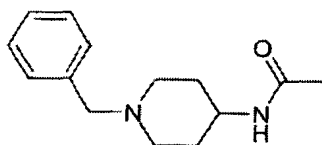
Intermediário 2:

- 10 Preparação de 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-1,2,4-triazol-4-il]piperidina



Etapa 1:

Preparação de N-(1-benzil-4-piperidil)acetamida

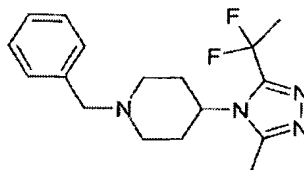


- 1-benzilpiperidin-4-amina (400g) foi suspensa em diclorometano (1,5L) em temperatura ambiente e anidrido acético (225,3g) foi adicionado em tal taxa para induzir a reação a um refluxo constante. A reação foi então submetida a refluxo durante 1 hora antes do resfriamento a 10°C e adição de 4M de solução de hidróxido de sódio. A camada de diclorometano foi separada e seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e reduzida *in vacuo* até o produto começar a se cristalizar fora da solução. Dietil éter foi então adicionado para precipitar o produto, esse foi então agitado até esfriar e, então, filtrado para obter um sólido branco. Rendimento de 478g, (98%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (2H, m), 1,9 (2H, m), 1,95 (3H, s), 2,15 (2H, m), 2,8 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,8 (1H, m), 5,4 (1H, bs), 7,3 (5H, m).

Etapa 2:

Preparação de 1-benzil-4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-1,2,4-triazol-4-il]piperidina

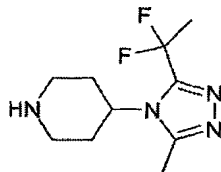


Uma solução de N-(1-benzil-4-piperidil)acetamida (478,0g, 1,0 eq) em diclorometano (7,2 litros, 15 vol) foi adicionada por gotejamento a uma solução de pentacloreto de fósforo (557g, 1,3eq) em diclorometano (9,6 litros, 20vol) a 0°C durante 20 minutos (uma leve exoterma observada 0 a 5°C). A reação foi deixada agitar a 0°C durante 30 minutos antes de ser aquecida a 25°C e deixada agitar durante 2 horas. A reação foi novamente resfriada a 0°C e uma solução de 2,2-difluoropropanoidrazida (383g, 1,5eq) em diclorometano (4,8 litros, 10 vol) foi adicionada por gotejamento durante 30 min, a reação foi aquecida a 25°C e agitada durante 18 horas. A reação foi resfriada a 0°C e basificada com 2M de hidróxido de sódio aquoso (11,5 litros, 24vol) a pH 12. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa extraída com diclorometano (12,0 litros, 25vol). Todos os orgânicos foram combinados e secos (sulfato de magnésio), filtrados e o solvente removido *in vacuo* para obter um sólido branco sujo: 675g. O sólido foi transformado em pasta fluido em tolueno (20,0 litros, 40vol), ácido acético (480ml, 1vol) foi adicionado e a reação aquecida para refluxo (~105°C) durante 3 horas. A reação foi resfriada em temperatura ambiente e agitada durante 18 horas. A mistura foi então reduzida em volume para um quarto. Essa foi basificada com 2M de hidróxido de sódio aquoso (10,0 litros, 21vol) e extraída com diclorometano (2 x 7,5 litros, 2 x 16vol). Os orgânicos foram combinados e lavados com 50% de salmoura/água (13,0 litros, 27vol), secos (sulfato de magnésio), filtrados e o solvente removido *in vacuo* para obter o composto de subtítulo como um sólido branco sujo: 615g , 93% de rendimento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1,71-1,90 (2H, m), 1,95-2,29 (7H, m), 2,46-2,66 (3H, m), 2,97 (2H, d), 3,46-3,63 (2H, m), 4,31 (1H, q), 7,06-7,43 (5H, m).

Etapa 3:

Preparação de 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-1,2,4-triazol-4-il]piperidina



A uma solução de 1-benzil-4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-1,2,4-triazol-4-il]piperidina (615g) em etanol (6,15L) sob uma atmosfera de argônio foram adicionados 10% de paládio sobre carbono (123g). A mistura resultante foi hidrogenada utilizando pressão de 5 Barr a 70°C durante 3 horas. A mistura foi resfriada e filtrada através de uma placa de Celite, lavada com quantidades adicionais de etanol. Os orgânicos foram removidos *in vacuo* e o sólido resultante foi misturado com tolueno (2x 1,2L) para obter o composto de título (436g, 99% de rendimento).

¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ 1,66 a 1,80 (2H, m), 1,91 a 2,06 (2H, m), 2,18 (3H, t), 2,43 a 2,62 (5H, m), 3,02 a 3,14 (2H, m), 4,38 (1H, q).

Exemplo 2:

A capacidade de o composto da presente invenção inibir a ligação de MIP-1β (CCL-4) foi medida:

Uma linhagem de células T alorreativa foi gerada por exposição de células mononucleares do sangue periférico humanas (PBMCs) a fibroblastos L-DR4/B7 (imobilizados com fixação de glutaraldeído e irradiação) e expansão subsequente com anti-CD3 e IL-2 durante 14 dias. As células Alo-T resultantes foram congeladas. Quando requerido, as células foram desenvolvidas e desafiadas novamente com PBMCs HLA-DR4+ve irradiadas e expandidas com anti-CD3 e IL-2. Após 21 a 34 dias de cultura, as membranas foram preparadas a partir das células. Essas membranas foram incubadas em placas de 96 poços com 2nM do antagonista CCR5 radiomarcado [³H]1-[(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilssulfonil)fenil]propil]-4-(2-{[4-(metilssulfonil)fenil]sulfonil}etil)piperidina e várias concentrações do composto da invenção durante 2 horas em temperatura ambiente. As placas foram então colhidas em placas de filtro GF/B (que foram pré-embebidas em 0,3% de PEI contendo 0,2% de BSA durante 10 min a 4°C) utilizando um coletor

Packard Unifilter que utiliza 10 etapas de lavagem. A quantidade de [^3H]1-
 {(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilssulfonil)fenil]propil}-4-(2-{[4-
 (metilssulfonil)fenil]sulfonil}etil)piperidina mantida sobre as placas de filtro foi
 determinada por contagem de cintilação. As curvas de competição foram
 obtidas pelo composto da invenção e a concentração que deslocou 50% da
 1-{(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilssulfonil)fenil]propil}-4-(2-{[4-
 (metilssulfonil)fenil]sulfonil}etil)piperidina ligada foi calculada (IC_{50}).

Os resultados desse teste de 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4*H*-
 1,2,4-triazol-4-il]-1-{(1*R*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-
 (metilssulfonil)piperidin-4-il]propil}piperidina e o Composto Comparador A da
 invenção estão apresentados na Tabela I.

Tabela I

Composto	IC_{50} (μM)
Composto Comparador	0,039
4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il]-1-{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4- il]propil}piperidina	0,0034

Exemplo 3

A capacidade de o composto da presente invenção inibir a qui-
 miotaxia de células-T em resposta a MIP-1 β (CCL-4) foi medida:

Uma linhagem de células T alorreativa foi gerada por exposição
 de células mononucleares do sangue periférico humanas (PBMCs) a fibro-
 blastos L-DR4/B7 (imobilizados com fixação de glutaraldeído e irradiação) e
 expansão subsequente com IL-2 e anti-CD3. Quando requerido, as células
 foram desenvolvidas e desafiadas novamente com PBMCs HLA-DR4+ve
 irradiadas e expandidas com anti-CD3 e IL-2. As células foram usadas entre
 o 21º e 34º dia. 1nM de MIP-1 β mais as concentrações variadas do antago-
 nista CCR5 [^3H]1-{(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilssulfonil)fenil]propil}-4-
 (2-{[4-(metilssulfonil)fenil]sulfonil}etil)piperidina foram colocados em tampão
 de análise no fundo de uma placa de 96 poços de quimiotaxia Neuroprobe
 Chemo TX e as células que foram carregadas com um corante fluorescente
 e pré-incubadas com concentração variada do antagonista CCR5 foram pi-

petadas sobre a superfície de uma membrana com tamanho de poro de 5 microns de acordo com as especificações dos fabricantes. Após 1 hora de incubação com o composto da invenção a 37°C, as células não-migradas foram lavadas fora da superfície da placa com PBS e as células não-migradas quantificadas pela leitura de um leitor de placa fluorescente de 96 poços. As curvas de inibição foram obtidas pelo composto da invenção e a concentração que inibiu 50% da resposta quimiotática foi calculada (IC₅₀).

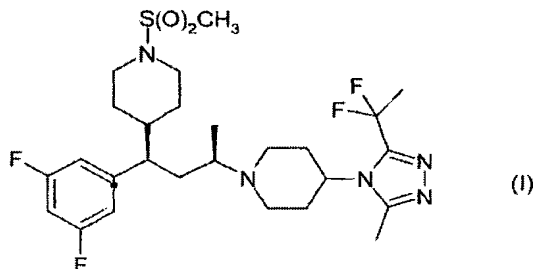
Os resultados desse teste de 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-1-[(1*R*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propil]piperidina e o Composto Comparador A da invenção estão apresentados na Tabela I.

Tabela II

Composto	IC ₅₀ (μM)
Composto Comparador A	0,068
4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-1-[(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propil]piperidina	0,0021

REIVINDICAÇÕES

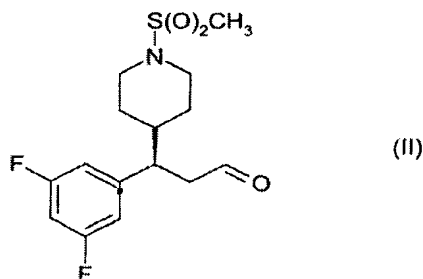
1. 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-1-[(1*R*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propil]piperidina (I):



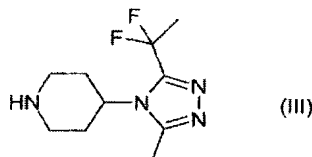
ou um sal farmaceuticamente aceitável dessa.

5 2. Processo para a preparação de 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-1-[(1*R*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propil]piperidina, como definido na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável dessa, que compreende:

reação de um composto da fórmula (II):



10 com um composto da fórmula (III) na presença de um triazol apropriado:



seguida pela reação com um reagente organometálico apropriado.

3. Composição farmacêutica que compreende 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-1-[(1*R*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propil]piperidina, como definido na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável dessa, e um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

4. 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-1-[(1*R*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-il]propil]piperidina,

como definido na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável dessa, para uso como um medicamento.

5. Uso de 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-1-
{(1*R*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-

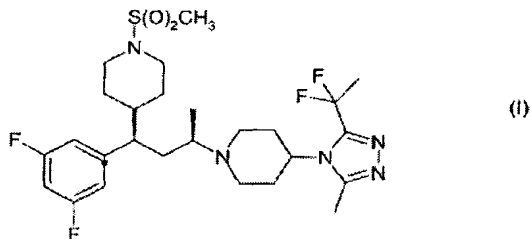
5 il]propil}piperidina, como definido na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável dessa, na fabricação de um medicamento para o tratamento de um estado de doença mediada por CCR5.

6. Método para tratar um estado de doença mediada por CCR5 que compreende administrar a um paciente necessitado de tal tratamento
10 uma quantidade eficaz de 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-1-
1-{(1*R*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilssulfonil)piperidin-4-
il]propil}piperidina, como definido na reivindicação 1.

RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADO DE PIPERIDINA USADO PARA TRATAR DOENÇAS MEDIADAS POR RECEPTOR 5 DA QUIMIOCINA".

A presente invenção refere-se a 4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-
5 4*H*-1,2,4-triazol-4-il]-1-[(1*R*,3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-1-metil-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propil]piperidina da fórmula (I):



ou um sal farmacologicamente aceitável dessa, bem como processos para a preparação desse composto e seu uso no tratamento de estados de doença mediada por CCR5.