

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

(21) **PI 0613563-3 A2**



(22) Data de Depósito: 19/07/2006
(43) Data da Publicação: 17/01/2012
(RPI 2141)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 211/46
A61K 31/4545
A61P 11/00
A61P 19/02
A61P 29/00
A61P 37/00
C07C 309/73

(54) **Título:** NOVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA

(30) **Prioridade Unionista:** 21/07/2005 SE 0501719-9,
13/04/2006 SE 0600838-7, 13/04/2006 SE 0600838-7, 21/07/2005 SE
0501719-9

(73) **Titular(es):** ASTRAZENECA AB

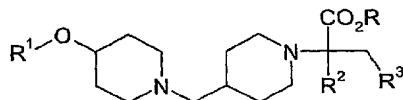
(72) **Inventor(es):** AUSTIN, TALBIR, O'SULLIVAN, DAVID,
PERRY, MATTHEW, SPRINGTHORPE, BRIAN

(74) **Procurador(es):** Claudio Marcelo Szabas

(86) **Pedido Internacional:** PCT SE2006000893 de
19/07/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/011293de
25/01/2007

(57) **Resumo:** NOVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA. A presente invenção provê um composto de fórmula (I); onde as variáveis estão definidas no relatório descritivo; a um processo para a preparação de tal composto; e ao uso de tal composto no tratamento de uma doença mediada por quimiocina (tal como CCR3).



(I)

NOVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA

A presente invenção refere-se a derivados de piperidina apresentando atividade farmacêutica, a processos para a preparação de tais derivados, a composições farmacêuticas compreendendo tais derivados e ao uso de tais derivados como agentes terapêuticos.

Derivados de piperidina farmacêuticamente ativos são descritos no documento WO 2004/087659. Ácido (2S)-2-[4-
10 [[4-(3,4-Dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-fenilpropanóico e seu sal dihidroclorato são descritos no documento WO 2004/087659 (ver exemplos 40 e 73). Os compostos da presente invenção apresentam potência mais alta em CCR3 que os compostos comparáveis do documento
15 WO 2004/087659 [o que se traduz em uma dose mais baixa significando menos efeitos colaterais sérios, por exemplo, no canal IKr (por exemplo, utilizando-se o ensaio descrito no documento WO 2005/037052, ou o método eletrofisiológico descrito no artigo: "Optimisation and validation of a
20 medium-throughput electrophysiology-based hERG assay using IonWorks™ HT" por M.H. Bridgland-Taylor, CE. Pollard et al. no Journal of Pharmacological and Toxicological Methods (2006); disponível nas publicações Elsevier na internet www.sciencedirect.com, e em papel)]. A potência mais alta
25 dos compostos da invenção se traduz também em seletividade aumentada para receptor de histamina do tipo 1(H1).

A histamina é uma amina básica, 2-(4-imidazolil)-etilamina, e é formada a partir da histidina pela histidina descarboxilase. Foi encontrada na maioria dos tecidos
30 corporais, mas está presente em altas concentrações nos

pulmões, pele e no trato gastrintestinal. Ao nível celular, células inflamatórias tais como mastócitos e basófilos armazenam grandes quantidades de histamina. É reconhecido que a degradação de mastócitos e basófilos e a subsequente liberação de histamina é um mecanismo fundamental responsável pelas manifestações clínicas de um processo alérgico. A histamina produz suas ações por um efeito sobre receptores acoplados a proteína G específicos de histamina, os quais são de três tipos principais, H1, H2 e H3. Antagonistas de histamina H1 compreendem a maior classe de medicamentos utilizados no tratamento de pacientes com distúrbios alérgicos, por exemplo, rinite ou urticária. Os antagonistas H1 são úteis no controle da resposta alérgica, por exemplo, pelo bloqueio da ação da histamina sobre vênulas pós-capilares do músculo liso, resultando em permeabilidade vascular reduzida, exsudação e edema. Os antagonistas produzem também um bloqueio das ações da histamina nos receptores H1 em fibras nervosas nociceptivas do tipo c, resultando em coceira e espirro reduzidos.

Quimiocinas são citocinas quimiotáticas que são liberadas por uma ampla variedade de células para atrair macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos e neutrófilos para locais de inflamação e também atuam na maturação de células do sistema imunológico. As quimiocinas desempenham um papel importante nas respostas imunológicas e inflamatórias em várias doenças e distúrbios, incluindo asma e doenças alérgicas, bem como em patologias auto-imunes tais como artrite reumatóide e aterosclerose. Estas pequenas moléculas secretadas fazem parte de uma crescente

superfamília de proteínas de 8-14 kDa caracterizadas por um padrão de quatro cisteínas conservado. A superfamília das quimiocinas pode ser dividida em dois grupos principais exibindo padrões estruturais característicos, as famílias
5 Cys-X-Cys (C-X-C ou α) e Cys-Cys (C-C ou β). Estas são distintas com base na inserção de um único amino ácido entre o par proximal NH de resíduos de cisteína e por similaridade de seqüência.

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

As quimiocinas C-C incluem potentes quimioatraentes de monócitos e linfócitos, mas não de neutrófilos, tais
15 como proteínas quimiotáticas de monócito humano 1-3 (MCP-1, MCP-2 e MCP-3), RANTES (Regulated on Activation Normal T Expressed and Secreted - célula T regulada por ativação expressa e secretada), eotaxina, eotaxina-2, eotaxina-3 e proteínas inflamatórias do macrófago 1α e 1β (MIP- 1α e MIP-
20 1β).

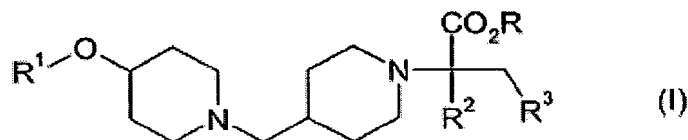
Estudos demonstraram que as ações das quimiocinas são mediadas por subfamílias de receptores acoplados a proteína G, entre os quais estão os receptores designados como CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8,
25 CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3 e CXCR4. Estes receptores representam bons objetivos para desenvolvimento de fármacos uma vez que agentes que modulem estes receptores seriam úteis no tratamento de distúrbios e doenças tais como as mencionadas acima.

Infecções virais são conhecidas por causarem inflamação pulmonar. Foi mostrado experimentalmente que o resfriado comum aumenta a secreção mucosa de eotaxina nas vias aéreas. A instilação de eotaxina no nariz pode

5 mimetizar alguns dos sinais e sintomas de um resfriado comum (Ver, Greiff L. *et al.* *Allergy* (1999) 54(11) 1204-8 ["Experimental common cold increase mucosal output of eotaxin in atopic individuals"] e Kawaguchi M. *et al.* *Int. Arch. Allergy Immunol.* (2000) 122 S1 44 ["Expression of

10 eotaxin by normal airway epithelial cells after virus A infection"].)

A presente invenção provê um composto of fórmula (I):



15

onde:

R^1 é fenil opcionalmente substituído por halogênio, ciano, alquil C_{1-4} ou alcoxi C_{1-4} ;

R^2 é metil ou etil;

20

R é hidrogênio, ou CO_2R é $(CO_2^-)_pR^{p+}$ onde R^{p+} é um cátion univalente (por exemplo um cátion de metal alcalino) ou dois carboxilatos podem coordenar um cátion divalente (por exemplo um cátion de metal alcalino terroso);

p é 1 ou 2;

25

R^3 é fenil opcionalmente substituído com halogênio, ciano, alquil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 ou OCF_3 ;

quando R^1 é 2-metil-3,4-diclorofenil e R^3 é 4-fluorfenil, 4-cianofenil ou 2-metoxifenil, então R^2 pode ser também hidrogênio;

ou um N-óxido deste; ou um sal farmacêuticamente
5 aceitável deste.

Os compostos of fórmula (I) em que R^2 é metil são surpreendentemente mais solúveis (algumas vezes até 10 vezes mais solúvel) em certos solventes (por exemplo tampão fosfato a pH 7,4) que os compostos de fórmula (I) em que R^2
10 é hidrogênio. A solubilidade aumentada é vantajosa para um fármaco oral, na medida em que o ingrediente ativo estará mais prontamente disponível para absorção no trato gastrintestinal.

Certos compostos da presente invenção podem existir
15 em diferentes formas isoméricas (tais como enantiômeros, diastereômeros, isômeros geométricos ou tautômeros). A presente invenção cobre todos estes isômeros e misturas destes em todas as proporções.

Os compostos da invenção podem ser zwitteriônicos e
20 todos estes zwitterions recaem na invenção.

Sais farmacêuticamente aceitáveis adequados incluem sais de adição ácidos tais como hidrocloreto, dihidrocloreto, hidrobrometo, fosfato, sulfato, acetato, fumarato, maleato, malonato, succinato, tartarato, citrato,
25 oxalato, metanosulfonato, benzenosulfonato ou ácido *p*-toluenosulfônico. $(CO_2^-)_pR^{p+}$ são sais da invenção.

Um cátion de metal alcalino é, por exemplo, sódio ou potássio, e um cátion de metal alcalino terroso é, por exemplo, magnésio ou cálcio.

O cátion univalente R^{p+} , em que p é 1, pode ser também, por exemplo, uma amina terciária protonada tal como $(CH_2CH_2OH)_3NH^+$.

Os compostos da invenção podem existir como solvatos (tais como hidratos) e a presente invenção cobre todos tais solvatos. Exemplos de solvatos alternativos incluem os compostos da invenção contendo etanol ou acetato de etila incluído na fase sólida. Solvatos podem existir como, por exemplo, um composto da invenção apresentando as moléculas do solvato dentro de uma rede cristalina, ou, onde o solvente está em um ou mais canais dentro da rede cristalina (tal como um canal de hidrato), ou uma mistura destes dois.

Halogênio inclui fluor, cloro, bromo e iodo. Halogênio é, por exemplo, fluor ou cloro.

Alquil é de cadeia reta ou ramificada e é, por exemplo, metil, etil, n-propil, iso-propil ou tert-butil.

Em um aspecto particular, a presente invenção provê um composto de fórmula (I) em que: R^1 é fenil opcionalmente substituído por halogênio, ciano, alquil C_{1-4} ou alcoxi C_{1-4} ; R^2 é metil; R é hidrogênio, ou CO_2R é $(CO_2^-)_pR^{p+}$ onde R^{p+} é um cátion univalente (por exemplo um cátion de metal alcalino) ou dois carboxilatos podem coordenar um cátion divalente (por exemplo um cátion de metal alcalino terroso); p é 1 ou 2; R^3 é fenil opcionalmente substituído com halogênio, ciano, alquil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 ou OCF_3 ; quando R^1 é 2-metil-3,4-diclorofenil e R^3 é 4-fluorfenil, 4-cianofenil ou 2-metoxifenil, então R^2 pode ser também hidrogênio; ou um N-óxido deste; ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

Em um aspecto adicional, a presente invenção provê um composto de fórmula (I) em que: R^1 é fenil opcionalmente substituído por halogênio, ciano, alquil C_{1-4} ou alcoxi C_{1-4} ; R^2 é metil; R é hidrogênio, ou CO_2R é $(CO_2^-)_pR^{P+}$ onde R^{P+} é um
5 cátion univalente (por exemplo um cátion de metal alcalino) ou dois carboxilatos podem coordenar um cátion divalente (por exemplo um cátion de metal alcalino terroso); p é 1 ou 2; R^3 é fenil opcionalmente substituído com halogênio, ciano, alquil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 ou OCF_3 ; quando R^1 é 2-
10 metil-3,4-diclorofenil e R^3 é 4-fluorfenil, 4-cianofenil ou 2-metoxifenil, então R^2 pode ser também hidrogênio; ou sal farmaceuticamente aceitável deste.

Em um outro aspecto, a presente invenção provê um composto de fórmula (I) em que, R^1 é fenil opcionalmente
15 substituído por halogênio, ciano, alquil C_{1-4} ou alcoxi C_{1-4} ; R^2 é metil; R é hidrogênio, ou CO_2R é $(CO_2^-)_pR^{P+}$ onde R^{P+} é um cátion univalente (por exemplo um cátion de metal alcalino) ou dois carboxilatos podem coordenar um cátion divalente (por exemplo um cátion de metal alcalino terroso); p é 1 ou
20 2; R^3 é fenil opcionalmente substituído com halogênio, ciano, alquil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 ou OCF_3 ; ou sal farmaceuticamente aceitável deste.

Em um aspecto adicional, a presente invenção provê um composto em que R^1 é fenil opcionalmente substituído (por
25 exemplo, com dois ou três dos mesmos ou diferentes) com fluor, cloro, ciano, alquil C_{1-4} (por exemplo, metil) ou alcoxi C_{1-4} (por exemplo, metoxi).

Em um outro aspecto, a presente invenção provê um composto em que R^1 é fenil opcionalmente substituído (por

exemplo, com dois ou três dos mesmos ou diferentes) com fluor, cloro, ciano ou alquil C₁₋₄ (por exemplo, metil).

Em ainda um outro aspecto, a presente invenção provê um composto em que R¹ é fenil substituído por dois ou três substituintes independentemente selecionados de: fluor, cloro, ciano e metil.

Em um aspecto adicional, a presente invenção provê um composto em que R¹ é fenil substituído por dois ou três substituintes independentemente selecionados de: cloro e metil. Por exemplo, R¹ é 3,4-diclorofenil, 4-cloro-2-metilfenil, 2,4-dicloro-3-metilfenil ou 3,4-dicloro-2-metilfenil. R¹ pode ser também 4-fluor-2-metilfenil ou 4-cloro-3-metilfenil. Por exemplo, R¹ é 3,4-dicloro-2-metilfenil. Por exemplo, R¹ é 4-cloro-2-metilfenil.

Em um aspecto ainda adicional, a presente invenção provê um composto de fórmula (I) em que R é hidrogênio.

Em um outro aspecto, a presente invenção provê um composto de fórmula (I) em que CO₂R é CO₂⁻R⁺, onde R⁺ é sódio ou potássio.

Em ainda um outro aspecto, R² é metil.

Em um aspecto ainda adicional, a presente invenção provê um composto de fórmula (I) em que R² é hidrogênio e R³ é 4-fluorfenil, 4-cianofenil ou 2-metoxifenil (por exemplo R³ é 4-fluorfenil).

A invenção provê adicionalmente o ácido (2S)-2-(4-{{4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il}metil}piperidin-1-il)-3-(4-fluorfenil)-2-metilpropanóico ou um sal farmacêuticamente aceitável deste (por exemplo um sal de sódio, potássio ou (CH₂CH₂OH)₃NH⁺, ou um sal de adição ácido, tal como hidrocloreto, dihidrocloreto, hidrobrometo,

fosfato, sulfato, acetato, fumarato, maleato, malonato, succinato, tartarato, citrato, oxalato, metanosulfonato, benzenosulfonato ou ácido *p*-toluenosulfônico).

Em um aspecto ainda adicional, a presente invenção
 5 provê o ácido (2*S*)-2-(4-{[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-3-(4-fluorfenil)-2-metilpropanóico.

Em um outro aspecto, a presente invenção provê um polimorfo hidrato do ácido (2*S*)-2-(4-{[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-3-(4-fluorfenil)-2-metilpropanóico (Forma A) {água de estequiometria variável, por exemplo, 1,5-2,5 equivalentes} apresentando um padrão de difração de Raio-X de pó contendo picos específicos em: 5,3 ($\pm 0,1^\circ$), 10,6 ($\pm 0,1^\circ$), 12,3
 10 ($\pm 0,1^\circ$), 12,9 ($\pm 0,1^\circ$), 13,9 ($\pm 0,1^\circ$), 15,5 ($\pm 0,1^\circ$), 15,9 ($\pm 0,1^\circ$), 16,9 ($\pm 0,1^\circ$), 19,6 ($\pm 0,1^\circ$), 20,0 ($\pm 0,1^\circ$), 20,4 ($\pm 0,1^\circ$), 21,1 ($\pm 0,1^\circ$), 21,5 ($\pm 0,1^\circ$), 24,0 ($\pm 0,1^\circ$), 24,8 ($\pm 0,1^\circ$), 25,1 ($\pm 0,1^\circ$), 25,8 ($\pm 0,1^\circ$), 29,4 ($\pm 0,1^\circ$) e 29,6 ($\pm 0,1^\circ$) 2θ .

Em ainda um outro aspecto, a presente invenção provê um polimorfo solvato em etanol do ácido (2*S*)-2-(4-{[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-3-(4-fluorfenil)-2-metilpropanóico (Forma B) apresentando um padrão de difração de Raio-X de pó contendo picos
 25 específicos em: 7,7 ($\pm 0,1^\circ$), 13,3 ($\pm 0,1^\circ$), 15,2 ($\pm 0,1^\circ$), 15,4 ($\pm 0,1^\circ$), 17,4 ($\pm 0,1^\circ$), 18,4 ($\pm 0,1^\circ$), 19,7 ($\pm 0,1^\circ$), 20,6 ($\pm 0,1^\circ$), 21,7 ($\pm 0,1^\circ$) e 22,7 ($\pm 0,1^\circ$) 2θ .

Em um outro aspecto, a presente invenção provê um composto em que R³ é fenil opcionalmente substituído com

halogênio (tal como fluor), ciano ou alcoxi C₁₋₄ (tal como metoxi).

Em ainda um outro aspecto, a presente invenção provê um composto de fórmula (I) em que R² é metil e R³ é fluorfenil (por exemplo, 4-fluorfenil).

Em um outro aspecto, a presente invenção provê o ácido (S)-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-(4-fluor-fenil)-propiônico ou sal farmaceuticamente aceitável deste (por exemplo, um sal de sódio, potássio ou (CH₂CH₂OH)₃NH⁺, ou um sal de adição ácido, tal como hidrocloreto, dihidrocloreto, hidrobrometo, fosfato, sulfato, acetato, fumarato, maleato, malonato, succinato, tartarato, citrato, oxalato, metanosulfonato, benzenosulfonato ou ácido p-toluenosulfônico).

Em ainda um outro aspecto, a presente invenção provê o ácido (S)-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-(4-fluor-fenil)-propiônico.

Em um aspecto adicional, a presente invenção provê um polimorfo do ácido (S)-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-(4-fluor-fenil)-propiônico (Forma I) apresentando um padrão de difração de Raio-X de pó contendo picos específicos em: 2,2 (±0,1°), 2,7 (±0,1°), 7,1 (±0,1°), 10,7 (±0,1°), 13,3 (±0,1°) e 18,8 (±0,1°) 2θ.

Em ainda um aspecto adicional, a presente invenção provê um polimorfo do ácido (S)-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-(4-fluor-fenil)-propiônico (Forma II) apresentando um padrão de difração de Raio-X de pó contendo picos específicos em: 2,2 (±0,1°), 2,67 (±0,1°), 7,2 (±0,1°), 13,2 (±0,1°), 17,0

($\pm 0,1^\circ$), 17,4 ($\pm 0,1^\circ$), 19,1 ($\pm 0,1^\circ$), 19,4 ($\pm 0,1^\circ$), 21,1 ($\pm 0,1^\circ$), 24,4 ($\pm 0,1^\circ$) e 25,2 ($\pm 0,1^\circ$) 2θ .

Em um aspecto adicional, a presente invenção provê um sal farmacêuticamente aceitável de um composto de fórmula (I), apresentando a configuração (2S) absoluta, onde R¹ é 2-metil-3,4-diclorofenil, R² é hidrogênio e R³ é fenil, desde que não seja o sal dihidrocloreto; tal como um sal metanosulfonato ou benzenosulfonato.

Em um outro aspecto, a presente invenção provê um sal do ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-fenilpropanóico, mas não o sal dihidrocloreto, [por exemplo um sal de metal alcalino (tal como sal de sódio ou de potássio) ou um sal de adição ácido (tal como os listados acima, por exemplo, um sal do ácido metanosulfônico ou benzenosulfônico)].

Em ainda um outro aspecto, a presente invenção provê um sal de sódio ou de potássio (por exemplo um sal de sódio) do ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-fenilpropanóico.

Em um aspecto adicional, a presente invenção provê um dos seguintes compostos individualizados da invenção:

Ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorfenil)-propanóico;

Ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(2-metoxifenil)-propanóico;

Ácido (2S)-3-(4-cianofenil)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-propanóico;

Ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-etil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-fenilpropanóico;

Ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-etil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorfenil)-propanóico;

Ácido (2S)-2-(4-{[4-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenoxi)-piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-3-fenilpropanóico;

5 Ácido (2S)-2-(4-{[4-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenoxi)-piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-3-(4-fluorfenil)-propanóico;

Ácido (2S)-2-[4-[[4-(2,4-dicloro-3-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorfenil)-propanóico;

10 Ácido (2S)-2-[4-[[4-(4-cloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorfenil)-propanóico;

Ácido (2S)-2-[4-[[4-(2,4-dicloro-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorfenil)-propanóico;

15 Ácido (S)-2-(4-{[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-3-(4-fluorfenil)-2-metilpropanóico;

Ácido (S)-2-[4-[[4-(4-cloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorfenil)-2-metilpropanóico;

20 Ácido (S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorfenil)-2-metilpropanóico;

Isômero 1 do ácido 2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-metil-3-fenilpropanóico;

Isômero 2 do ácido 2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-metil-3-fenilpropanóico;

30 Ácido 2-(4-{[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-2-metil-3-fenilpropanóico;

Isômero 1 do ácido 2-[4-[[4-(3,4-diclorofenoxy)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-metil-3-fenil-propanóico;

Isômero 2 do ácido 2-[4-[[4-(3,4-diclorofenoxy)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-metil-3-fenil-propanóico;

5 Ácido (+)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxy)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-metil-3-fenil-propanóico;

Sal de sódio do ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxy)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-fenil-propanóico;

10 Sal de sódio do ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxy)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorfenil)-propanóico;

Sal de potássio do ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxy)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorfenil)-propanóico;

15 Sal do ácido metanosulfônico do ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxy)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-fenilpropanóico;

Sal do ácido benzenosulfônico do ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxy)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-fenilpropanóico;

Sal do ácido benzenosulfônico do ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxy)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorfenil)-propanóico;

25 Ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxy)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorfenil)-propanóico hidrocloreto;

Ácido 2-benzil-2-(4-{[4-(3,4-diclorofenoxy)piperidin-1-il]metil})piperidin-1-il)butanóico;

Ácido (S)-2-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-
piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-fenil-propionico;

Ácido (S)-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-
piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-(4-fluor-fenil)-
5 propiônico (Forma I);

Ácido (S)-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-
piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-(4-fluor-fenil)-
propiônico (Forma II);

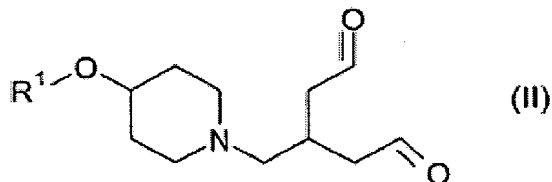
Ácido (2S)-2-(4-{[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-
10 piperidin-1-il]metil} piperidin-1-il)-3-(4-fluor-
fenil)propanóico; ou,

Ácido (2S)-2-(4-{[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-
piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-3-fenilpropanóico;
ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

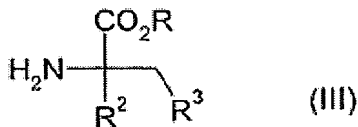
15 Os compostos da presente invenção podem ser
preparados como descrito abaixo ou por métodos análogos aos
descritos nos documentos WO 2004/087659 ou WO 2004/029041.

Um composto de fórmula (I) pode ser preparado pela
reação de um composto de fórmula (II):

20



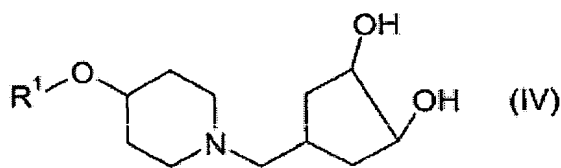
com um composto de fórmula (III):



25

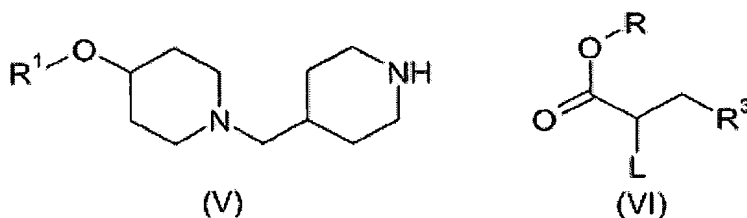
onde R é alquil (por exemplo alquil C₁₋₆) na presença de NaBH(OAc)₃ ou NaBH₃(CN) em um solvente adequado (por exemplo um álcool alifático tal como metanol ou etanol) a uma temperatura adequada (tal como na faixa de 0°C a 30°C), e subsequente hidrólise do éster pela utilização ou adaptação dos métodos fornecidos nos Exemplos abaixo.

Um composto de fórmula (II) pode ser preparado pela reação de um composto de fórmula (IV):



com tetra-acetato de chumbo em diclorometano ou periodato de sódio em água.

15 Alternativamente, um composto de fórmula (I) em que R² representa H pode ser preparado pela reação de um composto de fórmula (V) com um composto de fórmula (VI)



20 onde R é alquil (por exemplo alquil C₁₋₆) e L é um grupo de partida adequado (por exemplo um éster sulfonato, tipicamente triflato ou para-nitrobenzenosulfonato), em um solvente adequado, por exemplo, diclorometano ou acetonitrila, a uma temperatura na faixa de 0-30°C na
25 presença de uma base, por exemplo, uma amina terciária, tal

como trietilamina, ou uma base inorgânica, tal como carbonato de potássio; e subsequente hidrólise do éster pela utilização ou adaptação dos métodos fornecidos nos Exemplos abaixo.

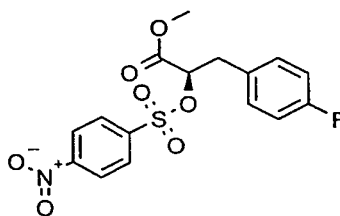
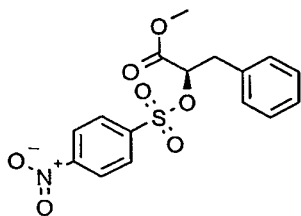
5 As preparações de várias fenoxipiperidinas e outros intermediários são descritas na literatura e nos documentos WO 01/77101, WO 2004/087659 ou WO 2004/029041.

Um composto da presente invenção em que R é hidrogênio pode ser preparado por hidrólise do éster
10 correspondente (preparado por um método conhecido na técnica) sob condições padrão de hidrólise (por exemplo, utilizando-se hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou hidróxido de bário).

Nos processos acima pode ser desejável ou necessário
15 se proteger um grupo ácido ou um grupo hidroxil ou outro grupo potencialmente reativo. Grupos protetores adequados e detalhes de processos para a adição e remoção de tais grupos podem ser encontrados em "Protective Groups em Organic Synthesis", 3ª Edição (1999) por Greene e Wuts.

20 Em um outro aspecto, a presente invenção provê processos para a preparação de compostos de fórmula (I).

Em um aspecto adicional, a presente invenção provê os intermediários:



25 Éster metílico do ácido (R)-2-(4-nitrobenzenosulfoniloxi)-3-fenilpropiónico

Éster metílico do ácido (R)-3-(4-fluorfenil)-2-(4-nitrobenzenosulfoniloxi)-propiónico

Sais de ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-fenilpropanóico podem ser preparados pela utilização ou adaptação dos métodos dos Exemplos ou pela utilização ou adaptação de métodos conhecidos na técnica.

Os compostos da invenção e seus sais farmaceuticamente aceitáveis têm atividade como fármacos, em particular como moduladores da atividade do receptor de quimiocina (por exemplo, CCR3), e podem ser utilizados no tratamento de doenças auto-imunes, proliferativas ou hiperproliferativas, ou doenças mediadas imunologicamente (incluindo rejeição de órgãos ou tecidos transplantados e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)).

Exemplos destas condições são:

1. Trato respiratório: doenças obstrutivas das vias aéreas incluindo: asma, incluindo brônquica, alérgica, intrínseca, extrínseca, induzida por exercícios, induzida por droga (incluindo induzida por aspirina e NSAID) e asma de poeira, tanto intermitente quanto persistente e de todas as severidades, e outras causas de hiper-responsividade das vias aéreas; doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); bronquite, incluindo bronquite infecciosa e bronquite eosinofílica; enfisema; bronquiectasias; fibrose cística; sarcoidose; pulmão de granjeiro e doenças relativas; pneumonite de hipersensibilidade; fibrose pulmonar, incluindo alveolite fibrosante criptogênica, pneumonias intersticiais idiopáticas, terapia anti-neoplástica complicadora de fibrose e infecção crônica, incluindo tuberculose e aspergilose e outras infecções fúngicas; complicações relativas a transplante de pulmão; distúrbios

vasculíticos e trombóticos da vasculatura pulmonar, e hipertensão pulmonar; atividade anti-tússica incluindo o tratamento de tosse crônica associada com condições inflamatórias e de secreção das vias aéreas, e tosse
5 iatrogênica; rinite aguda e crônica incluindo rinite medicamentosa, e rinite vasomotora; rinite alérgica perene e sazonal incluindo rinite nervosa (febre do feno); polipose nasal; infecção viral aguda incluindo resfriado comum, e infecção devida a vírus sincicial respiratório
10 (RSV), influenza, coronavírus (incluindo SARS) ou adenovírus; ou esofagite eosinofílica;

2. Ossos e articulações: artrites associadas com ou incluindo osteoartrite/osteoartrose, tanto primária quanto secundária para, por exemplo, displasia coxofemoral
15 congênita; espondilite cervical e lombar, e lombalgia; osteoporose; artrite reumatóide e doença de Still; espondiloartropatias seronegativas incluindo espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite reativa e espondiloartropatias indiferenciadas; artrite séptica e
20 outras artropatias e distúrbios ósseos relacionadas a infecção tais como tuberculose, incluindo doença de Potts e síndrome de Poncet; sinovite induzida por cristal crônica e aguda incluindo gota úrica, doença da deposição de pirofosfato de cálcio, e inflamação de tendão, inflamação
25 bursal e sinovial relacionadas a apatita de cálcio; doença de Behcet; síndrome de Sjogren primária e secundária; esclerose sistêmica e esclerodermia limitada; lupus eritematoso sistêmico, doença do tecido conectivo mista, e doença do tecido conectivo indiferenciada; miopatias
30 inflamatórias incluindo dermatomiosite e polimiosite;

polimalgia reumática; artrite juvenil incluindo artrite inflamatória idiopática das articulações em qualquer distribuição articular e síndromes associadas, e febre reumática e suas complicações sistêmicas; vasculitides
5 incluindo arterite de célula gigante, arterite de Takayasu, síndrome de Chung-Strauss, poliarterite nodosa, poliarterite microscópica, e vasculitides associadas com infecção viral, reações hipersensíveis, crioglobulinas, e paraproteínas; dor lombar; febre familiar do Mediterrâneo,
10 síndrome de Muckle-Wells, e febre hiberniana familiar, doença de Kikushi; artralguas induzidas por droga, tendinites, e miopatias;

3. Dor e remodelagem do tecido conectivo nos distúrbios ou doenças músculo-esqueléticos devido a lesão
15 [por exemplo, lesões no esporte]: artrites (por exemplo, artrite reumatóide, osteoartrite, gota ou artropatia cristal), outra doença da articulação (tal como degeneração do disco intervertebral ou degeneração da articulação temporomandibular), doença da remodelagem óssea (tal como
20 osteoporose, doença de Paget ou osteonecrose), policondrite, escleroderma, distúrbio do tecido conectivo misto, espondiloartropatias ou doença periodontal (tal como periodontite);

4. Pele: psoríase, dermatite atópica, dermatite por
25 contato ou outras dermatoses eczematosas, reações de hipersensibilidade do tipo retardada; fitodermatite e fotodermatite; dermatite seborréica, dermatite herpetiforme, liquem planus, liquem escleroso e atrófico, pioderma gangrenoso, sarcóide dérmico, lupus eritematoso
30 discóide, pênfigo, penfigóide, epidermólise bolhosa,

urticária, angiodermas, vasculitides, eritemas tóxicos, eosinofilias cutâneas, alopecia areata, calvície de padrão masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulite, tanto infecciosa quanto não
5 infecciosa; paniculite; linfoma cutâneo, câncer dérmico não-melanoma e outras lesões displásicas; distúrbios induzidos por drogas incluindo erupções fixas por droga;

5. Olhos: blefarites; conjuntivites incluindo conjuntivites alérgicas perenes e sazonais; irite; uveíte
10 anterior e posterior; coroidite; auto-imune; distúrbios degenerativos ou inflamatórios que afetam a retina; oftalmite incluindo oftalmite simpática; sarcoidose; infecções incluindo virais, fúngicas e bacterianas;

6. Trato gastrintestinal: glossite, gengivite,
15 periodontite, esofagite, incluindo refluxo; gastrenterite eosinofílica, mastocitose, doença de Crohn, colite (incluindo colite ulcerativa, colite microscópica e colite indeterminada), proctite, pruritis ani; doença celíaca, síndrome dos intestinos irritáveis; distúrbio dos
20 intestinos irritáveis, diarreia não inflamatória, e alergias relacionadas a alimentos que apresentam efeitos remotos dos intestinos (tais como enxaqueca, rinite ou eczema);

7. Abdominal: hepatite, incluindo auto-imune,
25 alcoólica e viral; fibrose e cirrose do fígado; colecistite; pancreatite tanto aguda quanto crônica;

8. Geniturinário: nefrite incluindo intersticial e glomerulonefrite; síndrome nefrótica; cistite incluindo cistite aguda e crônica (intersticial) e úlcera de Hunner,
30 uretrite aguda e crônica, prostatite, epididimite, ooforite

e salpingite; vulvo vaginite, doença de Peyronie; disfunção erétil (tanto masculina quanto feminina);

9. Rejeição a aloenxerto: aguda e crônica após, por exemplo, transplante de rins, coração, fígado, pulmão, medula óssea, pele ou córnea ou após transfusão de sangue; ou doença do enxerto contra hospedeiro crônica;

10. SNC: doença de Alzheimer e outros distúrbios de demência incluindo CJD e nvCJD; amiloidose; esclerose múltipla e outras síndromes desmielinizantes; aterosclerose cerebral e vasculite; arterite temporal; miastemia grave; dor aguda e crônica (aguda, intermitente ou persistente, seja de origem central ou periférica) incluindo dor visceral, cefaléia, enxaqueca, neuralgia trigeminal, dor facial atípica, dor articular e óssea, dor derivada de câncer e invasão tumoral, síndromes de dor neuropática incluindo diabética, pós-herpética, e neuropatias associadas a HIV; neurosarcoidose; complicações do sistema nervoso central e periférico de processos malignos, infecciosos ou auto-imunes;

11. Outros distúrbios auto-imunes e alérgicos incluindo tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, doença de Addison, diabetes melitus, púrpura trombocitopênica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome da hiper-IgE, síndrome antifosfolipídica;

12. Outros distúrbios com um componente inflamatório ou imunológico; incluindo síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), lepra, síndrome de Sezary, e síndromes paraneoplásicas;

13. Cardiovascular: aterosclerose, afetando a circulação coronariana e periférica; pericardite;

miocardite, cardio-miopatias inflamatórias e auto-imunes incluindo sarcóide do miocárdio; lesões por reperfusão isquêmica; endocardite, valvulite, e aortite incluindo infecciosa (por exemplo, sífilítica); vasculitides; 5 distúrbios das veias proximais e periféricas incluindo flebite e trombose, incluindo trombose venosa profunda e complicações de veias varicosas; ou;

14. Oncologia: tratamento de cânceres comuns incluindo de próstata, mama, pulmão, ovário, pâncreas, 10 intestinos e cólon, estômago, pele e tumores cerebrais e malignidades que afetam a medula óssea (incluindo as leucemias) e sistemas linfoproliferativos, tais como linfoma de Hodgkin e não de Hodgkin; incluindo a prevenção e tratamento de doença metastática e recidiva tumoral, e 15 síndromes paraneoplásicas.

De acordo com uma característica adicional da presente invenção, é provido um método para tratar uma doença mediada por quimiocina (por exemplo, uma doença mediada por CCR3) em um mamífero, tal como o homem, que 20 sofre, ou apresenta risco de sofrer, da dita doença, método este que compreende a administração a um mamífero necessitando de tal tratamento, de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da invenção ou de um sal farmacologicamente aceitável deste.

25 De acordo com ainda uma outra característica da presente invenção, é provido um método para tratar um sinal e/ou sintoma do que se conhece comumente como um resfriado em um mamífero, tal como o homem, que sofre, ou apresenta risco de sofrer, da dita doença, método este que compreende 30 a administração a um mamífero necessitando de tal

tratamento, de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da invenção ou de um sal farmacologicamente aceitável deste.

A invenção provê também um composto, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, para uso em terapia.

Em um outro aspecto, a invenção provê o uso de um composto da invenção, ou de um sal farmacologicamente aceitável deste, na fabricação de um medicamento para uso em terapia (por exemplo, na modulação da atividade do receptor de quimiocina (por exemplo, atividade do receptor CCR3) ou para tratar um sinal e/ou sintoma do que se conhece comumente como um resfriado).

A invenção provê adicionalmente o uso de um composto da invenção, ou de um sal farmacologicamente aceitável deste, na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de:

1. Trato respiratório: doenças obstrutivas das vias aéreas incluindo: asma, incluindo brônquica, alérgica, intrínseca, extrínseca, induzida por exercícios, induzida por droga (incluindo induzida por aspirina e NSAID) e asma de poeira, tanto intermitente quanto persistente e de todas as severidades, e outras causas de hiper-responsividade das vias aéreas; doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); bronquite, incluindo bronquite infecciosa e bronquite eosinofílica; enfisema; bronquiectasias; fibrose cística; sarcoidose; pulmão de granjeiro e doenças relativas; pneumonite de hipersensibilidade; fibrose pulmonar, incluindo alveolite fibrosante criptogênica, pneumonias intersticiais idiopáticas, terapia anti-neoplástica complicadora de fibrose e infecção crônica, incluindo

tuberculose e aspergilose e outras infecções fúngicas; complicações relativas a transplante de pulmão; distúrbios vasculíticos e trombóticos da vasculatura pulmonar, e hipertensão pulmonar; atividade anti-tússica incluindo o
5 tratamento de tosse crônica associada com condições inflamatórias e de secreção das vias aéreas, e tosse iatrogênica; rinite aguda e crônica incluindo rinite medicamentosa, e rinite vasomotora; rinite alérgica perene e sazonal incluindo rinite nervosa (febre do feno);
10 polipose nasal; infecção viral aguda incluindo resfriado comum, e infecção devida a vírus sincicial respiratório (RSV), influenza, coronavírus (incluindo SARS) ou adenovírus; ou esofagite eosinofílica;

2. Ossos e articulações: artrites associadas com ou
15 incluindo osteoartrite/osteoartrose, tanto primária quanto secundária para, por exemplo, displasia coxofemoral congênita; espondilite cervical e lombar, e lombalgia; osteoporose; artrite reumatóide e doença de Still; espondiloartropatias seronegativas incluindo espondilite
20 anquilosante, artrite psoriática, artrite reativa e espondiloartropatias indiferenciadas; artrite séptica e outras artropatias e distúrbios ósseos relacionadas a infecção tais como tuberculose, incluindo doença de Potts e síndrome de Poncet; sinovite induzida por cristal crônica e
25 aguda incluindo gota úrica, doença da deposição de pirofosfato de cálcio, e inflamação de tendão, inflamação bursal e sinovial relacionadas a apatita de cálcio; doença de Behcet; síndrome de Sjogren primária e secundária; esclerose sistêmica e esclerodermia limitada; lupus
30 eritematoso sistêmico, doença do tecido conectivo mista, e

doença do tecido conectivo indiferenciada; miopatias inflamatórias incluindo dermatomiosite e polimiosite; polimalgia reumática; artrite juvenil incluindo artrite inflamatória idiopática das articulações em qualquer 5 distribuição articular e síndromes associadas, e febre reumática e suas complicações sistêmicas; vasculitides incluindo arterite de célula gigante, arterite de Takayasu, síndrome de Chung-Strauss, poliarterite nodosa, poliarterite microscópica, e vasculitides associadas com 10 infecção viral, reações hipersensíveis, crioglobulinas, e paraproteínas; dor lombar; febre familiar do Mediterrâneo, síndrome de Muckle-Wells, e febre hiberniana familiar, doença de Kikushi; artralguas induzidas por droga, tendinites, e miopatias;

15 3. Dor e remodelagem do tecido conectivo nos distúrbios ou doenças músculo-esqueléticos devido a lesão [por exemplo, lesões no esporte]: artrites (por exemplo, artrite reumatóide, osteoartrite, gota ou artropatia cristal), outra doença da articulação (tal como degeneração 20 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 conectivo misto, espondiloartropatias ou doença periodontal (tal como 25 periodontite);

4. Pele: psoríase, dermatite atópica, dermatite por contato ou outras dermatoses eczematosas, reações de hipersensibilidade do tipo retardada; fitodermatite e 30 fotodermatite; dermatite seborréica, dermatite herpetiforme, liquem planus, liquem escleroso e atrófico,

pioderma gangrenoso, sarcóide dérmico, lupus eritematoso
 discóide, pênfigo, penfigóide, epidermólise bolhosa,
 urticária, angiodermas, vasculitides, eritemas tóxicos,
 eosinofilias cutâneas, alopecia areata, calvície de padrão
 5 masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian,
 eritema multiforme; celulite, tanto infectiva quanto não
 inefectiva; paniculite; linfoma cutâneo, câncer dérmico
 não-melanoma e outras lesões displásicas; distúrbios
 induzidos por drogas incluindo erupções fixas por droga;

10 5. Olhos: blefarites; conjuntivites incluindo
 conjuntivites alérgicas perenes e sazonais; irite; uveíte
 anterior e posterior; coroidite; auto-imune; distúrbios
 degenerativos ou inflamatórios que afetam a retina;
 oftalmite incluindo oftalmite simpática; sarcoidose;
 15 infecções incluindo virais, fúngicas e bacterianas;

6. Trato gastrintestinal: glossite, gengivite,
 periodontite, oesofagite, incluindo refluxo; gastrenterite
 eosinofílica, mastocitose, doença de Crohn, colite
 (incluindo colite ulcerativa, colite microscópica e colite
 20 indeterminada), proctite, pruritis ani; doença celíaca,
 síndrome dos intestinos irritáveis; distúrbio dos
 intestinos irritáveis, diarréia não inflamatória, e
 alergias relacionadas a alimentos que apresentam efeitos
 remotos dos intestinos (tais como enxaqueca, rinite ou
 25 eczema);

7. Abdominal: hepatite, incluindo auto-imune,
 alcoólica e viral; fibrose e cirrose do fígado;
 colecistite; pancreatite tanto aguda quanto crônica;

8. Geniturinário: nefrite incluindo intersticial e
 30 glomerulonefrite; síndrome nefrótica; cistite incluindo

cistite aguda e crônica (intersticial) e úlcera de Hunner, uretrite aguda e crônica, prostatite, epididimite, ooforite e salpingite; vulvo vaginite, doença de Peyronie; disfunção erétil (tanto masculina quanto feminina);

5 9. Rejeição a aloenxerto: aguda e crônica após, por exemplo, transplante de rins, coração, fígado, pulmão, medula óssea, pele ou córnea ou após transfusão de sangue; ou doença do enxerto contra hospedeiro crônica;

10 10. SNC: doença de Alzheimer e outros distúrbios de demência incluindo CJD e nvCJD; amiloidose; esclerose múltipla e outras síndromes desmielinizantes; aterosclerose cerebral e vasculite; arterite temporal; miastemia grave; dor aguda e crônica (aguda, intermitente ou persistente, seja de origem central ou periférica) incluindo dor
15 visceral, cefaléia, enxaqueca, neuralgia trigeminal, dor facial atípica, dor articular e óssea, dor derivada de câncer e invasão tumoral, síndromes de dor neuropática incluindo diabética, pós-herpética, e neuropatias associadas a HIV; neurossarcoidose; complicações do sistema
20 nervoso central e periférico de processos malignos, infecciosos ou auto-ímmunes;

 11. Outros distúrbios auto-ímmunes e alérgicos incluindo tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, doença de Addison, diabetes melitus, púrpura trombocitopênica
25 idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome da hiper-IgE, síndrome antifosfolipídica;

 12. Outros distúrbios com um componente inflamatório ou imunológico; incluindo síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), lepra, síndrome de Sezary, e síndromes
30 paraneoplásicas;

13. Cardiovascular: aterosclerose, afetando a circulação coronariana e periférica; pericardite; miocardite, cardio-miopatias inflamatórias e auto-imunes incluindo sarcóide do miocárdio; lesões por reperfusão isquêmica; endocardite, valvulite, e aortite incluindo infecciosa (por exemplo, sífilítica); vasculitides; distúrbios das veias proximais e periféricas incluindo flebite e trombose, incluindo trombose venosa profunda e complicações de veias varicosas; ou;

10 14. Oncologia: tratamento de cânceres comuns incluindo de próstata, mama, pulmão, ovário, pâncreas, intestinos e cólon, estômago, pele e tumores cerebrais e malignidades que afetam a medula óssea (incluindo as leucemias) e sistemas linfoproliferativos, tais como 15 linfoma de Hodgkin e não de Hodgkin; incluindo a prevenção e tratamento de doença metastática e recidiva tumoral, e síndromes paraneoplásicas; em um mamífero (por exemplo, o homem).

Em um aspecto adicional, a invenção provê um 20 composto, ou um sal farmacologicamente aceitável deste para uso no tratamento de asma {tal como brônquica, alérgica, intrínseca, extrínseca, ou asma de poeira, particularmente asma crônica e persistente (por exemplo, asma tardia ou hiper-responsividade das vias aéreas)}; ou rinite 25 {incluindo aguda, alérgica, atrófica ou crônica tal como rinite caseosa, rinite hipertrófica, rinite purulenta, rinite seca ou rinite medicamentosa; rinite membranosa incluindo rinite crupal, fibrilosa ou pseudomembranosa ou rinite escrofulosa; rinite sazonal incluindo rinite nervosa 30 (febre do feno) ou rinite vasomotora}.

Em ainda um aspecto adicional, um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, é útil no tratamento de asma.

Em um outro aspecto, um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, é útil no tratamento do vírus sincicial respiratório (RSV).

A presente invenção provê também o uso de um composto da invenção, ou de um sal farmacologicamente aceitável deste, na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de asma {tal como brônquica, alérgica, intrínseca, extrínseca, ou asma de poeira, particularmente asma crônica e persistente (por exemplo, asma tardia ou hiper-responsividade das vias aéreas)}; ou rinite {incluindo aguda, alérgica, atrófica ou crônica, tal como rinite caseosa, rinite hipertrófica, rinite purulenta, rinite seca ou rinite medicamentosa; rinite membranosa incluindo rinite crupal, fibrilosa ou pseudomembranosa ou rinite escrofulosa; rinite sazonal incluindo rinite nervosa (febre do feno) ou rinite vasomotora}.

De maneira a se utilizar um composto de fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável deste, para o tratamento terapêutico de um mamífero, tal como o homem, tal ingrediente é formulado normalmente de acordo com a prática farmacêutica padrão, como uma composição farmacêutica. Desta forma, em um outro aspecto, a presente invenção provê uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável deste (ingrediente ativo), e um adjuvante, diluente ou veículo farmacologicamente aceitável.

Em um aspecto adicional, a presente invenção provê um processo para a preparação da dita composição que compreende a mistura do ingrediente ativo com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

5 Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica irá compreender, por exemplo, de 0,05 a 99% em peso, tal como de 0,05 a 80% em peso, por exemplo, de 0,10 a 70% em peso, tal como de 0,10 a 50% em peso; do ingrediente ativo, todas as percentagens em peso com base
10 na composição total.

As composições farmacêuticas compreendendo um composto de fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, podem ser administradas de maneira convencional para a condição doentia que se deseja tratar,
15 por exemplo, por administração tópica (tal como ao pulmão e/ou vias áreas ao à pele), oral, retal ou parenteral (tal como intravenosa, sub-cutânea, intramuscular ou intra-articular). Para estes propósitos os compostos desta invenção podem ser formulados por meios conhecidos na
20 técnica. Uma composição farmacêutica adequada desta invenção é uma adequada para administração oral na forma de dosagem unitária, por exemplo, um tablete ou cápsula que contém entre 0,1 mg e 1 g do ingrediente ativo.

Cada paciente pode receber, por exemplo, uma dose de
25 0,01 mg/kg a 100 mg/kg, por exemplo, na faixa de 0,1 mg/kg a 20 mg/kg, do ingrediente ativo administrados, por exemplo, de 1 a 4 vezes ao dia.

A invenção se refere adicionalmente a uma terapia combinada em que um composto de fórmula (I), ou um sal
30 farmacêuticamente aceitável deste, ou uma composição ou

formulação farmacêutica compreendendo um composto da invenção, é administrado concorrentemente ou sequencialmente ou como uma preparação combinada, com um outro agente ou outros agentes terapêuticos, para o
5 tratamento de uma ou mais das condições listadas.

Em particular, para o tratamento de doenças inflamatórias tais como (mas não se limitando a) artrite reumatóide, osteoartrite, asma, rinite alérgica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), psoríase, e doença
10 inflamatória dos intestinos, os compostos da invenção podem ser combinados com os agentes listados abaixo.

Agentes antiinflamatórios não esteróides (doravante NSAIDs) incluindo inibidores de ciclo-oxigenase COX-1/COX-2 não seletivos aplicados topicamente ou sistemicamente (tais
15 como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiônicos tais como naproxen, flubiprofeno, fenoprofen, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tais como ácido mefenâmico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tais como fenilbutazona, salicilatos tais como aspirina), inibidores
20 seletivos de COX-2 (tais como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib e etoricoxib); ciclo-oxigenase inibidora de doadores de óxido nítrico (CINODs); glicocorticosteróides (administrados ou por rota tópica, oral, intramuscular, intravenosa, ou
25 intra-articular); metotrexato, lefunomida; hidroxicloroquina, d-penicilamina; auranofina ou outras preparações parenterais ou orais a base de ouro; analgésicos, diacereína; terapias intra-articulares tais como derivados do ácido hialurônico; e suplementos nutricionais tais como
30 glicosamina.

A presente invenção refere-se ainda em adição à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, com uma citocina ou agonista ou antagonista da função de citocina, (incluindo 5 agentes que agem nas rotas sinalizadoras de citocina tais como moduladores do sistema SOCS) incluindo interferons alfa, beta e gama; fatores de crescimento semelhantes a insulina do tipo I (IGF-1); interleucinas (IL) incluindo IL1 a 17, e antagonistas ou inibidores de interleucina tais 10 como anakinra; inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) tais como anticorpos monoclonais anti-TNF (por exemplo, infliximab, adalimumab e CDP-870) e antagonistas do receptor de TNF incluindo moléculas de imunoglobulinas (tais como etanercept) e agentes de baixo peso molecular 15 tais como pentoxifilina.

Adicionalmente, a invenção refere-se a uma combinação de um composto da invenção, ou de um sal farmacologicamente aceitável deste, com um anticorpo monoclonal direcionado para linfócitos B (tal como CD20 (rituximab), MRA-aIL16R) 20 ou linfócitos T (tal como CTLA4-Ig, HuMax Il-15).

A presente invenção refere-se ainda em adição à combinação de um composto da invenção, ou de um sal farmacologicamente aceitável deste, com moduladores da função de receptor de quimiocina tais como um antagonista 25 de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 e CCR11 (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.

A presente invenção refere-se ainda adicionalmente à 30 combinação de um composto da invenção, ou de um sal

farmaceuticamente aceitável deste, com um inibidor de metaloproteases matriz (MMPs), isto é, as estromelisinases, as colagenases, e as gelatinases, bem como agreganase; por exemplo, colagenase-1 (MMP-1), colagenase-2 (MMP-8),
5 colagenase-3 (MMP-13), estromelisinase-1 (MMP-3), estromelisinase-2 (MMP-10), e estromelisinase-3 (MMP-11) e MMP-9 e MMP-12, incluindo agentes tais como doxiciclina.

A presente invenção refere-se ainda em adição à combinação de um composto da invenção, ou de um sal
10 farmaceuticamente aceitável deste, com um inibidor da biossíntese de leucotrieno, inibidor de 5-lipoxigenase (5-LO) ou antagonista da proteína ativadora de 5-lipoxigenase (FLAP) tal como zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-substituído)-tiofeno-2-
15 alquilsulfonamidas; 2,6-di-tert-butilfenolhidrazonas; um metoxitetrahidropirano tais como Zeneca ZD-2138; o composto SB-210661; um composto de piridinil-substituído 2-cianoftaleno tais como L-739.010; um composto de 2-cianoquinolina tal como L-746.530; ou um composto de indol
20 ou quinolina tal como MK-591, MK-886, e BAY x 1005.

A presente invenção refere-se ainda em adição à combinação de um composto da invenção, ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste, com um antagonista do receptor para os leucotrienos (LT)B₄, LTC₄, LTD₄, e LTE₄,
25 selecionado do grupo consistindo em fenotiazin-3-onas tais como L-651.392; compostos de amidino tais como CGS-25019c; benzoxalaminas tais como ontazolast; benzenocarboximidamidas tais como BIIL 284/260; e compostos tais como zafirkulast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast

(MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), e BAY x 7195.

A presente invenção refere-se ainda em adição à combinação de um composto da invenção, ou de um sal
5 farmacologicamente aceitável deste, com um inibidor de fosfodiesterase (PDE) tal como metilxantaminas incluindo teofilina e aminofilina; inibidor seletivo de isoenzima de PDE incluindo um inibidor de PDE4, um inibidor da isoforma PDE4D, e um inibidor de PDE5.

10 A presente invenção refere-se ainda em adição à combinação de um composto da invenção, ou de um sal farmacologicamente aceitável deste, e um antagonista do receptor de histamina tipo 1 tal como cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenatadina,
15 acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, ou mizolastina; aplicados oralmente, topicamente ou de forma parenteral.

A presente invenção refere-se ainda em adição à
20 combinação de um composto da invenção, ou de um sal farmacologicamente aceitável deste, e um inibidor de bomba de prótons (tal como omeprazol) ou um antagonista do receptor de histamina tipo 2 gastroprotetor.

A presente invenção refere-se adicionalmente à
25 combinação de um composto da invenção, ou de um sal farmacologicamente aceitável deste, com um antagonista do receptor de histamina tipo 4.

A presente invenção refere-se ainda em adição à
30 combinação de um composto da invenção, ou de um sal farmacologicamente aceitável deste, e um agente

simpatomimético vasoconstritor agonista adrenoceptor alfa-1/alfa-2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudofedrina, hidrocloreto de nafazolina, hidrocloreto de oximetazolina, hidrocloreto de tetrahidrozolina, hidrocloreto de xilometazolina, hidrocloreto de tramazolina ou hidrocloreto de etilnorepinefrina.

A presente invenção refere-se adicionalmente à combinação de um composto da invenção, ou de um sal farmacologicamente aceitável deste, e um agente anticolinérgico incluindo um antagonista do receptor muscarínico (M1, M2, e M3), tal como atropina, hioscina, glicopirrolato, brometo de ipratropium, brometo de tiotropium, brometo de oxitropium, pirenzepina ou telenzepina.

A presente invenção refere-se ainda em adição à combinação de um composto da invenção, ou de um sal farmacologicamente aceitável deste, com um agonista adrenoceptor beta (incluindo receptores beta subtipos 1-4) tal como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, ou pirbuterol, ou um enantiômero quiral destes.

A presente invenção refere-se adicionalmente à combinação de um composto da invenção, ou de um sal farmacologicamente aceitável deste, e uma cromona, tal como cromoglicato de sódio ou nedocromil sódico.

A presente invenção refere-se ainda em adição à combinação de um composto da invenção, ou de um sal farmacologicamente aceitável deste, com um glucocorticóide, tal como flunisolida, triamcinolona acetona, dipropionato

de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida ou furoato de mometasona.

A presente invenção refere-se adicionalmente à combinação de um composto da invenção, ou de um sal
5 farmacologicamente aceitável deste, com um agente que modula um receptor do hormônio nuclear tal como PPARs.

A presente invenção refere-se ainda em adição à combinação de um composto da invenção, ou de um sal farmacologicamente aceitável deste, com uma imunoglobulina
10 (Ig) ou preparação de Ig ou um antagonista ou anticorpo que modula a função de Ig tal como anti-IgE (por exemplo, omalizumab).

A presente invenção refere-se adicionalmente à combinação de um composto da invenção, ou de um sal
15 farmacologicamente aceitável deste, com um outro agente antiinflamatório aplicado sistemicamente ou topicamente, tal como talidomida ou um derivado desta, um retinóide, ditranol ou calcipotriol.

A presente invenção refere-se ainda em adição à
20 combinação de um composto da invenção, ou de um sal farmacologicamente aceitável deste, com combinações de aminossalicilatos e sulfapiridina tais como sulfalazina, mesalazina, balzalasida e olsalazina; e agentes imunomoduladores tais como tiopurinas e corticosteróides tais
25 como budesonida.

A presente invenção refere-se adicionalmente à combinação de um composto da invenção, ou de um sal farmacologicamente aceitável deste, com um agente antibacteriano tal como um derivado de penicilina, uma
30 tetraciclina, um macrolídeo, uma beta-lactama, uma

fluorquinolona, metronidazol, e um aminoglicosídeo inalável; e um agente antiviral incluindo aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina; ribavirina; zanamavir e oseltanavir; um inibidor de protease tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir, e saquinavir; um inibidor de transcriptase reversa de nucleosídeo tal como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina ou zidovudina; ou um inibidor de transcriptase reversa de não nucleosídeo tal como nevirapina ou efavirenz.

A presente invenção refere-se ainda em adição à combinação de um composto da invenção, ou de um sal farmacologicamente aceitável deste, com um agente cardiovascular tal como um bloqueador do canal de cálcio, um bloqueador de beta adrenoceptor, um inibidor de enzima conversora de angiotensina (ACE), um antagonista do receptor de angiotensina-2; um agente redutor de lipídeo tal como estatina ou um fibrato; um modulador da morfologia de célula sanguínea tal como pentoxifilina; trombolítico, ou um anticoagulante tal como um inibidor de agregação de plaquetas.

A presente invenção refere-se adicionalmente à combinação de um composto da invenção, ou de um sal farmacologicamente aceitável deste, com um agente do SNC tal como um antidepressivo (tal como sertralina), um fármaco anti-parkinsoniano (tal como deprenil, L-dopa, repinirol, pramipexol, um inibidor de MAOB tal como selegina e rasagilina, um inibidor de comP tal como tasmartem, um inibidor de A-2, um inibidor da reabsorção de dopamina, um antagonista de NMDA, um agonista de nicotina, um agonista

de dopamina ou um inibidor de óxido nítrico sintase neuronal), ou um fármaco anti-Alzheimer tal como donepezil, rivastigmina, tacrina, um inibidor de COX-2, propentofilina ou metrifonato.

5 A presente invenção refere-se ainda em adição à combinação de um composto da invenção, ou de um sal farmacologicamente aceitável deste, e um agente para o tratamento de dor aguda ou crônica, tal como um analgésico que atua centralmente e periferalmente (por exemplo, um
10 opióide ou derivado deste), carbamazepina, fenitoína, valproato de sódio, amitriptilina ou outro(s) agente(s) antidepressivo(s), paracetamol, ou um agente antiinflamatório não esteróide.

 A presente invenção refere-se adicionalmente à
15 combinação de um composto da invenção, ou de um sal farmacologicamente aceitável deste, com um agente anestésico local aplicado de forma parenteral ou tópica (incluindo por inalação) tal como lignocaína ou um derivado desta.

 Um composto da presente invenção, ou um sal
20 farmacologicamente aceitável deste, pode ser também utilizado em combinação com um agente anti-osteoporose incluindo um agente hormonal tal como raloxifeno, ou um bisfosfonato tal como alendronato.

 A presente invenção refere-se ainda em adição à
25 combinação de um composto da invenção, ou de um sal farmacologicamente aceitável deste, com: (i) um inibidor de triptase; (ii) um antagonista do fator de ativação de plaquetas (PAF); (iii) um inibidor da enzima conversora de interleucina (ICE); (iv) um inibidor de IMPDH; (v)
30 inibidores da molécula de adesão incluindo um antagonista

de VLA-4; (vi) uma catepsina; (vii) um inibidor de quinase tal como um inibidor de tirosina quinase (tal como Btk, Itk, Jak3 ou MAP, por exemplo, Gefitinib ou mesilato de Imatinib), uma serina/treonina quinase (tal como um inibidor de uma MAP quinase tal como p38, JNK, proteína quinase A, B ou C ou IKK), e uma quinase envolvida na regulação do ciclo celular (tal como uma quinase dependente de cilina); (viii) um inibidor de glicose-6 fosfatodesidrogenase; (ix) um antagonista do receptor quinín-B.sub1 ou quinín-B.sub2; (x) um agente anti-gota, por exemplo, colchicina; (xi) um inibidor de xantina oxidase, por exemplo, alopurinol; (xii) um agente uricossúrico, por exemplo, probenecid, sulfinpirazona ou benzobromarona; (xiii) um hormônio de crescimento secretagogo; (xiv) um fator de crescimento transformante (TGF β); (xv) um fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF); (xvi) um fator de crescimento de fibroblasto, por exemplo, fator de crescimento de fibroblasto básico (bFGF); (xvii) um fator estimulador de colônia granulócito macrófago (GM-CSF); (xviii) um creme de capsaicina; (xix) um antagonista do receptor de taquicinina NK.sub1 ou NK.sub3 tal como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) ou D-4418; (xx) um inibidor de elastase tal como UT-77 ou ZD-0892; (xxi) um inibidor da enzima de conversão de TNF alfa (TACE); (xxii) um inibidor da óxido nítrico sintase induzida (iNOS); (xxiii) uma molécula homóloga a receptor de quimioatraente expressa em células TH2 (tal como um antagonista de CRTH2); (xxiv) um inibidor de p38; (xxv) um agente modulador da função de receptores tipo toll (TLR); (xxvi) um agente modulador da atividade de receptores

purinérgicos tal como P2X7; ou (xxvii) um inibidor da ativação de fator de transcrição tal como NFkB, API ou STATS; ou (xxviii) um agonista do receptor glicocorticóide não esteróide.

5 Em particular, um composto de fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável deste, pode ser combinado com um antagonista do receptor de histamina tipo 1, tal como cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenatadina, acrivastina, azelastina, levocabastina,
10 clorfeniramina, prometazina, ciclizina, ou mizolastina; aplicados oralmente, topicamente ou de forma parenteral (por exemplo, oralmente).

 Um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, pode ser também utilizado em combinação
15 com um agente terapêutico existente para o tratamento de câncer, por exemplo, agentes adequados incluem:

(i) um fármaco antiproliferativo/antineoplástico ou uma combinação destes, conforme utilizados em oncologia médica, tal como um agente alquilante (por exemplo,
20 cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida, nitrogênio mostarda, melfalan, cloranbucil, busulfan ou uma nitrosuréia); um antimetabólito (por exemplo, um antifolato tal como uma fluorpirimidina como 5-fluorouracil ou tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosídeo,
25 hidroxiuréia, gemcitabina ou paclitaxel); um antibiótico antitumoral (por exemplo, uma antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina ou mitramicina); um agente antimetabólico (por exemplo, um
30 alcalóide vinca como vincristina, vinblastina, vindesina ou

vinorelbina, ou um taxóide tal como taxol ou taxotere); ou um inibidor de topoisomerase (por exemplo, uma epipodofilotoxina tal como etoposide, teniposide, amsacrina, topotecan ou camptotecina);

5 (ii) um agente citostático tal como um antiestrogênico (por exemplo, tamoxifeno, torimefeno, raloxifeno, droloxifeno ou idoxifeno), um sub-regulador do receptor de oestrogênio (por exemplo, fulvestrant), um antiandrogênico (por exemplo, bicalutamida, flutamida,
10 nilutamida ou acetato de ciproterona), um antagonista de LHRH ou agonista de LHRH (por exemplo, goserelina, leuprorelina ou buserelina), um progestogênico (por exemplo, acetato de megestrol), um inibidor de aromatase (por exemplo, anastrozol, letrozol, vorazol ou exemestano)
15 ou um inibidor de 5 α -redutase tal como finasterida;

(iii) um agente que inibe a invasão de células cancerígenas (por exemplo, um inibidor de metaloproteinase como marimastat ou um inibidor da função do receptor de ativador plasminogênio de uroquinase);

20 (iv) um inibidor da função do fator de crescimento, por exemplo: um anticorpo do fator de crescimento (por exemplo, o anticorpo anti-erbb2 trastuzumab, ou o anticorpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), um inibidor de farnesil transferase, um inibidor de tirosina quinase ou um inibidor
25 de serina/treonina quinase, um inibidor da família do fator de crescimento epidérmico (por exemplo, um inibidor de tirosina quinase da família EGFR tal como N-(3-cloro-4-fluorfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-
amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-
30 metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) ou 6-

acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorfenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033)), um inibidor da família do fator de crescimento derivado de plaqueta, ou um inibidor da família do fator de crescimento hepatócito;

5 (v) um agente antiangiogênico tal como um que inibe os efeitos do fator de crescimento endotelial vascular (por exemplo, o anticorpo do fator de crescimento celular endotelial anti-vascular bevacizumab, um composto descrito nos documentos WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 ou WO
10 98/13354) ou um composto que funciona por um outro mecanismo (por exemplo, linomida, um inibidor da função da integrina $\alpha\beta 3$ ou uma angiostatina);

(vi) um agente de dano vascular tal como combretastatina A4, ou um composto descrito nos documentos
15 WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 ou WO 02/08213;

(vii) um agente utilizado em terapia anti-senso, por exemplo, um direcionado para um dos alvos listados acima, tal como ISIS 2503, e um anti-senso anti-ras;

20 (viii) um agente utilizado em uma abordagem de terapia gênica, por exemplo, abordagens para substituir genes anômalos tais como p53 anômalo ou BRCA1 ou BRCA2 anômalos, abordagens GDEPT (terapia pró-droga enzimática direcionada ao gene - "gene-directed enzyme pro-drug
25 therapy") tais como aquelas utilizando citosina desaminase, timidina quinase ou uma enzima nitroredutase bacteriana e abordagens para aumentar a tolerância do paciente à quimioterapia ou radioterapia tais como terapia gênica de resistência multi-droga; ou

(ix) um agente utilizado em uma abordagem imunoterapêutica, por exemplo, abordagens *ex-vivo* e *in-vivo* para aumentar a imunogenicidade de células tumorais do paciente, tais como transfecção com citocinas tais como interleucina 2, interleucina 4 ou fator estimulante de colônia de granulócito-macrófago, abordagens para reduzir a anergia de célula T, abordagens utilizando células imunes transfectadas tais como células dendríticas transfectadas com citocina, abordagens utilizando linhagens de células tumorais transfectadas com citocina e abordagens utilizando anticorpos anti-idiotípicos.

A invenção será agora ilustrada pelos exemplos não limitantes a seguir, nos quais, a não ser que especificado diferentemente:

(i) quando fornecidos, os dados de ^1H NMR são destacados e estão na forma de valores delta para os prótons de diagnóstico principais, fornecidos em partes por milhão (ppm) em relação a tetrametilsilano (TMS) como padrão interno, determinados a 300 MHz ou 400 MHz utilizando-se perdeutério DMSO- D_6 (CD_3SOCD_3) ou CDCl_3 como solvente, a não ser que especificado diferentemente;

(ii) os espectro de massa (MS) foram corridos com uma energia eletrônica de 70 elétrons volt no modo de ionização química (CI) utilizando-se uma sonda de exposição direta; onde indicado a ionização foi efetuada por impacto eletrônico (EI) ou bombardeamento atômico rápido (FAB); onde são fornecidos os valores para m/z , em geral apenas os íons que indicam a massa parental são reportados, e, a não ser que especificado diferentemente, o íon de massa destacado é o íon de massa positivo - $(\text{M}+\text{H})^+$;

(iii) os compostos título e sub-título dos exemplos e métodos foram nomeados utilizando-se ou o programa de denominação da Advanced Chemistry Development Inc, versão 6.00; ou o programa de índice de nome da Ogham com os
5 descritores estereoquímicos sendo adicionados manualmente (ver www.eyesopen.com/products/applications/ogham.html);

(iv) a não ser que indicado de outra forma, a HPLC em fase reversa foi conduzida utilizando-se uma coluna de sílica em fase reversa "Symmetry", "NovaPak" ou "Xterra",
10 todas disponibilizadas pela Waters Corp.;

(v) para HPLC analítica foram utilizadas as seguintes condições:

HPLC analítica em fase reversa (Hewlett Packard série 1100) utilizando-se coluna Waters "Symmetry" C8 de 3,5µm; coluna
15 de 4,6 x 50 mm utilizando gradientes de acetato de amônia 0,1%/acetonitrila a 2 ml/minuto dados como % aquoso;

PADRÃO 75% a 5% por 3 minutos;

RÁPIDO 45% a 5% por 2,5 minutos;

MÉDIO RÁPIDO 65% a 5% por 2,5 minutos;

20 LENTO 95% a 50% em 2,5 minutos;

SUPER-LENTO 100% a 80% em 2,5 minutos;

(vi) Método para difração de Raio-X de pó (XRPD)

As análises foram realizadas em um Siemens modelo D5000 ajustado com detector sensível a posição (PSD), um
25 Philips X'pert Pro ajustado com um detector X'celerator ou um difratômetro de Raio-X Rigaku MiniFlex ajustado com um detector de cintilação. As amostras (1-2 mg) foram borrifadas sobre um suporte de wafer de silicone de fundo zero e irradiadas com radiação K α de cobre ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$).
30 As reflexões foram coletadas entre $2,017-39,967^\circ 2\theta$,

tipicamente a um passo de $0,033^{\circ}2\theta$. Outros parâmetros para estas análises foram:

Gerador = 45 kV 40 mA

Tempo de varredura ~30min

5 Tempo/passo determinado = 200,025 segundos

Fenda de divergência fixa = 1,0

Eixo de varredura = Gonio

Comprimento do PSD = 2,122

Modo de PSD = varredura

10 Monocromador de raio incidente

Amostra = spinning

e

(v) são utilizadas as seguintes abreviações:

RPHPLC	Cromatografia líquida de alta pressão em fase reversa
min	minutos
DMEM	meio de cultura de tecido Eagles modificado da Dulbecco
PSG	combinação de penicilina, estreptomicina e L-glutamina
FSC	soro fetal bovino
NEAA	Aminoácidos não essenciais
h	horas
THF	tetrahidrofurano
LC/MS	HPLC acoplada com espectrometria de massa
SCX	Resina de troca catiônica forte (Isolute SCX-2)

PREPARAÇÃO 1

2-Cloro-4-({1-[(3,4-dihidroxíciclopentil)metil]-
piperidin-4-il}oxi)-3-metilbenzonitrila

A) 2-Cloro-4-([1-(ciclopent-3-en-1-ilmetil)piperidin-
5 4-il}oxi)-3-metilbenzonitrila

2-Cloro-3-metil-4-(piperidin-4-iloxi)benzonitrila
(1,3 g) e ácido acético (0,32 ml) foram combinados em THF
(20 ml). Foi adicionado triacetoxiborohidreto de sódio
(1,4 g) seguido de ciclopent-3-eno-1-carbaldeído (0,62 g).
10 A reação foi posta sob agitação por 1 h e então
concentrada. O resíduo foi particionado entre uma solução
bicarbonato de sódio aquoso e diclorometano. A fase
orgânica foi lavada com salmoura, secada, filtrada e
evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia
15 eluindo-se com acetato de etila para produzir o composto
sub-título (1,5 g).

$^1\text{H NMR } \delta_{(\text{CDCl}_3)}$: 1,78-1,90 (2H, m), 1,93-2,14 (4H, m),
2,28-2,39 (7H, m), 2,41-2,53 (3H, m), 2,63-2,72 (2H, m),
4,38-4,48 (1H, m), 5,64 (2H, s), 6,79 (1H, d), 5 7,46 (1H,
20 d).

MS (ES+ve) 331/333 (M+H)+

Tempo de retenção (padrão) 2,66

B) 2-Cloro-4-({1-[(3,4-dihidroxíciclopentil)metil]-
piperidin-4-il}oxi)-3-metilbenzonitrila

25 2-Cloro-4-(1-ciclopent-3-enilmetil-piperidin-4-
iloxi)-3-metil-benzonitrila (1,5 g), osmato de potássio
(vi) dihidrato (0,042 g) e 4-metilmorfolina 4-óxido
monohidrato (3,2 ml de uma solução 50% em água) foram
adicionados a acetona (40 ml) e água (5 ml). A mistura
30 reacional foi aquecida sob refluxo por 1 h. LC/MS mostrou

a conversão completa do diol desejado. A reação foi deixada resfriar para a temperatura ambiente e então foi adicionada uma solução de metabissulfito de sódio. A mistura reacional foi extraída com diclorometano, então foi
5 adicionada uma solução de bicarbonato de sódio e a mistura aquosa foi extraída novamente com diclorometano. Os extratos orgânicos foram combinados e evaporados. O resíduo foi carregado em um cartucho SCX e eluído com diclorometano/metanol e então com 0,7 M ammonia em metanol
10 para produzir o composto título (1,3 g).

^1H NMR $\delta_{(\text{CDCl}_3)}$: 1,42-1,64 (2H, m), 1,78-2,14 (4H, m), 2,23-2,47 (9H, m), 2,51-2,86 (4H, m), 3,72 (1H, t), 3,92-4,18 (2H, m), 4,38-4,50 (1H, m), 6,78 (1H, d), 7,46 (1H, d).

15 MS (ES+ve) 365/367 (M+H)+

Tempo de retenção (padrão) 1,53

INTERMEDIÁRIO 1

Isto ilustra a preparação de 2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluor-
20 fenil)-propanoato de metila.

4-[4-(3,4-Dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopentano-1,2-diol (0,50 g) foi posto sob agitação com ácido acético (0,077 ml) em água até estar dissolvido. Foi adicionado periodato de sódio (0,286 g) e
25 a mistura reacional foi posta sob agitação, sob atmosfera de nitrogênio, por 15 min. A mistura reacional foi neutralizada pela adição de carbonato de potássio (240 mg) e o produto foi extraído com diclorometano. O diclorometano foi lavado com salmoura, secado (MgSO_4), e
30 filtrado em um frasco reacional contendo éster metílico do

ácido 2-amino-3-(4-fluor-fenil)-propiónico (0,312 g), triacetoxiborohidreto de sódio (0,651 g) e ácido acético (0,077 ml) em diclorometano (10 ml). A mistura foi posta sob agitação à temperatura ambiente por 1 h. Foi adicionada uma solução saturada de bicarbonato de sódio e o produto foi extraído com diclorometano. O diclorometano foi lavado com salmoura, secado (MgSO₄), filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo com acetato de etila para produzir o composto título (0,52 g).

¹H NMR δ_(CDCl₃): 1,08-1,29 (m, 2H), 1,41-1,63 (m, 1H), 1,69-1,86 (m, 4H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,14-2,39 (m, 9H), 2,57-2,68 (m, 2H), 2,82-2,95 (m, 2H), 2,97-3,09 (m, 2H), 3,39 (dd, 1H), 3,59 (s, 3H), 4,22-4,33 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,90-7,03 (m, 2H), 7,11-7,23 (m, 3H).

Os intermediários a seguir foram preparados de forma análoga a partir dos amino ésteres e dióis apropriados (os dióis não descritos previamente foram preparados de forma análoga aos do documento WO 2004/087659):

20

Interm.	Nome	MS [M+H] ⁺ (ES+)	Tempo de Retenção (grad. rápido)	¹ H NMR δ _(CDCl₃)
2	(2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(2-metoxifenil)-propanoato de metila		2,41	

3	(2S)-3-(4-cianofenil)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-propanoato de metila			0,97-1,14 (m, 2H), 1,37-1,52 (m, 1H), 1,58-1,76 (m, 4H), 1,84-1,95 (m, 2H), 2,10-2,15 (m, 2H), 2,16-2,39 (m, 7H), 2,53-2,63 (m, 2H), 2,73-2,81 (m, 1H), 2,89-2,99 (m, 3H), 3,35-3,42 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 4,27- 4,37 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,53 (d, 2H)
4	(2S)-2-(4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-(4-fluorfenil)-2-metilpropanoato de metila	537/ 539	2,23	
5	(2S)-2-[4-[[4-(4-cloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorfenil)-2-metilpropanoato de metila	517/ 519	2,20	
6	(2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-	551/ 553	2,54	

	piperidil]metil]-1- piperidil]-3-(4- fluorfenil)-2- metilpropanoato de metila			
7	(±)2-[4-[[4-(3,4- diclorofenoxi)-1- piperidil]metil]-1- piperidil]-2-metil- 3-fenil-propanoato de metila	519/ 521	2,24	
10	(±)2-[4-[[4-(3,4- dicloro-2-metil- fenoxi)-1- piperidil]metil]-1- piperidil]-2-metil- 3-fenil-propanoato de metila	533/ 535	2,69	
13	(2S)-2-[4-[[4-(3,4- dicloro-2-etil- fenoxi)-1- piperidil]metil]-1- piperidil]-3-fenil- propanoato de metila	533/ 535	2,66	
14	(2S)-2-[4-[[4-(3,4- dicloro-2-etil- fenoxi)-1- piperidil]metil]-1- piperidil]-3-(4- fluorfenil)-2- propanoato de metila	551/ 553	2,71	

15	(2S)-2-(4-{[4-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenoxi)-1-piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-3-fenilpropanoato de metila			1,14-1,33 (2H, m), 1,50-1,65 (1H, m), 1,74-1,92 (4H, m), 2,00-2,11 (2H, m), 2,24-2,30 (3H, m), 2,33 (3H, s), 2,36- 2,46 (3H, m), 2,64- 2,74 (2H, m), 2,94- 3,10 (4H, m), 3,45 (1H, dd), 3,57 (3H, s), 4,58-4,66 (1H, m), 7,09 (1H, d), 7,16- 7,30 (5H, m), 7,61 (1H, d)
16	(2S)-2-(4-{[4-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenoxi)-1-piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-3-(4-fluorfenil)-propanoato de metila		2,82 (grad. padrão)	1,08-1,29 (m, 2H), 1,41-1,63 (m, 1H), 1,69-1,86 (m, 4H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,14-2,39 (m, 9H), 2,57-2,68 (m, 2H), 2,82-2,95 (m, 2H), 2,97-3,09 (m, 2H), 3,39 (dd, 1H), 3,59 (s, 3H), 4,22-4,33 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,90-7,03 (m, 2H), 7,11-7,23 (m, 3H)
17	(2S)-2-[4-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorfenil)-propanoato de	539		1,64 (1H, m), 1,73- 1,92 ((4H, m), 1,95- 2,06 (2H, m), 2,25 (2H, d), 2,30-2,43 (3H, m), 2,47 (3H, s), 2,66-2,77 (2H, m), 2,89-3,06 (4H, m),

	metila			3,42 (1H, dd), 3,58 (3H, s), 3,67-3,73 (1H, m), 4,43-4,52 (1H, m), 6,94-7,07 (3H, m), 7,18-7,29 (3H, m)
18	(2S)-2-[4-[[4-(4-cloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorfenil)-propanoato de metila			1,11-1,33 (2H, m), 1,49-1,66 (1H, m), 1,73-1,88 (4H, m), 1,97-2,07 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,23-2,28 (3H, m), 2,30-2,44 (3H, m), 2,66-2,76 (2H, m), 2,91-3,08 (4H, m), 3,39-3,46 (1H, m), 3,58 (3H, s), 4,36-4,44 (1H, m), 6,89 (1H, d), 6,96-7,04 (2H, m), 7,07-7,14 (2H, m), 7,18-7,25 (2H, m)
19	(2S)-2-[4-[[4-(2,4-dicloro-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorfenil)-propanoato de metila			1,12-1,32 (2H, m), 1,49-1,64 (1H, m), 1,73-1,91 (4H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 2,22-2,28 (2H, m), 2,30-2,43 (3H, m), 2,67-2,77 (2H, m), 2,90-3,07 (4H, m), 3,42 (1H, dd), 3,58 (3H, s), 3,69-3,73 (1H, m), 4,43-4,53 (1H, m), 6,96-7,11 (3H, m), 7,18-7,27 (3H, m), 7,41 (1H, d)

INTERMEDIÁRIOS 8 & 9

Isto ilustra a preparação dos 2 enantiômeros de 2-[4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-metil-3-fenil-propanoato de metila

5 (±) 2-[4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-metil-3-fenil-propanoato de metila (185 mg) foi eluído através de uma coluna de HPLC Chiralpak AD em etanol contendo dietilamina 0,1% para produzir dois enantiômeros.

10 Isômero 1 (76 mg): tempo de retenção (Chiralpak AD 4,6 x 250 mm; 0,5 ml/min etanol) 7,68 min.

 Isômero 2 (73 mg): tempo de retenção (Chiralpak AD 4,6 x 250 mm; 0,5 ml/min etanol) 9,57 min.

INTERMEDIÁRIOS 11 & 12

15 Isto ilustra a preparação dos 2 enantiômeros de 2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-metil-3-fenil-propanoato de metila

 Estes foram preparados seguindo-se os métodos dos Intermediários 8 & 9 utilizando-se (±) 2-[4-[[4-(3,4-
20 dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-metil-3-fenil-propanoato de metila para produzir dois enantiômeros.

 Isômero 3: tempo de retenção (Chiralpak AD 4,6 x 250 mm; 0,5 ml/min etanol contendo dietilamina 0,1%) 12,58 min.

25 Isômero 4: tempo de retenção (Chiralpak AD 4,6 x 250 mm; 0,5 ml/min etanol contendo dietilamina 0,1%) 15,76 min.

INTERMEDIÁRIO 20

 Isto ilustra a preparação de 2-benzil-2-(4-([4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]metil)piperidin-1-il)butanoato
30 de metila.

Este composto foi preparado seguindo-se o método do Exemplo 1 utilizando-se éster metílico do ácido 2-amino-2-benzil-butírico e 4-[4-(3,4-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopentano-1,2-diol.

5 MS (ESI⁺) 533/535 (M+H/)
TR (gradiente rápido) 2,94 min.

INTERMEDIÁRIO 21

Isto ilustra a preparação de 4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidina hidrocloreto

10 4-Hidroxipiperidina (32,5 g) e *tert*-butóxido de potássio (62,7 g) foram adicionados a um vaso de 1 L com jaqueta. Foi adicionado tetrahydrofurano (275 ml) seguido por N-metilpirrolidona (25 ml). foi então adicionado 1,2-dicloro-4-fluor-3-metilbenzeno (50 g) em tetrahydrofurano
15 (100 ml), seguido de tetrahydrofurano (100 ml). A mistura foi aquecida para 67°C durante a noite, então resfriada para 50°C. Água (250 ml) foi adicionada e a mistura foi posta sob agitação por 10 min a 50°C. As camadas foram separadas e o aquecimento foi removido. A camada orgânica
20 foi lavada duas vezes com salmoura 10% em peso (250 ml). A camada orgânica foi aquecida para remover o solvente por destilação, primeiramente a pressão atmosférica e então a vácuo (400 mbar) enquanto era adicionado isopropanol (950 ml) até que o tetrahydrofurano foi substituído pelo
25 isopropanol. A solução foi então aquecida para 50°C. Foi adicionado ácido clorídrico em isopropanol (5,5 M, 125 ml), uma exotérmica foi observada a 60°C e a solução foi resfriada para 50°C. A mistura foi resfriada de 50°C para 10°C durante 1 h e então posta sob agitação durante a noite
30 a 10°C. O produto foi coletado por filtração, lavado com

isopropanol (50 ml) e secado a vácuo a 40°C para produzir 4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidina hidrocloreto como um sólido esbranquiçado (62,3 g).

¹H NMR $\delta_{(\text{CDCl}_3)}$ 2,17 (2H, dd), 2,29-2,39 (2H, m), 2,34
 5 (3H, s), 3,33 (4H, dd), 4,61-4,66 (1H, m), 6,68 (1H, d),
 7,25 (1H, d), 9,64-9,83 (1H, m).

INTERMEDIÁRIO 22

Isto ilustra a preparação de éster tert-butílico de ácido
 4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-
 10 ilmetil]-piperidino-1-carboxílico.

Acetonitrila (144 ml) e água (336 ml) foram adicionadas a uma mistura de 4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidina hidrocloreto (60 g), éster tert-butílico de ácido 4-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-piperidino-1-
 15 carboxílico (74,7 g) e carbonato de potássio (57,3 g) e a mistura foi aquecida ao refluxo por 7 h, então resfriada durante 30 min para 75°C e mantida a 75°C por 14 h, então aquecida durante 30 min ao refluxo. Foi adicionada acetonitrila (192 ml) e então a mistura foi resfriada para
 20 20°C durante 2 h para produzir uma suspensão. A suspensão foi filtrada a vácuo, a torta do filtro foi lavada com água (180 ml) e então com acetonitrila (180 ml) e secada a vácuo a 40°C para produzir éster tert-butílico de ácido 4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-
 25 piperidino-1-carboxílico como um sólido branco (73,9 g).

¹H NMR $\delta_{(\text{CD}_3\text{OD})}$ 0,99-1,12 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,69-1,85 (5H, m), 1,95-2,04 (2H, m), 2,23 (2H, d), 2,31 (3H, s), 2,32-2,40 (2H, m), 2,64-2,82 (4H, m), 4,05 (2H, d), 4,38-4,46 (1H, m), 6,91 (1H, d), 7,27 (1H, d).

INTERMEDIÁRIO 23

Isto ilustra a preparação de 4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidina sal di-benzenosulfonato.

5 Uma suspensão de éster tert-butílico de ácido 4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidino-1-carboxílico (120 g) e etanol (600 ml) foram aquecidos para 75°C para produzir uma solução. Foi adicionado ácido benzenosulfônico (70% em água, 144,2 g) em
 10 etanol (120 ml) gota-a-gota durante 45 min seguido de um enxágüe com etanol (60 ml). A solução foi aquecida a 75°C por 1 h e foi então resfriada para 20°C durante 1 h 45 min. O sólido resultante foi coletado, a torta do filtro foi lavada com etanol (480 ml) então secada a vácuo durante uma
 15 noite a 40°C para produzir 4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidina sal di-benzenosulfonato sal como um sólido branco (161,9 g).

¹H NMR $\delta_{(DMSO)}$ 1,3-1,41 (2H, m), 1,89-1,93 (3H, m), 2,02-2,15, (4H, m), 2,25, s e 2,34 (3H, s), 2,83-2,94 (2H, m), 3,06-3,12, (4H, m), 3,28-3,36, (2H, m), 3,45-3,49, (1H, m), 3,58-3,62 (1H, m) 4,5-4,65 e 4,78-4,84 (2 x m, 1H) 7,09 e 7,14 (2 x d, 1H), 7,3-7,37, (6H, m), 7,45 (1H, d); 7,59-7,63 (4H, m), 8,23 (1H, br s), 8,49 (1H, br s), 8,98 (1H, br s).

25

INTERMEDIÁRIO 24

Isto ilustra a preparação de éster metílico do ácido (R)-2-(4-nitro-benzenosulfoniloxi)-3-fenil-propionico

Tolueno (160 ml) adicionado a ácido (R)-3-fenil-lático, éster metílico (20 g) e cloreto de p-
 30 nitrobenzenosulfonila (25,8 g) para produzir uma solução

amarela claro que foi resfriada para 0°C. Foi adicionada trietilamina (16,4 ml) durante 15 min, a mistura foi posta sob agitação a 3°C por 2 h e então durante a noite à temperatura ambiente. Água (120 ml) foi adicionada e a
5 mistura reacional foi posta sob agitação à TA por 1 h. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com água (120 ml). Foi adicionado tolueno (20 ml) à camada orgânica resultante e a solução foi aquecida para remover o solvente por destilação a vácuo (60 mbar) deixando 140 ml
10 de solvente no vaso. Foi adicionado isoexano (120 ml) a 40°C e a mistura foi posta sob agitação nesta temperatura durante a noite. A mistura foi então resfriada para 25°C durante 115 min e foi então filtrada. A torta de filtro foi lavada com tolueno (20 ml) e isoexano (20 ml), então
15 secada a vácuo a 40°C para produzir éster metílico do ácido (R)-2-(4-nitro-benzenosulfoniloxi)-3-fenil-propiónico como um sólido creme (31,6 g).

^1H NMR $\delta_{(\text{CDCl}_3)}$ 3,0-3,08 (1H, dd), 3,2-3,26 (1H, dd), 3,78 (3H, s), 5,0-5,04 (1H, dd), 7,02-7,06 (2H, m), 7,12-
20 7,2 (3H, m), 7,73-7,78 (2H, d), 8,13-8,18 (2H, d).

INTERMEDIÁRIO 25

Isto ilustra a preparação de éster metílico do ácido (R)-3-(4-fluor-fenil)-2-(4-nitro-benzenosulfoniloxi)-propiónico.

25 Éster metílico do ácido (R)-3-(4-fluorfenil)-2-hidroxipropiónico (20 g) e cloreto de 4-nitrobenzenosulfonila (22,8 g) foram dissolvidos em metilisobutil-cetona (240 ml). A solução foi resfriada para 0-5°C e foi adicionada trietilamina (10,74 g) gota-a-
30 gota durante 15 min. A mistura reacional foi posta sob

agitação a 0-5°C por 2 horas. Água (80 ml) foi adicionada e a mistura foi aquecida para 35-40°C para se obter uma solução bifásica clara. A camada aquosa foi removida e a fase orgânica foi lavada sucessivamente com ácido
5 clorídrico diluído (1M, 80 ml) e então com água a 35-40°C. A fase orgânica foi concentrada por destilação a pressão reduzida a 35-40°C para um volume final de cerca de 120 ml. À lama resultante do produto foi adicionado isohexano (120 ml) e a mistura foi resfriada para 0-5°C por 2 h. O sólido
10 foi filtrado, lavado com isohexano (60 ml) e então secado em um forno a vácuo a 40°C sob pressão reduzida para produzir o composto título como um sólido amarelo (32,64 g).

$^1\text{H NMR } \delta_{(\text{CDCl}_3)}$ 3,02-3,10 (1H, dd), 3,18-3,24 (1H, dd),
15 3,73 (3H, s), 6,85-6,91 (2H, m), 7,03-7,07 (2H, m), 7,86 (2H, d), 8,25 (2H, d).

INTERMEDIÁRIO 26

Isto ilustra a preparação de éster metílico do ácido (S)-2-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-fenil-propiónico.
20

Água (90 ml) foi adicionada a 4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidina sal di-benzenosulfonato (30 g) para produzir uma suspensão. A suspensão foi posta sob agitação à temperatura ambiente por
25 2 min para produzir uma solução clara. Éter tert-butil metílico (150 ml) foi então carregado de uma só vez e o os conteúdos do vaso foram aquecidos para 30°C. Uma solução de hidróxido de sódio 10M (13,9 g) em água (90 ml) foi adicionada durante 2 min e a solução foi posta sob agitação
30 a 30°C por 10 min então as camadas foram separadas. A

camada orgânica foi evaporada à secura, foi adicionada acetonitrila (100 ml) e a evaporação foi mantida até que o volume igualou 80 ml. Acetonitrila (70 ml) foi então adicionada e a esta solução foi adicionado carbonato de potássio (7,8 g) seguido de uma solução de éster metílico do ácido (R)-2-(4-nitro-benzenosulfoniloxi)-3-fenil-propiónico (16,3 g) em acetonitrila (30 ml). A suspensão resultante foi aquecida para 60°C e mantida nesta temperatura durante a noite. A mistura foi resfriada para 20°C então foi adicionado éter tert-butil metílico (150 ml). A suspensão foi filtrada e o vaso e a torta foram lavados com éter tert-butil metílico (30 ml). O filtrado foi lavado com salmoura 5% (90 ml). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com uma solução de acetato de amônia/ácido acético (72 ml; 15 g acetato de amônia em 1 L 0,5 M ácido acético aquoso) a 25°C e então aquecida para 40°C quando foi adicionado ácido clorídrico (1M, 90 ml). As camadas foram separadas, a camada orgânica foi re-extraída com ácido clorídrico (1M, 30 ml) e então as fases aquosas foram combinadas. Foram adicionados éter tert-butil metílico (150 ml) e hidróxido de sódio 2M (90 ml) e a mistura foi posta sob agitação a 40°C por 10 min antes das fases serem separadas. A fase orgânica foi reduzida a vácuo para um volume baixo e então etanol (120 ml) foi adicionado e a destilação foi mantida por um tempo curto até que algum do etanol foi removido. Foi adicionado etanol (5 ml) ao resíduo (volume 90 ml) e a solução foi semeada com éster metílico do ácido (S)-2-{4-[4-(3,4-Dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-fenil-propiónico (50 mg) e a mistura foi resfriada

para 5°C durante 3 h. Foi coletado um sólido incolor por filtração, a torta foi lavada com etanol (15 ml) e o sólido foi secado a vácuo a 35°C durante a noite para produzir o composto título (16,3 g).

5

INTERMEDIÁRIO 27

Isto ilustra a preparação de éster metílico do ácido (S)-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-(4-fluorfenil)-propiónico

4-[4-(3,4-Dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidina sal di-benzenosulfonato (40 g) foi dissolvido em água (120 ml). À solução sob agitação foi adicionado éter t-butil metílico (320 ml), seguido de uma solução de hidróxido de sódio (10M, 22,25 ml) em água (120 ml). A solução foi aquecida a 25-30°C por 20 minutos. A camada orgânica foi separada da aquosa e cerca de 200 ml do solvente foram removidos por destilação à pressão atmosférica. Ao resíduo foi adicionada acetonitrila (200 ml) e mais solvente foi removido por destilação para um volume final de cerca de 240 ml. A análise de Karl-Fisher desta solução indicou que estavam presentes 0,35% em peso de água. A esta solução da base livre em acetonitrila foi adicionado carbonato de potássio (10,40 g) e uma solução de éster metílico do ácido 3-(4-fluorfenil)-2-(4-nitrobenzeno-sulfoniloxi)-propiónico (22,80 g) em acetonitrila (24 ml - preparada por aquecimento da acetonitrila para 35°C). Uma pequena quantidade do resíduo sólido foi lavado em acetonitrila (16 ml). A mistura reacional foi aquecida a 60-65°C por 16 h, então resfriada para a temperatura ambiente e foi adicionado éter t-butil metílico (200 ml). Após agitação à temperatura ambiente por 20 minutos, os

sais precipitados foram filtrados e lavados com éter t-butil metílico (40 ml). O filtrado foi posto sob agitação sucessivamente com uma solução de cloreto de sódio (5% p/v em água, 120 ml), uma solução de acetato de amônia (96 ml, 0,2 M acetato de amônia em 0,5 M ácido acético aquoso em solução) e uma solução de cloreto de sódio (5% p/v, 120 ml), cada por 10 minutos. A camada orgânica foi separada e o solvente foi retirado por destilação para um volume final de cerca de 120 ml. Ao resíduo foi adicionada acetonitrila (120 ml) e o volume foi reduzido para cerca de 120 ml (a temperatura final do destilado foi de 78-80°C). O resíduo foi diluído com acetonitrila (120 ml). Uma amostra foi retirada e evaporada e pesada para indicar que esta solução continha cerca de 33 g do composto. Adicionou-se 240 ml de acetonitrila.

$^1\text{H NMR } \delta_{(\text{CDCl}_3)}$ 1,18-2,30 (2H, m), 1,4-1,56 (1H, m), 1,74-1,90 (4H, m), 1,90-1,93 (2H, m), 2,13-2,25 (5H, m), 2,3-2,4 (4H, m), 2,6-2,7 (2H, m), 2,8-2,98 (2H, m), 2,98-3,10 (2H, m), 3,35-3,41 (1H, m), 3,6 (3H, s), 4,25-4,35 (1H, s), 6,9-6,70 (1H, d), 6,91-6,97 (2H, m), 7,12-7,26 (3H, m).

MS (ES+ve) 537 (M+H)+

INTERMEDIÁRIO 28

Isto ilustra a preparação de 4-([4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil)ciclopentano-1,2-diol.

a) 4-(4-Cloro-2-metilfenoxi)-1-(ciclopent-3-en-1-ilcarbonil)piperidina

4-(4-Cloro-2-metilfenoxi)piperidina hidrocloreto (28,6 g) e trietilamina (45,5 ml) foram postas sob agitação em diclorometano (100 ml) e cloreto de ciclopent-3-eno-1-

carbonil (14,26 g) em diclorometano (100 ml) foi adicionado gota-a-gota. Quando a adição estava completa, a mistura reacional foi posta sob agitação à temperatura ambiente por 2 h. Água (250 ml) foi adicionada à mistura reacional e o produto foi extraído com diclorometano. O diclorometano foi lavado com salmoura, secado (MgSO₄), filtrado e concentrado a vácuo. O produto bruto foi filtrado através de um plugue de sílica eluindo-se com éter dietílico para produzir o composto sub-título (29,5 g).

10 Tempo de Retenção (padrão) : 2,63 min.

MS (ES+): 320/322 [M+H]⁺

¹H NMR. δ_(CDCl₃) 1,76-1,98 (4H, m); 2,21 (3H, s), 2,53-

2,64 (2H, m), 2,69-2,77 (2H, m), 3,29-3,38 (1H, m), 3,46-

3,54 (1H, m), 3,68-3,77 (3H, m), 4,49-4,56 (1H, m), 5,68-

15 (2H, d), 6,75 (1H, d), 7,06-7,15 (2H, m).

b), 4-([4-(4-Cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]-
carbonil)ciclopentano-1,2-diol

4-(4-Cloro-2-metilfenoxi)-1-(ciclopent-3-en-1-

ilcarbonil)piperidina (29,5 g), N-metilmorfolino-N-óxido

20 (37 g) e osmato de potássio dihidrato (0,85 g) foram postos

sob agitação em a mistura de acetona (200 ml) e água (50 ml) durante a noite. Uma solução saturada de

metabissulfito de sódio (200 ml) foi adicionada e a mistura foi posta sob agitação por 15 min. O produto foi extraído

25 com diclorometano. O diclorometano foi lavado com uma

solução cloreto de amônio e então com salmoura, secado (MgSO₄), filtrado e concentrado a vácuo para produzir o

composto sub-título (32,0 g) como uma mistura de 2 estereoisômeros.

30 Tempo de Retenção (padrão): 1,74 e 1,85 min.

MS (ES+) 354/356 [M+H]⁺; pico base: 226

c) 4-{{[4-(4-Cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil} ciclopentano-1,2-diol

4-{{[4-(4-Cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]carbonil} ciclopentano-1,2-diol (32,0 g) foi dissolvido em tetrahidrofurano (100 ml) e posto sob agitação à temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogênio. Foi adicionado borano (solução 1M em THF; 300 ml) gota-a-gota e então a mistura reacional foi aquecida sob refluxo por 2 h. A mistura reacional foi deixada esfriar ligeiramente e metanol (60 ml) foi adicionado cuidadosamente. O aquecimento foi reiniciado e mantido durante a noite. A mistura reacional foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado use resina SCX: as impurezas não básicas foram eluídas com metanol, então o produto foi eluído com amônia 0,7 M em metanol. O solvente foi removido a vácuo para produzir o composto título (30 g) como uma mistura de 2 estereoisômeros.

Tempo de Retenção (padrão) 1,51

MS (ES+) 340/342 [M+H]⁺

INTERMEDIÁRIO 29

Isto ilustra a preparação de (2S)-2-(4-{{[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-3-(4-fluorfenil)-2-metilpropanoato de metila

4-{{[4-(4-Cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil}-ciclopentano-1,2-diol (13,18 g) foi dissolvido em água (85 ml). Foram adicionados ácido acético (2,22 ml) e periodato de sódio (8,38 g). A mistura foi então posta sob agitação sob atmosfera de nitrogênio por 30 min. Carbonato de potássio (6,97 g) foi adicionado e a solução foi diluída

com água e extraída em clorofórmio (210 ml) e então em diclorometano (2 x 120 ml). Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre sulfato de magnésio e então derramados diretamente em uma solução de 4-fluor- α -
 5 metil-1-fenilalaninato de metila (8,196 g), triacetoxiborohidreto de sódio (18,91 g) e ácido acético (2,22 ml) em diclorometano (35 ml). A mistura resultante foi posta sob agitação sob atmosfera de nitrogênio por 1 h. A solução foi derramada em uma solução saturada de
 10 bicarbonato de sódio (1 L). A mistura foi extraída com diclorometano (3 x 500 ml). Os extratos foram secados sobre sulfato de magnésio e evaporados a vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia em alumina neutra (umedecida com água 5%, 1 kg) eluindo com 1:1
 15 isohexano:acetato de etila para produzir o composto substituído (15,5 g) como um óleo.

MS ESI (+ve) 517/519 (M+H)⁺

Tempo de Retenção (gradiente rápido) 2,03 min.

INTERMEDIÁRIO 30

20 Isto ilustra a preparação de (2R)-2-(4-{[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-3-(4-fluorfenil)-2-metilpropanoato de metila.

Preparado seguindo-se o método do Intermediário 29 utilizando-se 4-fluor- α -metil-R-fenilalaninato de metila.

25 MS ESI (+ve) 517/519 (M+H)⁺

Tempo de Retenção (gradiente rápido) 2,24 min.

EXEMPLO 1

Este Exemplo ilustra a preparação de ácido (2S)-2-[4-
 [[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-
 30 piperidil]-3-(4-fluorfenil)-propanóico

Uma solução de hidróxido de lítio monohidrato (0,162 g) em água foi adicionada a uma solução posta sob agitação de éster metílico do ácido 2-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-(4-fluor-
 5 fenil)-propiónico (0,52 g) em tetrahidrofurano (6 ml) e metanol (2 ml). A mistura foi posta sob agitação à temperatura ambiente durante a noite. Acetato de amônia (3 g) em água (5 ml) foi adicionado seguido de éter (10 ml). A mistura foi posta sob agitação por 1 h então foi coletado
 10 um sólido branco por filtração. 100 mg foram adicionalmente purificados por RP HPLC (gradiente de acetato de amônia:acetonitrila 95:5 - 5:95) para produzir o composto título (80 mg).

MS [M-H]⁻ (APCI-) 521/523

15 Tempo de retenção (padrão) 1,89

¹H NMR δ_(CD3OD): 1,15-1,39 (2H, m), 1,51-1,66 (1H, m), 1,74-1,88 (4H, m), 1,95-2,08 (2H, m), 2,25 (2H, d), 2,31-2,45 (7H, m), 2,64-2,74 (2H, m), 2,84 (1H, dd), 2,98-3,12 (3H, m), 3,17 (1H, dd), 4,39-4,49 (1H, m), 6,90-6,98 (3H, m),
 20 m), 7,23-7,32 (3H, m).

Os seguintes compostos foram preparados a partir do éster correspondente utilizando-se o método do Exemplo 1:

Exemplo	Nome	Ms [M+H] ⁺ (APCI+)	¹ H NMR δ _(CD3OD)
2	ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-	535/537	1,15-1,41 (2H, m), 1,50-1,66 (1H, m), 1,72-1,88 (4H, m), 1,95-2,06 (2H, m), 2,25 (2H, d), 2,30-2,45 (7H, m), 2,63-2,75

	fluorfenil)- propanóico		(2H, m), 2,90 (1H, t), 3,02-3,14 (3H, m), 3,25- 3,37 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,38-4,48 (1H, m), 6,80 (1H, t), 6,90 (2H, dd), 7,13 (1H, t), 7,22- 7,31 (2H, m).
3	ácido (2S)-3-(4- cianofenil)-2-[4-[[4- (3,4-dicloro-2-metil- fenoxi)-1- piperidil]metil]-1- piperidil]- propanóico	530/532	1,15-1,36 (2H, m), 1,51- 1,66 (1H, m), 1,74-1,88 (4H, m), 1,96-2,07 (2H, m), 2,25 (2H, d), 2,31- 2,46 (7H, m), 2,64-2,74 (2H, m), 2,93-3,22 (5H, m), 4,39-4,49 (1H, m), 6,93 (1H, d), 7,29 (1H, dd), 7,47 (2H, d), 7,60 (2H, dd)
13	ácido (2S)-2-[4-[[4- (3,4-dicloro-2-etil- fenoxi)-1-piperidil]- metil]-1-piperidil]- 3-fenilpropanóico	519/521	1,12 (3H, t), 1,16-1,37 (2H, m), 1,48-1,63 (1H, m), 1,71-1,86 (4H, m), 1,96-2,05 (2H, m), 2,23 (2H, d), 2,31-2,44 (4H, m), 2,63-2,72 (2H, m), 2,76-2,90 (3H, m), 2,94- 3,03 (1H, m), 3,04-3,14 (2H, m), 3,18-3,25 (1H, m), 4,39-4,48 (1H, m), 6,90 (1H, d), 7,07-7,13 (1H, m), 7,19 (2H, t), 7,23-7,29 (3H, m)
14	ácido (2S)-2-[4-[[4- (3,4-dicloro-2-etil- fenoxi)-1-piperidil]- metil]-1-piperidil]-	537/539	1,11 (3H, t), 1,16-1,35 (2H, m), 1,50-1,62 (1H, m), 1,71-1,86 (4H, m), 1,96-2,05 (2H, m), 2,23

	3-(4-fluorfenil)- propanóico		(2H, d), 2,30-2,43 (4H, m), 2,62-2,71 (2H, m), 2,75-2,90 (3H, m), 2,95-3,09 (3H, m), 3,11-3,19 (1H, m), 4,39-4,47 (1H, m), 6,87-6,95 (3H, m), 7,22-7,28 (3H, m)
15	ácido (2S)-2-(4-[[4-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenoxi)-piperidin-1-il]metil]-piperidin-1-il)-3-fenilpropanóico	494/496 (M-H, ES-)	1,16-1,39 (2H, m), 1,51-1,67 (1H, m), 1,74-1,93 (4H, m), 2,00-2,11 (2H, m), 2,26 (2H, d), 2,33 (3H, s), 2,35-2,47 (4H, m), 2,64-2,73 (2H, m), 2,85 (1H, dd), 2,99-3,16 (3H, m), 3,23 (1H, dd), 4,57-4,67 (1H, m), 7,07-7,17 (2H, m), 7,19-7,31 (4H, m), 7,62 (1H, d)
16	ácido (2S)-2-(4-[[4-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenoxi)-piperidin-1-il]metil]-piperidin-1-il)-3-(4-fluorfenil)-propanóico	514/516	1,13-1,32 (2H, m), 1,49-1,63 (1H, m), 1,74-1,91 (4H, m), 2,00-2,11 (2H, m), 2,25 (3H, d), 2,33 (3H, m), 2,37-2,45 (3H, m), 2,63-2,74 (2H, m), 2,91-3,08 (4H, m), 3,43 (1H, dd), 3,58 (3H, s), 4,56-4,66 (1H, m), 6,96-7,04 (2H, m), 7,09 (1H, d), 7,19-7,24 (2H, m), 7,61 (1H, d)
17	ácido (2S)-2-(4-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-1-piperidil]metil]-1-	523/525	1,16-1,39 (2H, m), 1,51-1,67 (1H, m), 1,74-1,91 (4H, m), 1,95-2,06 (2H, m), 2,25 (2H, d), 2,31-

	piperidil]-3-(4-fluorfenil)-propanóico		2,43 (4H, m), 2,45 (3H, s), 2,66-2,76 (2H, m), 2,81-2,89 (1H, m), 3,00-3,18 (4H, m), 4,42-4,51 (1H, m), 6,94 (3H, t), 7,24-7,30 (3H, m)
18	ácido (2S)-2-(4-[[4-(4-cloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]-metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorfenil)-propanóico	489/491	1,16-1,39 (2H, m), 1,50-1,64 (1H, m), 1,75-1,87 (4H, m), 1,96-2,07 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,25 (2H, d), 2,30-2,42 (4H, m), 2,64-2,74 (2H, m), 2,86 (1H, dd), 3,00-3,17 (4H, m), 4,35-4,44 (1H, m), 6,86-6,97 (3H, m), 7,07-7,12 (2H, m), 7,24-7,30 (2H, m)
19	ácido (2S)-2-(4-[[4-(2,4-dicloro-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorfenil)-propanóico	509/511	1,16-1,39 (2H, m), 1,51-1,67 (1H, m), 1,74-1,91 (4H, m), 1,96-2,07 (2H, m), 2,26 (2H, d), 2,33-2,44 (4H, m), 2,66-2,76 (2H, m), 2,87 (1H, d), 3,06 (3H, t), 3,15 (1H, d), 4,44-4,54 (1H, m), 6,94 (2H, t), 7,10 (1H, d), 7,23-7,31 (3H, m), 7,40 (1H, dd)

EXEMPLO 4

Este Exemplo ilustra a preparação de ácido (S)-2-(4-
 {[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]metil}piperidin-1-
 5 il)-3-(4-fluorfenil)-2-metilpropanóico.

Uma mistura de (S)-2-(4-([4-(3,4-diclorofenoxi)-piperidin-1-il]metil)piperidin-1-il)-3-(4-fluorfenil)-2-metilpropanoato de metila (123mg), hidróxido de bário (130 mg), tetrahidrofurano (2 ml), água (1 ml) e metanol (1 ml) foi aquecida em micro-ondas a 190°C por 2,5 h. A mistura foi então acidificada com ácido acético (1 ml), concentrada, e purificada por HPLC em fase reversa (95:5 acetato de amônia 0,1% aquoso/acetonitrila para 5:95 acetato de amônia 0,1% aquoso/acetonitrila durante 10 minutos, coluna Symmetry para produzir o composto título (109 mg).

$^1\text{H NMR } \delta_{(\text{CD}_3\text{OD})}$ 1,00 (3H, s), 1,18-1,35 (2H, m), 1,48-1,62 (1H, m), 1,70-1,81 (4H, m), 1,94-2,04 (2H, m), 2,16-2,45 (6H, m), 2,71 (3H, d), 3,03-3,16 (2H, m), 3,23 (1H, d), 4,32-4,43 (1H, m), 6,89 (3H, t), 7,08 (1H, d), 7,25 (2H, t), 7,37 (1H, d).

MS (ES+ve) 523/525 (M+H)⁺.

Os seguintes compostos foram preparados a partir do éster correspondente utilizando-se o método do Exemplo 4:

20

Exemplo	Nome	Ms [M+H] ⁺ (APCI+)	$^1\text{H NMR } \delta_{(\text{CD}_3\text{OD})}$
5	ácido (2S)-2-(4-([4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-1-piperidil]metil)-1-piperidil)-3-(4-fluorfenil)-propanóico	503/505	1,00 (3H, s), 1,20-1,36 (2H, m), 1,50-1,63 (1H, m), 1,71-1,85 (4H, m), 1,94-2,04 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,19-2,25 (3H, m), 2,29-2,44 (3H, m), 2,63-2,74 (3H, m), 3,03-3,16 (2H, m), 3,22 (1H,

			d), 4,33-4,42 (1H, m), 6,85-6,92 (3H, m), 7,05- 7,10 (2H, m), 7,25 (2H, dd)
6	ácido (S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorfenil)-2-metilpropanóico	537/539	1,00 (3H, s), 1,21-1,36 (2H, m), 1,49-1,63 (1H, m), 1,71-1,86 (4H, m), 1,95-2,06 (2H, m), 2,16- 2,26 (3H, m), 2,28-2,44 (3H, m), 2,31 (3H, s), 2,62-2,75 (3H, m), 3,02- 3,17 (2H, m), 3,22 (1H, d), 4,37-4,46 (1H, m), 6,85-6,93 (3H, m), 7,21- 7,29 (3H, m)
12	Isômero 4 do ácido 2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-metil-3-fenilpropanóico	519/521	0,96 (3H, d), 1,15-1,33 (2H, m), 1,44-1,59 (1H, m), 1,66-1,82 (4H, m), 1,89-2,02 (2H, m), 2,08- 2,43 (9H, m), 2,56-2,72 (4H, m), 3,05 (2H, d), 4,32-4,43 (1H, m), 6,83- 6,91 (1H, m), 7,02-7,16 (3H, m), 7,17-7,27 (3H, m)

EXEMPLO 11

Este Exemplo ilustra a preparação do Isômero 3 do ácido 2-(4-{[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]-metil}piperidin-1-il)-2-metil-3-fenilpropanóico.

2-(4-{[4-(3,4-Dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]-metil}piperidin-1-il)-2-metil-3-fenilpropanoato de metila (Isômero 3; 177 mg), ácido clorídrico 6M (20 ml) e álcool isopropílico (10 ml) foram aquecidos juntos a 98°C por 22

dias. A mistura foi então resfriada, concentrada e purificada por HPLC em fase reversa utilizando-se 95:5 acetato de amônia 0,1% aquoso/acetonitrila para 5:95 acetato de amônia 0,1% aquoso/acetonitrila durante 10 minutos, coluna Symmetry, para produzir o composto título (38 mg).

MS $[M-H]^-$ 519/521 (APCI-)

1H NMR $\delta_{(CD_3OD)}$: 1,01 (3H, s), 1,24-1,35 (2H, m), 1,50-1,62 (1H, m), 1,71-1,87 (4H, m), 1,96-2,05 (2H, m), 2,15-2,26 (4H, m), 2,30 (3H, s), 2,32-2,43 (2H, m), 2,61-2,75 (3H, m), 3,01-3,18 (2H, m), 3,25 (1H, d), 4,38-4,46 (1H, m), 6,91 (1H, d), 7,08-7,29 (6H, m).

Os seguintes compostos foram preparados a partir do éster correspondente utilizando-se o método do Exemplo 11:

15

Exemplo	Nome	Ms $[M+H]^+$ (APCI+)	1H NMR $\delta_{(CD_3OD)}$
8	Isômero 1 do ácido 2-[4-[[4-(3,4-dicloro-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-metil-3-fenilpropanóico	505/507	1,01 (3H, s), 1,17-1,37 (2H, m), 1,50-1,62 (1H, m), 1,70-1,82 (4H, m), 1,94-2,06 (2H, m), 2,15-2,47 (6H, m), 2,66-2,76 (4H, m), 3,05-3,18 (2H, m), 4,34-4,42 (1H, m), 6,88 (1H, dd), 7,07-7,13 (2H, m), 7,17 (2H, t), 7,25 (2H, t), 7,25 (2H, d), 7,37 (1H, d)
9	Isômero 2 do ácido 2-[4-[[4-(3,4-dicloro-fenoxi)-1-	505/507	1,01 (3H, s), 1,19-1,36 (2H, m), 1,50-1,63 (1H, m), 1,76 (4H, d), 1,95-

	piperidil]metil]-1-piperidil]-2-metil-3-fenilpropanóico		2,04 (2H, m), 2,16-2,26 (4H, m), 2,31 (2H, t), 2,43 (1H, t), 2,65-2,76 (3H, m), 3,13 (2H, t), 4,34-4,43 (1H, m), 6,87-6,90 (1H, m), 7,08-7,13 (2H, m), 7,17 (2H, t), 7,25 (2H, d), 7,37 (1H, d)
10	ácido (±)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-metil-3-fenilpropanóico	519/521	1,01 (3H, s), 1,24-1,35 (2H, m), 1,50-1,62 (1H, m), 1,71-1,87 (4H, m), 1,96-2,05 (2H, m), 2,15-2,26 (4H, m), 2,30 (3H, s), 2,32-2,43 (2H, m), 2,61-2,75 (3H, m), 3,01-3,18 (2H, m), 3,25 (1H, d), 4,38-4,46 (1H, m), 6,91 (1H, d), 7,08-7,29 (6H, m)

EXEMPLO 20

Este Exemplo ilustra a preparação do sal de sódio do ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-

5 piperidil]metil]-1-piperidil]-3-fenilpropanóico.

Ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-fenilpropanóico (1,0 g) foi suspenso em metanol. Foi adicionado hidróxido de sódio (79 mg) em água (1 ml) e a solução resultante foi posta sob
10 agitação por 1 h e então o solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em etanol (50 ml) em refluxo e então deixado resfriar. O volume foi reduzido para 30 ml por evaporação e a solução resultante foi deixada cristalizar

durante a noite. A coleta dos cristais resultantes produziu o composto título (0,6 g).

Ponto de fusão: 227-229°C

2,48% de água pela análise de Karl Fisher

5 ^1H NMR $\delta_{(\text{CD}_3\text{OD})}$: 1,10-1,26 (2H, m), 1,43-1,53 (1H, m),
1,62-1,75 (4H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,13 (2H, d), 2,21
(3H, s), 2,18-2,27 (2H, m), 2,33 (2H, t), 2,53-2,62 (2H,
m), 2,67-2,75 (1H, m), 2,86-2,95 (1H, m), 2,96-3,07 (2H,
m), 3,11-3,17 (1H, m), 4,26-4,36 (1H, m), 6,81 (1H, d),
10 7,01 (1H, t), 7,10 (2H, t), 7,13-7,20 (3H, m).

EXEMPLO 21

Este Exemplo ilustra a preparação do sal de sódio do ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorfenil)-propanóico.

15 Este composto foi preparado seguindo-se o método do Exemplo 20 utilizando-se ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorfenil)-propanóico e recristalização por agitação com isopropanol.

20 Ponto de fusão: 230-232°C.

^1H NMR $\delta_{(\text{CD}_3\text{OD})}$ 1,13-1,40 (2H, m), 1,53-1,68 (1H, m),
1,75-1,89 (4H, m), 1,96-2,08 (2H, m), 2,25 (2H, d), 2,31-
2,50 (7H, m), 2,66-2,75 (2H, m), 2,82 (1H, dd), 2,98-3,15
(3H, m), 3,22 (1H, dd), 4,38-4,49 (1H, m), 6,91-7,00 (3H,
25 m), 7,25-7,32 (3H, m).

EXEMPLO 22

Este Exemplo ilustra a preparação do sal de potássio do ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorfenil)-propanóico.

Este composto foi preparado seguindo-se o método do Exemplo 20 utilizando-se ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluor-fenil)-propanóico e hidróxido de potássio. O produto
 5 inicial da evaporação do solvente foi re-suspendido em metanol e evaporado e então suspenso em éter dietílico e evaporado para produzir o composto título.

Ponto de fusão: 210-214°C.

EXEMPLO 23

10 Este Exemplo ilustra a preparação do sal do ácido metanosulfônico do ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-fenilpropanóico.

Ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-fenilpropanóico (1,0 g) foi
 15 suspenso em metanol:água (3:1, 30 ml). Foi adicionado ácido metanosulfônico (190 mg) e a mistura foi aquecida sob refluxo até que foi obtida uma solução. A solução foi resfriada e o solvente foi evaporado. Recristalização a
 20 partir de etanol produziu o composto título (0,9 g).

Ponto de fusão: 225-228°C

3,09% de água pela análise de Karl Fisher

¹H NMR $\delta_{(CD_3OD)}$ 1,54-1,71 ((2H, m), 2,00-2,29 (7H, m),
 2,35 (3H, s), 2,70 (3H, s), 2,98-3,07 (2H, m), 3,10 (2H,
 25 d), 3,23 (2H, d), 3,27-3,43 (4H, m), 3,53 (1H, d), 3,65
 (1H, d), 3,75-3,84 (1H, m), 4,63-4,73 (1H, m), 6,96 (1H,
 d), 7,20-7,26 (1H, m), 7,26-7,39 (5H, m).

EXEMPLO 24

Este Exemplo ilustra a preparação do sal do ácido
 30 benzenosulfônico do ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-

metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-fenil-propanóico.

Este composto foi preparado seguindo-se o método do Exemplo 23 utilizando-se ácido benzenosulfônico. O sal
5 cristalizou diretamente pelo resfriamento da solução inicial.

Ponto de fusão: 160-162°C

2,4% de água pela análise de Karl Fisher

¹H NMR $\delta_{(CD_3OD)}$ 1,55-1,71 (2H, m), 2,00-2,27 (7H, m),
10 2,34 (3H, s), 2,98-3,13 (4H, m), 3,23 (2H, d), 3,26-3,43
(4H, m), 3,52 (1H, d), 3,64 (1H, d), 3,79 (1H, t), 4,61-
4,71 (1H, m), 6,96 (1H, d), 7,19-7,26 (1H, m), 7,27-7,35
(5H, m), 7,39-7,46 (3H, m), 7,81-7,86 (2H, m).

EXEMPLO 25

15 Este Exemplo ilustra a preparação de do sal do ácido benzenosulfônico do ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluor-fenil)-propanóico.

Este composto foi preparado seguindo-se o método do
20 Exemplo 24.

Ponto de fusão: 259-260°C.

EXEMPLO 26

Este Exemplo ilustra a preparação do ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-
25 piperidil]-3-(4-fluorfenil)-propanóico, hidrocloreto.

Ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorfenil)-propanóico
(0,75 g) foi suspenso em éter e foi adicionada uma
solução HCl em dioxano (4M, 0,37 ml). A mistura foi posta
30 sob agitação durante a noite e então evaporada. O resíduo

foi tratado com éter e então evaporado e este procedimento foi repetido várias vezes até que foi obtido um sólido fluido. Este sólido foi secado a vácuo a 50°C durante a noite. O sólido resultante foi suspenso em metanol com aquecimento e então coletado e secado para produzir o composto título (0,55 g).

Ponto de fusão: 281-283°C.

EXEMPLO 26

Isto ilustra a preparação do ácido 2-benzil-2-(4-([4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]metil)piperidin-1-il)-butanóico.

Este composto foi preparado a partir de 2-benzil-2-(4-([4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]metil)piperidin-1-il)butanoato de metila seguindo-se o método do Exemplo 4 para produzir o composto título.

MS (APCI⁺) 519/521 (M+H⁺).

EXEMPLO 27

Isto ilustra a preparação do ácido (S)-2-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-fenil-propiónico.

Hidróxido de tetra-n-butilamônio (3,12 g) foi dissolvido em acetonitrila (5 ml) e adicionado a uma suspensão de éster metílico do ácido (S)-2-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-fenil-propiónico (1,0 g) em acetonitrila (9 ml) à temperatura ambiente. A mistura foi posta sob agitação nesta temperatura por 3 h então éter *tert*-butil metílico (10 ml) foi adicionado, seguido de água (4 ml). Uma solução de acetato de amônia (0,89 g) em água (5 ml) foi adicionada provocando a precipitação do produto da solução.

A mistura foi posta sob agitação por 3 h à temperatura ambiente e então filtrada. A torta de filtro foi lavada com água (50 ml) e éter *tert*-butil metílico (20 ml). O produto foi secado a vácuo a 40°C para produzir o composto
5 título (0,88 g).

EXEMPLO 28

Isto ilustra a preparação do ácido (S)-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-(4-fluor-fenil)-propiónico (Forma I)

10 A uma solução de éster metílico do ácido (S)-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-(4-fluor-fenil)-propiónico (1 g) em acetonitrila (9 ml) (Intermediário 28) foi adicionada uma solução of hidróxido de tetra-*n*-butilamônio (3,31 g, 48% em
15 peso em água) em acetonitrila (5 ml) por 10 minutos a 20°C.

A mistura reacional foi posta sob agitação a 20-22°C por 2 horas. Foi adicionado éter *tert*-butil metílico (10 ml) à mistura reacional seguido de uma solução de acetato de amônia (0,87 g) em água (5 ml). Após 1 h de agitação à
20 temperatura ambiente, água (5 ml) foi adicionada. O precipitado formado foi posto sob agitação durante a noite à temperatura ambiente.

O sólido foi filtrado e lavado (lavagem de lama) com água (2 x 4 ml) e éter *tert*-butilmetil metílico (6 ml). O
25 sólido foi secado a 40°C sob pressão reduzida durante a noite para produzir o composto título como um sólido incolor (0,44 g; ponto de fusão 230-237°C, começa a se degradar a 220°C).

¹H NMR $\delta_{(CD_3OD)}$ 1,25-1,40 (2H, m), 1,5-1,65 (1H, m),
30 1,70-1,90 (4H, m), 1,92-2,10 (2H, m), 2,20-2,25 (2H, m),

2,35 (3H, s), 2,35-2,42 (4H, m) 2,6-2,75 (2H, m), 2,78-2,90 (1H, m), 2,97-3,20 (4H, m), 4,38-4,50 (1H, m), 6,85-7,00 (3H, m), 7,20-7,30 (3H, m)

MS (ES+ve) 523 (M+H)+.

5

A XRPD da Forma I é mostrada na Figura 1.

Pos. [$^{\circ}2\theta$]	espaçamento d [Å]	Int. Rel. [%]
2,2272	39,63447	50,62
2,6914	32,79941	35,64
5,3443	16,52252	1,17
7,1482	12,35663	100
8,75	10,09782	3,57
10,7172	8,24831	6,89
12,6424	6,9962	2,39
13,2608	6,67132	10,35
14,0758	6,28685	2,26
14,2953	6,19079	2,23
15,1222	5,85406	1,09
15,9917	5,53767	5,72
17,8742	4,95848	2,63
18,2983	4,8445	7,36
18,7722	4,722326	21,26
19,2498	4,60712	7,52
19,7833	4,48407	4,5
20,1738	4,39815	3,34
21,237	4,1803	2,3
22,2454	3,99304	1,4
23,3765	3,80232	2,41
24,3555	3,65165	5,04
24,6251	3,61229	5,33
25,4107	3,50236	2,98
25,9888	3,42575	1,53

Pos. [$^{\circ}2\theta$]	espaçamento d [Å]	Int. Rel. [%]
26,3646	3,37776	1,87
26,8953	3,31231	1,55
31,2745	2,85777	0,79
33,0542	2,70785	1,22
34,2844	2,61345	1,18

EXEMPLO 29

Isto ilustra a preparação do ácido (S)-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-(4-fluor-fenil)-propiônico (Forma II).

A éster metílico do ácido (S)-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-(4-fluorfenil)-propiônico (5 g) em acetonitrila (40 ml) foi adicionada uma solução de hidróxido de tetra-n-butilamônio (15,10 g, 48% em peso em água) em acetonitrila (25 ml) durante 10 minutos entre 10-20°C. A mistura reacional foi posta sob agitação a 20-22°C por 2 h. À mistura reacional foi adicionada uma solução de acetato de amônia (4,35 g) em água (50 ml) formando um precipitado. Uma pequena quantidade do sólido foi retirada, isolada por filtração e lavada com água três vezes. A análise XRPD deste sólido indicou que era a Forma II. A lama foi então posta sob agitação durante a noite à temperatura ambiente. Uma amostra da lama foi verificada novamente por XRPD que mostrou que era agora a Forma I. O sólido foi filtrado e lavado (lavagem da lama) com água (3 x 20 ml). O sólido foi secado em um forno a 40°C sob pressão reduzida durante a noite para produzir o composto título como um sólido incolor (3,60 g).

A XRPD da Forma II é mostrada na Figura 2.

Pos. [2θ]	espaçamento d [Å]	Int. Rel. [%]
2,2315	39,55948	99,14
2,6749	33,00216	76,85
5,3589	16,47747	3,63
7,186	12,29168	100
8,6551	10,20831	1,83
10,0439	8,79962	3,1
11,0966	7,96713	1,2
12,1727	7,26509	7,68
13,1501	6,72725	14,53
14,3825	6,15345	3,85
15,1743	5,83409	2,28
17,0236	5,20427	40,99
17,3697	5,10133	64,11
18,5373	4,78257	8,87
19,1233	4,63731	67,78
19,3663	4,57968	30,28
20,0799	4,41851	6,99
21,069	4,21325	10,79
22,247	3,99275	7,08
22,8768	3,88424	3,31
24,417	3,64259	28,48
25,1834	3,53346	18,08
27,5786	3,23177	3,67
33,7683	2,6522	1,92
34,6377	2,58759	6,2
38,741	2,32245	1,74

EXEMPLO 30

Isto ilustra a preparação do ácido (2S)-2-(4-{[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-3-(4-fluorfenil)propanóico.

5 A) (2S)-2-(4-{[4-(3,4-Dicloro-2-metilfenoxi)-piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-3-(4-fluorfenil)-propanoato de metila

Peneiras em pó (20 g, 4 Å) foram adicionadas a uma solução de (2R)-3-(4-fluorfenil)-2-hidroxiopropanoato de metila (32 g) em diclorometano (200 ml). A mistura foi
10 posta sob agitação, sob atmosfera de nitrogênio, à temperatura ambiente, por 15 min então resfriada para 0°C. Foi adicionado anidreto triflico (29,9 ml), seguido, após 10 min, de 2,6-lutidina (41,4 ml), a qual foi adicionada
15 durante aproximadamente 1 h. A agitação foi mantida por 1 h a 0°C. Uma solução de 4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidina (57,6 g) em diclorometano (600 ml) foi adicionada a uma taxa tal que a temperatura interna não excedeu a 5°C. Foi adicionada trietilamina
20 (49,5 ml) gota-a-gota e a mistura foi posta sob agitação a 0°C por 1 h. A mistura reacional foi filtrada através de um plugue de sílica; lavando-se completamente com diclorometano. O filtrado foi reduzido em volume por evaporação sob pressão reduzida e então lavado (2x) com
25 água. A fração orgânica foi secado (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo para produzir o composto título como um óleo marrom.

B) Ácido (2S)-2-(4-{[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-3-(4-fluorfenil)-
30 propanóico.

Uma solução de hidróxido de lítio monohidrato (27,0 g) em água (180 ml) foi adicionada gota-a-gota a um solução gelada de (2S)-2-(4-{[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-3-(4-fluorfenil)-propanoato de metila (da etapa A) em metanol (115 ml) e THF (450 ml). A mistura foi posta sob agitação à temperatura ambiente durante a noite. Uma solução de acetato de amônia (165 g) em água (300 ml) foi adicionada à mistura reacional, seguida de éter dietílico (550 ml). A mistura das duas fases foi posta sob agitação rapidamente por 5,5 h então o sólido foi coletado. O sólido foi lavado com água (2 x 300 ml) e éter dietílico (3 x 300 ml) e então secado em um forno a vácuo a 40°C durante a noite (batelada um).

Uma segunda batelada do sólido foi coletada do filtrado após repouso por 24 h. Este foi lavado de maneira similar com água e éter dietílico então secado (batelada dois).

Hidróxido de lítio monohidrato (1 eq. em água) foi adicionado à mistura da batelada um em metanol e THF. O ácido livre foi precipitado por adição de acetato de amônia em água. Mais uma vez, duas colheitas de cristais foram obtidas em diferentes momentos no tempo (bateladas três e quatro). A batelada três foi tratada com hidróxido de lítio e então acetato de amônia como antes para produzir duas colheitas adicionais (bateladas cinco e seis).

O sal de lítio da batelada dois foi preparado por adição de hidróxido de lítio monohidrato (1 eq. em água). Esta solução foi extraída com diclorometano. Uma solução de acetato de amônia em água foi adicionada à camada de

diclorometano e um precipitado sólido foi coletado por filtração (batelada sete).

As bateladas quatro, seis e sete foram combinadas e secadas para produzir o composto título (31,19 g).

5 ^1H NMR $\delta_{(\text{CD}_3\text{OD} + 1 \text{ gota de NaOD})}$ 1,25 (2H, ddd), 1,50-1,61 (1H, m), 1,72-1,84 (4H, m), 1,94-2,02 (2H, m), 2,22 (2H, d), 2,27-2,40 (7H, m), 2,61-2,68 (2H, m), 2,82 (1H, dd), 2,99-3,08 (3H, m), 3,13 (1H, dd), 4,36-4,43 (1H, m), 6,87-6,95 (3H, m), 7,22-7,27 (3H, m).

10 MS 521/523 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (APCI-).

EXEMPLO 31

Isto ilustra a preparação do ácido (2S)-2-(4-{{[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il})-3-fenilpropanóico.

15 A) (2S)-2-(4-{{[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il})-3-fenilpropanoato de metila.

Peneiras em pó (20 g, 4 Å) foram adicionadas a uma solução de (2R)-2-hidroxi-3-fenilpropanoato de metila (32,8 g) em diclorometano (200 ml). A mistura foi posta sob agitação, sob atmosfera de nitrogênio, à temperatura ambiente, por 15 min então resfriada para 0°C. Anhidreto triflico (33,7 ml) foi adicionado, seguido, após 10 min, por 2,6-lutidina (46,7 ml), a qual foi adicionada durante aproximadamente 1 h. A agitação foi mantida por 1 h a 0°C. Uma solução de 4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidina (65,0 g) em diclorometano (600 ml) foi a uma taxa tal que a temperatura interna não excedeu a 5°C. Trietilamina (55,8 ml) foi adicionada gota-a-gota e a 25 30 mistura foi posta sob agitação a 0°C por 1 h. A mistura

reacional foi filtrada através de um plugue de sílica; lavando-se completamente com diclorometano. O filtrado foi reduzido em volume por evaporação sob pressão reduzida e então lavado (2x) com água. A fração orgânica foi secada
5 (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo para produzir o composto título como um óleo marrom.

B) Ácido (2S)-2-(4-{[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-3-fenilpropanóico.

Uma solução of hidróxido de lítio monohidrato (30,5
10 g) em água (180 ml) foi adicionado gota-a-gota a uma solução gelada de (2S)-2-(4-{[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-3-fenilpropanoato de metila (da etapa A) em metanol (115 ml) e THF (450 ml). A mistura foi posta sob agitação à temperatura
15 ambiente durante a noite. Uma solução de acetato de amônia (165 g) em água (300 ml) foi adicionada à mistura reacional, seguida de éter *tert*-butil metílico (300 ml). A mistura em duas fases foi posta sob agitação rapidamente por 2 h. O sólido foi coletado, lavado com água (3 x 300
20 ml) e éter dietílico (3 x 200 ml). O sólido foi adicionado a éter dietílico e posto sob agitação por 1 h então filtrado. Foi adicionado éter dietílico fresco e o procedimento de agitação e filtração foi repetido. O sólido obtido foi secado a vácuo a 50°C durante a noite
25 para produzir o composto título (33 g).

¹H NMR δ_(CD₃OD + 1 gota de NaOD) 1,16-1,35 (2H, m), 1,50-1,62 (1H, m), 1,72-1,84 (4H, m), 1,94-2,03 (2H, m), 2,22 (2H, d), 2,27-2,39 (7H, m), 2,59-2,69 (2H, m), 2,85 (1H, dd), 3,01-3,09 (3H, m), 3,16 (1H, dd), 4,36-4,44 (1H, m), 6,89
30 (1H, d), 7,11 (1H, dt), 7,17-7,27 (5H, m).

MS 503/505 [M-H]- (APCI-).

EXEMPLO 32

Isto ilustra a preparação do ácido (2*S*)-2-(4-{[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-3-
5 (4-fluorfenil)-2-metilpropanóico hidrato (Forma A).

(2*S*)-2-(4-{[4-(4-Cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]-metil}piperidin-1-il)-3-(4-fluorfenil)-2-metilpropanoato de metila (34,5 g) e ácido bromídrico aquoso 50% (1,5 L) foram
aquecidos juntos a 160°C por 72 h. O ácido bromídrico foi
10 então removido a vácuo. O sólido resultante foi dissolvido em uma mistura 3:1 de acetonitrila:água (350 ml) e foi adicionada uma solução de hidróxido de lítio monohidrato (7 g) em água (50 ml). Uma solução de acetato de amônia (15,42 g) em água (30 ml) foi adicionada, seguida de
15 isohexano (150 ml). A mistura foi então posta sob agitação vigorosamente por 1 h, e deixada em repouso por 1 h. O precipitado sólido foi coletado, bem lavado com éter dietílico e secado durante a noite a vácuo. O sólido foi recristalizado a partir de acetonitrila:água 3:1 (400 ml)
20 para produzir o composto título (21 g) como um hidrato canal (Forma A).

3,85% de água (análise de Karl-Fischer)

MS ES+ (+ve) 503/505 (M+H)⁺

¹H NMR δ_(CD₃OD) 1,32 (3H, s), 1,41-1,68 (2H, m), 1,72-
25 1,84 (3H, s), 1,85-2,13 (4H, m), 2,15 (3H, s), 2,24-2,29 (2H, m), 2,31-2,41 (2H, m), 2,61-2,76 (2H, m), 2,96-3,09 (3H, m), 3,18 (1H, d), 3,32-3,40 (1H, m), 3,59-3,72 (1H, m), 4,30-4,42 (1H, m), 6,85 (1H, d), 6,96 (2H, t), 7,03-
7,11 (2H, m), 7,23-7,31 (2H, m)

30 A XRPD para a Forma A é mostrada na Figura 3.

Pos. [$^{\circ}2\theta$]	espaçamento d [Å]	Int. Rel. [%]
5,3042	16,64746	38,18
10,6081	8,33289	15,1
12,2996	7,19041	21,34
12,9368	6,83768	17,84
13,8637	6,38254	100
15,4899	5,71594	21,07
15,9475	5,55295	43,36
16,9292	5,23307	45,21
19,6122	4,52282	46,88
20,0506	4,4249	39,58
20,4452	4,34037	43,68
21,1148	4,20421	37,21
21,4664	4,13615	17,97
22,5577	3,93845	5,89
23,5073	3,78147	5,72
24,0362	3,69943	31,3
24,7697	3,59152	30,35
25,1369	3,53988	10,04
25,8045	3,4498	15,74
26,74	3,33119	9,4
27,8356	3,20251	4,01
29,399	3,03566	11,28
29,642	3,01123	11,65
31,3761	2,84874	7,22
32,3322	2,76665	7,42
33,6764	2,65923	5,23
34,41	2,6042	4,99
35,8167	2,50508	4,12

EXEMPLO 33

Isto ilustra a preparação do ácido (2R)-2-(4-{[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-3-(4-fluorfenil)-2-metilpropanóico.

5 Este foi preparado seguindo-se o método do Exemplo 32 utilizando-se (2R)-2-(4-{[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-3-(4-fluorfenil)-2-metilpropanoato de metila.

¹H NMR δ_(CD₃OD) 1,31 (3H, s), 1,50 (1H, q), 1,62 (1H, q), 1,73-1,84 (2H, m), 1,85-2,12 (5H, m), 2,16 (3H, s), 2,31 (2H, d), 2,35-2,46 (2H, m), 2,66-2,78 (2H, m), 2,95-3,11 (3H, m), 3,18 (1H, d), 3,36 (1H, d), 3,60-3,71 (1H, m), 4,33-4,43 (1H, m), 6,86 (1H, d), 6,96 (2H, t), 7,03-7,11 (2H, m), 7,26 (2H, t).

15 MS (ES-ve) 501/503 (M-H)⁺

EXEMPLO 34

Ácido (2S)-2-(4-{[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-3-(4-fluorfenil)-2-metilpropanóico Forma B.

20 Ácido (2S)-2-(4-{[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-3-(4-fluorfenil)-2-metilpropanóico (por exemplo amorfo ou cristalino) pode inicialmente ser parcialmente dissolvido em um solvente orgânico e posto sob agitação que a Forma B seja obtida. O
25 processo envolve uma transformação mediada por solução na lama sem dissolução completa do material de partida. Esta transformação é conduzida termodinamicamente para produzir uma forma mais estável com uma solubilidade mais baixa sob as condições avaliadas.

A Forma B é tipicamente formada quando uma lama da Forma A do ácido (2S)-2-(4-([4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-piperidin-1-il]metil)piperidin-1-il)-3-(4-fluorfenil)-2-metilpropanóico é posta sob agitação em etanol a 25°C ou 5 60°C por mais de um dia.

A XRPD para a Forma B do ácido (2S)-2-(4-([4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil)piperidin-1-il)-3-(4-fluorfenil)-2-metilpropanóico solvato em etanol é mostrada na Figura 4.

10

Pos. [$^{\circ}2\theta$]	espaçamento d [Å]	Int. Rel. [%]
7,6772	11,50625	32,02
8,9078	9,91929	3,67
13,307	6,64827	100
13,7582	6,43123	6,47
15,2087	5,82096	32,61
15,4305	5,73779	15,65
16,3607	5,41362	6,19
17,3791	5,09859	18,01
18,3842	4,82206	71,89
19,6742	4,5087	87,16
20,0571	4,42348	6,95
20,6439	4,29904	13,54
21,6962	4,09284	43,29
22,7189	3,91087	19,79
23,0611	3,85361	8,87
24,3742	3,6489	5,79
26,3108	3,38455	2,6
26,7429	3,33083	4,82
29,037	3,07268	1,93
29,8487	2,99095	1,32
32,0179	2,79309	2,41

EXEMPLO 35

A atividade de ligação ao receptor H1 de histamina dos compostos da invenção foi acessada por deslocamento competitivo de [3H]-pirilamina 1 nM (Amersham, Bucks, código do produto TRK 608, atividade específica 30 Ci/mmol) para membranas de 2 µg preparadas a partir de células CHO-K1 recombinantes que expressam o receptor H1 humano (Euroscreen SA, Bruxelas, Bélgica, código do produto ES-390-M) em tampão de ensaio (50 mM Tris pH 7,4 contendo 2 mM de MgCl₂, 250 mM de sacarose e 100 mM de NaCl) por 1 hora à temperatura ambiente.

Os seguintes compostos da invenção produziram inibição da ligação de [3H]pirilamina:

Exemplo	H1 pKi
3	7,5
4	7,1
6	7,5
13	7,0

15

EXEMPLO 36

Alteração do formato induzida por eotaxina-2 em eosinófilos em sangue humano *in vitro*

Ver, por exemplo, "Differential regulation of eosinophil chemokine signaling via CCR3 and non-CCR3 pathways", Sabroe I., Hartnell A., Jopling L.A., Bel S., Ponath P.D., Pease J.E., Collins P.D., Williams T.J. *J. Immunol.* 1999 Mar 1;162(5):2946-55.

Sangue humano, coletado por punção venosa em tubos de 9 ml de lítio-heparina, foi incubado com eotaxina-2

25

agonista de CCR3 na presença de veículo (DMSO 0,1% v/v) ou o composto de teste por 4 minutos a 37°C em uma placa profunda de 96 poços quadrados. O sangue foi fixado com Optilyse B (100 µl) à temperatura ambiente por 10 minutos e
5 então as células sanguíneas vermelhas foram lisadas com água destilada (1 ml) por 60 minutos à temperatura ambiente.

A placa foi centrifugada à temperaturas por 5 minutos a 300 g. O pélete foi re-suspendido em tampão de ensaio
10 (PBS sem CaCl₂ e MgCl₂, contendo HEPES (10 mM), glicose (10 mM) e BSA 0,1% (p/v), pH 7,4) e as amostras foram analisadas utilizando-se citometria de fluxo (FC500, Beckman Coulter). A alta auto-fluorescência dos eosinófilos permitiu que fossem identificados como uma
15 população distinta dos outros tipos de células sanguíneas. O formato do eosinófilo foi monitorado como o índice de refração da população de eosinófilos conforme determinado utilizando-se o sinal de dispersão frontal ("forward scatter") da citometria de fluxo.

20 A eotaxina-2 induziu uma alteração dependente da concentração na dispersão frontal dos eosinófilos e estes dados foram utilizados para a construção de uma curva concentração efeito (curva E/[A]). O deslocamento para a direita da curva E/[A] da eotaxina-2 na presença de um
25 antagonista de CCR3 foi utilizado para se estimar um valor pA₂ em sangue utilizando-se a seguinte equação:

$$pA_2 \text{ Único} = -\log_{10} ([B]/(r-1))$$

onde r é a razão das concentrações requerida para a metade do efeito máximo da eotaxina-2 na ausência e na presença do antagonista (curva $[A]_{50}$ para eotaxina-2 na presença do antagonista dividido pelo $[A]_{50}$ da eotaxina-2 de controle) e $[B]$ é a concentração molar do antagonista.

Os compostos da invenção a seguir inibiram a alteração de formato:

Exemplo	pA_2 CCR3
1	7,3
2	7,7
3	7,7
4	7,6
5	7,9
6	8,2
12	8,0
13	6,7
14	6,7
16	7,1
20	7,2
21	7,3
22	7,3
23	7,2
24	7,2
25	7,3
26	7,3

EXEMPLO 37

**Determinação da Afinidade do Composto para Receptores
CCR3 Recombinantes Humanos Acessada Por Competição de [³H]-
4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-1'-[4-(metilsulfonyl)-
5 benzoil]-1,4'-bipiperidina por Membranas de Célula CHO-K1
In Vitro**

Membranas, preparadas a partir de células CHO-K1 expressando de forma estável CCR3 humano recombinante, suspendidas em tampão de ensaio (Tris-Base 50 mM, pH 7,4; 10 contendo cloreto de sódio (100 mM) e cloreto de magnésio (2 mM)) foram incubadas na presença de 2 nM de [³H]-4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-1'-[4-(metilsulfonyl)-benzoil]-1,4'-bipiperidina, juntamente com veículo (DMSO 1% v/v), 4-(4-cloro-3-metilfenoxi)-1'-[2-metilsulfonyl)benzoil]-1,4'- 15 bipiperidina (para definir ligação não específica) ou composto de teste por 2 h a 37°C em placas de 96 poços de fundo redondo. As placas foram então filtradas em placas de filtro GF/B, pré-embebidas por 1 hora em solução de revestimento de placa (polietilenimina 0,3% (p/v), BSA 0,2% 20 (p/v) em água deionizada), utilizando-se uma colheitadeira de célula Tomtec de placa de 96 poços. Quatro lavagens (250 µl) com tampão de lavagem (Tris-Base 50 mM, pH 7,4, contendo cloreto de sódio (500 mM) e cloreto de magnésio (2 mM)) foram realizadas a 4°C para remover a radioatividade 25 não ligada. As placas foram secadas e foi adicionado Micro-Scint-O (50 µl) a cada poço. As placas foram vedadas (TopSeal A) e a radioatividade ligada ao filtro foi determinada com um contador de cintilação (TopCount, Packard BioSciences) utilizando um protocolo de contagem de 30 1 minuto.

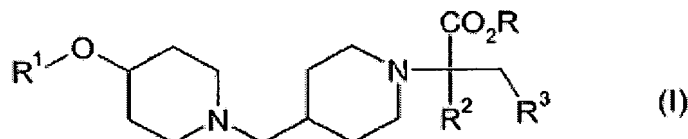
A ligação específica foi determinada a partir dos valores dos poços de controle menos os valores para os poços NSB para cada placa do ensaio. Os valores pIC₅₀ foram calculados utilizando-se um ajuste logístico de quatro parâmetros (onde o pIC₅₀ é definido como o logaritmo negativo da concentração do composto requerida para redução de 50% da ligação específica de [³H]-4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-1'-[4-(metilsulfonil)-benzoil]-1,4'-bipiperidina). Os dados são apresentados como valores pKi médios (calculados pela aplicação uma correção de Cheng-Prussof aos valores pIC₅₀) de um mínimo de 2 experimentos separados.

Exemplo	pKi CCR3
1	9,3
2	9,2
3	9,3
4	9,1
5	9,2
6	9,7
8	7,6
9	8,6
12	8,0
10	8,3
11	8,8
12	9,7
13	8,9
14	9,3
15	8,2

16	8,9
17	9,3
18	8,4
19	8,3
20	8,7
21	9,3
22	9,3
23	8,7
24	8,7
25	9,3
26	9,3

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **caracterizado** pelo fato de apresentar a fórmula (I):



onde:

R^1 é fenil opcionalmente substituído por halogênio, ciano, alquil C_{1-4} ou alcoxi C_{1-4} ;

10

R^2 é metil ou etil;

R é hidrogênio, ou CO_2R é $(CO_2^-)_pR^{p+}$ onde R^{p+} é um cátion univalente, ou dois carboxilatos podem coordenar um cátion divalente;

15 p é 1 ou 2;

R^3 é fenil opcionalmente substituído com halogênio, ciano, alquil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 ou OCF_3 ;

quando R^1 é 2-metil-3,4-diclorofenil e R^3 é 4-fluorfenil, 4-cianofenil ou 2-metoxifenil, então R^2 pode ser também hidrogênio;

20

ou um N-óxido deste; ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

2. Sal **caracterizado** pelo fato de ser do ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-fenilpropanóico, desde que não seja o sal hidrocloreto.

25

3. Sal de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de ser um metanosulfonato ou benzenosulfonato.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de R² ser metil.

5. Composto de acordo com as reivindicações 1 ou 4, **caracterizado** pelo fato de R¹ ser fenil opcionalmente substituído por cloro e metil.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de R¹ ser 2-metil-4-cloro-fenil.

7. Composto de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de R¹ ser 2-metil-3,4-diclorofenil.

10 8. Composto de acordo com as reivindicações 1, 4, 5 ou 6 **caracterizado** pelo fato de R³ ser 4-fluorfenil.

9. Composto de acordo com as reivindicações 1, 4, 5, 6, 7 ou 8 **caracterizado** pelo fato de R ser hidrogênio.

15 10. Composto **caracterizado** pelo fato de ser o ácido (2S)-2-(4-{[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil}-piperidin-1-il)-3-(4-fluorfenil)-2-metilpropanóico, ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

11. Sal farmacologicamente aceitável do ácido (2S)-2-(4-{[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil}-piperidin-1-il)-3-(4-fluorfenil)-2-metilpropanóico, **caracterizado** pelo fato de ser um sal de sódio, potássio ou (CH₂CH₂OH)₃NH⁺, ou um hidrocloreto, dihidrocloreto, hidrobrometo, fosfato, sulfato, acetato, fumarato, maleato, malonato, succinato, tartarato, citrato, oxalato, 25 metanosulfonato, benzenosulfonato ou sal do ácido p-toluenosulfônico.

12. Composto **caracterizado** pelo fato de ser o ácido (2S)-2-(4-{[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil}-piperidin-1-il)-3-(4-fluorfenil)-2-metilpropanóico.

13. Polimorfo do hidrato do ácido (2S)-2-(4-{[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil}-piperidin-1-il)-3-(4-fluorfenil)-2-metilpropanóico (Forma A), **caracterizado** pelo fato de apresentar um padrão de difração de Raio-X em de pó contendo picos específicos em: 5,3 ($\pm 0,1^\circ$), 10,6 ($\pm 0,1^\circ$), 12,3 ($\pm 0,1^\circ$), 12,9 ($\pm 0,1^\circ$), 13,9 ($\pm 0,1^\circ$), 15,5 ($\pm 0,1^\circ$), 15,9 ($\pm 0,1^\circ$), 16,9 ($\pm 0,1^\circ$), 19,6 ($\pm 0,1^\circ$), 20,0 ($\pm 0,1^\circ$), 20,4 ($\pm 0,1^\circ$), 21,1 ($\pm 0,1^\circ$), 21,5 ($\pm 0,1^\circ$), 24,0 ($\pm 0,1^\circ$), 24,8 ($\pm 0,1^\circ$), 25,1 ($\pm 0,1^\circ$), 25,8 ($\pm 0,1^\circ$), 29,4 ($\pm 0,1^\circ$) e 29,6 ($\pm 0,1^\circ$) 2θ .

14. Polimorfo do solvato em etanol do ácido (2S)-2-(4-{[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil}-piperidin-1-il)-3-(4-fluorfenil)-2-metilpropanóico (Forma B), **caracterizado** pelo fato de apresentar um padrão de difração de Raio-X em de pó contendo picos específicos em: 7,7 ($\pm 0,1^\circ$), 13,3 ($\pm 0,1^\circ$), 15,2 ($\pm 0,1^\circ$), 15,4 ($\pm 0,1^\circ$), 17,4 ($\pm 0,1^\circ$), 18,4 ($\pm 0,1^\circ$), 19,7 ($\pm 0,1^\circ$), 20,6 ($\pm 0,1^\circ$), 21,7 ($\pm 0,1^\circ$) e 22,7 ($\pm 0,1^\circ$) 2θ .

15. Composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de R¹ ser 2-metil-3,4-diclorofenil, R² ser hidrogênio e R³ ser 4-fluorfenil.

16. Composto **caracterizado** pelo fato de ser o ácido (S)-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-(4-fluorfenil)-propiónico, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

17. Sal farmaceuticamente aceitável do ácido (S)-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-(4-fluorfenil)-propiónico, **caracterizado** pelo fato de ser um sal de sódio, potássio ou (CH₂CH₂OH)₃NH⁺, ou um hidrocloreto, dihidrocloreto,

hidrobrometo, fosfato, sulfato, acetato, fumarato, maleato, malonato, succinato, tartarato, citrato, oxalato, metanosulfonato, benzenosulfonato ou sal do ácido *p*-toluenosulfônico.

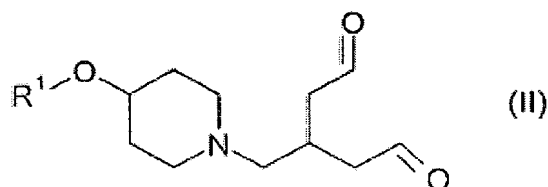
5 18. Composto **caracterizado** pelo fato de ser o ácido (S)-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-(4-fluorfenil)-propiónico.

10 19. Polimorfo do ácido (S)-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-(4-fluorfenil)-propiónico (Forma I), **caracterizado** pelo fato de apresentar um padrão de difração de Raio-X em pó contendo picos específicos em: 2,2 ($\pm 0,1^\circ$), 2,7 ($\pm 0,1^\circ$), 7,1 ($\pm 0,1^\circ$), 10,7 ($\pm 0,1^\circ$), 13,3 ($\pm 0,1^\circ$) e 18,8 ($\pm 0,1^\circ$) 2θ .

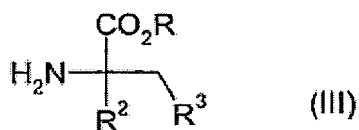
15 20. Polimorfo do ácido (S)-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-(4-fluorfenil)-propiónico (Forma II), **caracterizado** pelo fato de apresentar um padrão de difração de Raio-X em pó contendo picos específicos em: 2,2 ($\pm 0,1^\circ$), 2,67 ($\pm 0,1^\circ$), 7,2 ($\pm 0,1^\circ$), 13,2 ($\pm 0,1^\circ$), 17,0 ($\pm 0,1^\circ$), 17,4 ($\pm 0,1^\circ$), 19,1 ($\pm 0,1^\circ$), 19,4 ($\pm 0,1^\circ$), 21,1 ($\pm 0,1^\circ$), 24,4 ($\pm 0,1^\circ$) e 25,2 ($\pm 0,1^\circ$) 2θ .

21. Processo para a preparação de um composto conforme definido na reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de compreender:

25 a. reação de um composto de fórmula (II):



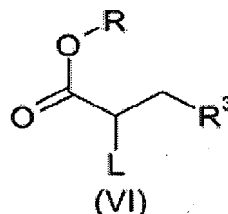
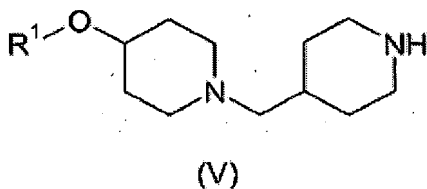
com um composto de fórmula (III):



5 onde R é alquil, na presença de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ou $\text{NaBH}_3(\text{CN})$ em um solvente adequado, a uma temperatura adequada, e subsequente hidrólise do éster; ou,

b. quando R^2 é H, reação de um composto de fórmula (V) com um composto de fórmula (VI):

10



15 onde R é alquil e L é um grupo de partida adequado, em um solvente adequado, a uma temperatura na faixa de 0-30°C, e na presença de uma base; e subsequente hidrólise do éster.

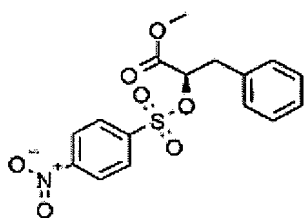
22. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de compreender um composto de fórmula (I), ou um sal conforme reivindicado na reivindicação 2, e um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

23. Composto de fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, conforme definido na reivindicação 1, ou um sal conforme reivindicado na reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de ser para uso em 25 terapia.

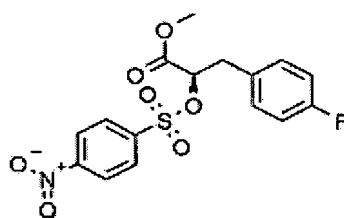
24. Uso de um composto de fórmula (I), ou de um sal farmacologicamente aceitável deste, conforme definido na reivindicação 1, ou de um sal conforme reivindicado na reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para uso em terapia.

25. Método para o tratamento de um estado doente mediado por quimiocina em um mamífero que sofre, ou está sob o risco de sofrer, da dita doença, **caracterizado** pelo fato de compreender a administração, a um mamífero necessitando de tal tratamento, de uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto de fórmula (I), ou de um sal farmacologicamente aceitável deste, conforme definido na reivindicação 1, ou de um sal conforme reivindicado na reivindicação 2.

26. Composto intermediário **caracterizado** pelo fato de apresentar a fórmula:



ou



Éster metílico do ácido (R)-2-(4-nitrobenzenosulfoniloxi)-3-fenilpropionico

Éster metílico do ácido (R)-3-(4-fluorfenil)-2-(4-nitrobenzenosulfoniloxi)-propionico

DESENHOS

Figura 1

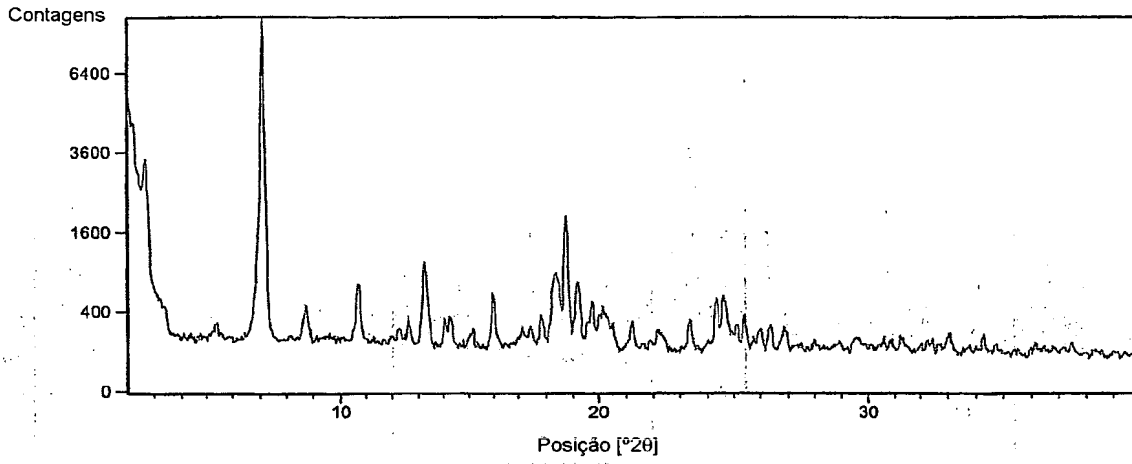


Figura 2

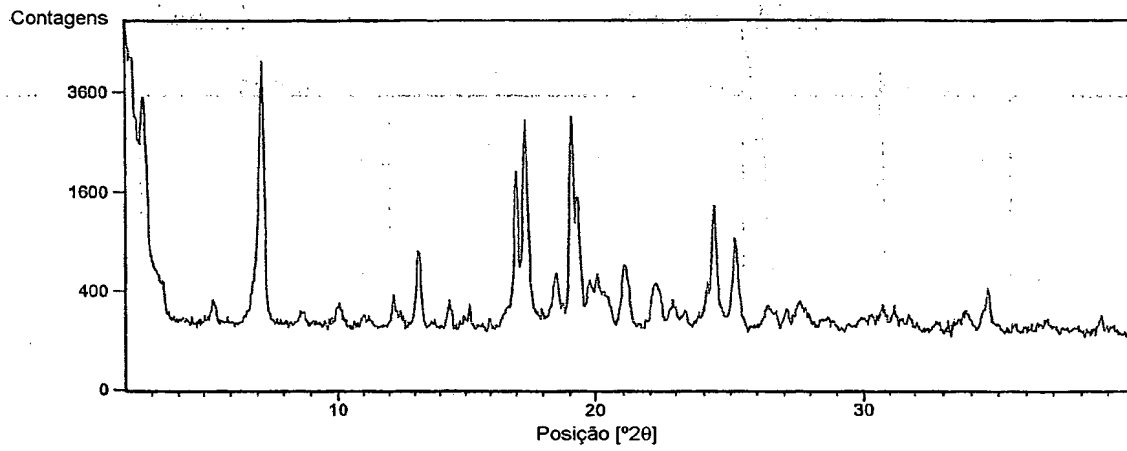


Figura 3

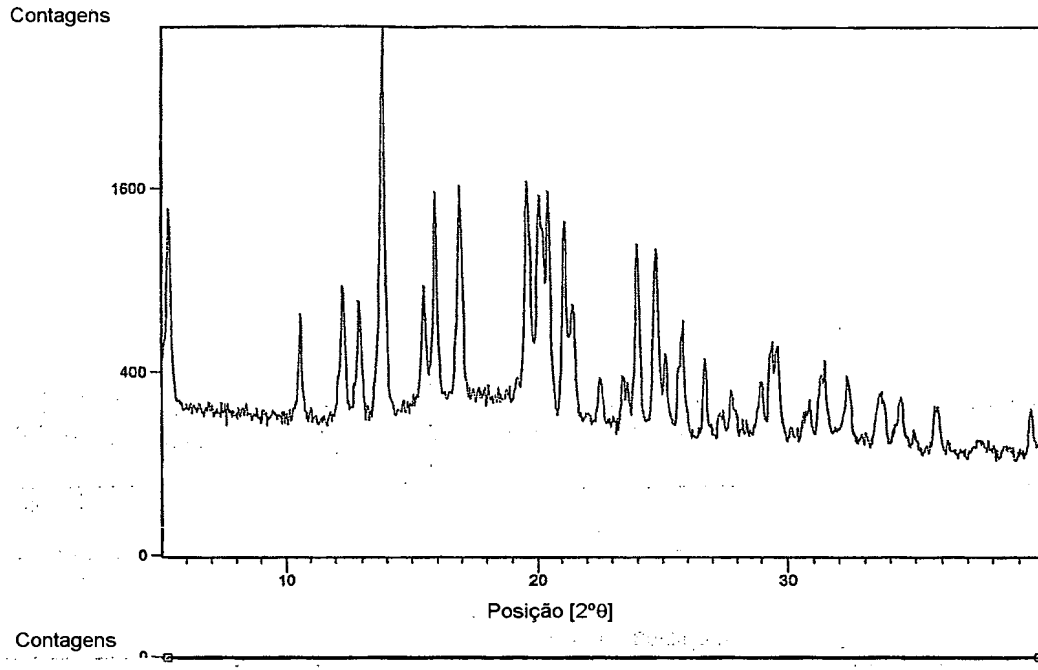
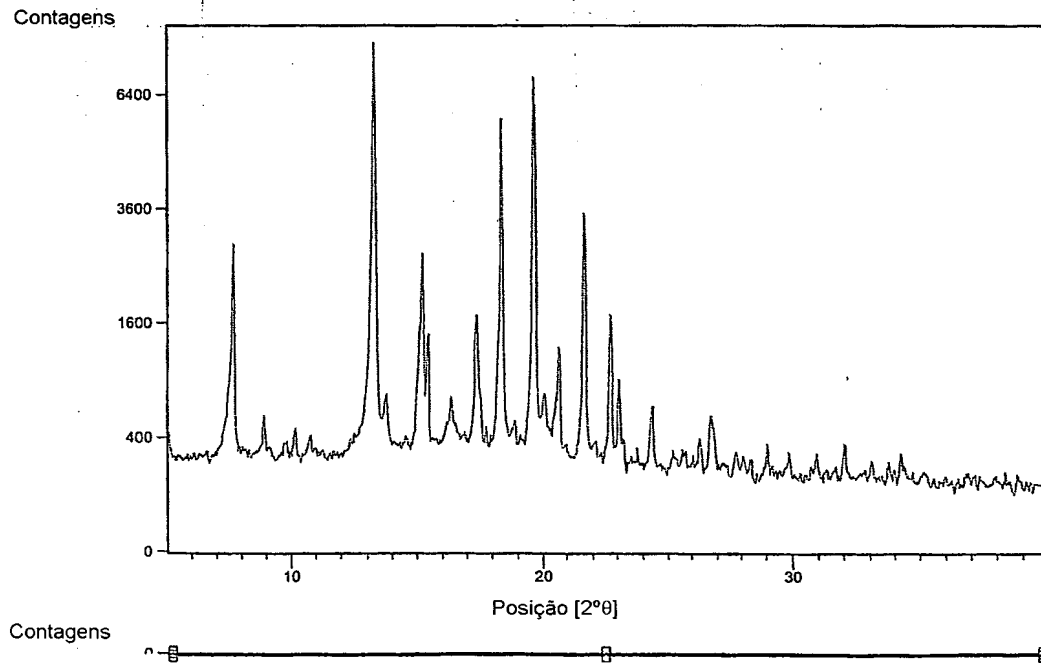
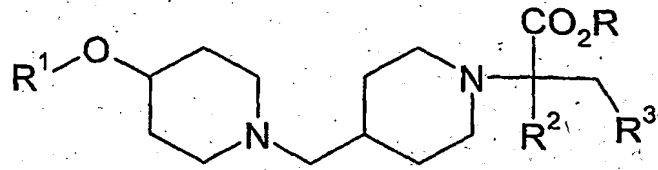


Figura 4



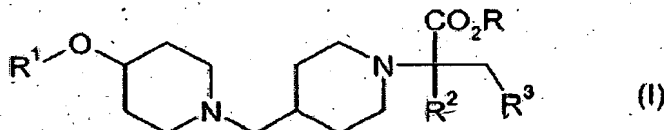


(I)

RESUMO

NOVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA

5 A presente invenção provê um composto de fórmula (I):



10 onde as variáveis estão definidas no relatório
descritivo; a um processo para a preparação de tal
composto; e ao uso de tal composto no tratamento de uma
doença mediada por quimiocina (tal como CCR3).